

Получена: 31 Января 2024 / Принята: 18 Мая 2024 / Опубликовано online: 30 Июня 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.007

ЭОЖ 612.396.2-616.12-612.388.195

СИМПАТИКАЛЫҚ ГИПЕРАКТИВАЦИЯ КЕЗІНДЕ β-АДРЕНОБЛОКАТОР МЕТОПРОЛОЛДЫҢ, АМФ ЖӘНЕ АДЕНОЗИННІҢ МЕТАБОЛИТИКАЛЫҚ ӘСЕРЛЕРІ

Бақытбек С. Советов¹, <http://orcid.org/0000-0001-9291-558>

Рауза Р. Олжаева, <https://orcid.org/0000-0001-5363-7679>

Нурбек С. Смаилов¹, <https://orcid.org/0000-0002-4513-4614>

Ынкар О. Кайрханова¹, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>

Динара Д. Муртазина¹, <https://orcid.org/0000-0001-5447-0794>

Каламкас Т. Сыдыкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5726-2568>

Раушан Т. Динжуманова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8730-2404>

Айжан Ж. Абылгазинова², <https://orcid.org/0000-0002-1894-0709>

¹ «Семей медицина университеті» КеАҚ, Биохимия және химиялық пәндер кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

² «Семей медицина университеті» КеАҚ, Д.М. Түсіпова атындағы педиатрия және медициналық оңалту кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Түйіндеме

Өзектілігі: Қазіргі уақытта кардиологияда жүрек-қан тамырлары ауруларын емдеудің адекватты әдістерін жасау үшін симпатикалық гиперактивация кезінде байқалатын бейімделу процестерінің бұзылу механизмдерін анықтау өте маңызды. Көптеген зерттеулер көрсеткендей, миокардтың ишемиясы жүректе адреналиннің мөлшері жоғарылауымен қатар жүреді. Миокард ишемиясының аумағында оның концентрациясы фондық мәліметтермен салыстырғанда 1,5-2 есе, ал жүректен алыс аумақтарда – 1,4-1,6 есе артық болады. Сонымен қатар бүйрек үсті бездерінде адреналиннің мөлшерінің күрт төмендеуі байқалады. Бұл жүрек бұлшық етіндегі адреналиннің бүйрек үсті безілік табиғаты бар екенін дәлелдейді [2].

Зерттеу мақсаты: Пуринды нуклеотидтер метаболиттерінің (АМФ және аденозин) және селективті β1-адреноблокатор метопрололдың симпатикалық гиперактивация кезіндегі әсерін зерттеу.

Материалдары мен әдістері. Зерттеулер дене салмағы 225 (95% СА:203-238) грамм болатын, 3-3,5 айлық, аталық 160 ақ егеуқұйрықтарға жүргізілді. Жануарлар 3 серияларға бөлінді. Негізгі зерттеу әдістері: Глутатионредуктаза (ГР) және глутатионпероксидазаның (ГПО) белсенділігі С.Н. Власова және авторлар әдісі бойынша анықталды. Биохимиялық зерттеу әдістері қолданылды. Ақуыздың сандық мөлшері Lowry әдісі бойынша анықталды. Фосфор қышқылының мөлшері калибровкалы сызық бойынша есептелді. Аденозинмонофосфатдезаминазаның (АМФ-дезаминаза) және аденозиндезаминазаның белсенділігін С.О. Тапбергенов әдісімен анықталды. МДА мөлшерін анықтау Uchiyama M., Mihara M. әдісі бойынша, диенді конъюгаттарды анықтау В.Б. Гаврилов және авторлар әдісі бойынша жүргізілді.

Зерттеу нәтижелері. Адреналин тәрізді, метопролол, лейкоциттердің, лимфоциттердің жалпы санының арттырады, Т-супрессорлар, НСТ санын төмендетеді. Қан сары суында гипердреналинемия AMPD, AD, 5'Н және ГПО белсендірілуін тудырады, ДК деңгейін жоғарылатады. Қан сары суында AD белсенділігінің біршама жоғарылауы салдарынан «В» коэффициенті (AD/AMPD белсенділігінің қатынасы) артады. Осыған дейін анықталғандай, «В» коэффициентінің жоғарылауы симпатикалық гиперактивация кезінде иммунитеттің Т- и В-бөліктерінің функционалды өзара байланысының күшеюін дәлелдейді. Адреналин тәрізді, кардиоселективті β1-блокатор метопролол, қан сары суында AMPD, AD және 5'Н ферменттерінің белсендірілуін тудырады, В коэффициенті және ДК деңгейін жоғарылатады, бірақ адреналиннен ерекшелігі, метопролол ГПО және каталаза белсенділігін төмендетеді және МДА деңгейін азайтады.

Қорытынды. Алынған мәліметтерді сараптау симпатикалық гиперактивация кезінде, жүректе β1-адреноблокаданың да, көрсетілген дозада жануарларға АМФ пен аденозинді енгізудің де пероксидация процесін азайтатынын және соған адекватты түрде антиоксидантты қорғау ферменттерінің белсенділігін төмендететіні туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: адреналин, АМФ, аденозин, β1-блокатор метопролол, глутатионпероксидаза, каталаза, аденозиндезаминаза, АМФ деаминаза, 5-нуклеотидаза

Abstract

METABOLIC EFFECTS OF β -BLOCKERS METOPROLOL, AMP AND ADENOSINE IN SYMPATHETIC HYPERACTIVATION**Bakytbek S. Sovetov**¹, <http://orcid.org/0000-0001-9291-558>**Rauza R. Olzhaeva**, <https://orcid.org/0000-0001-5363-7679>**Nurbek S. Smailov**¹, <https://orcid.org/0000-0002-4513-4614>**Ynkar O. Kairkhanova**¹, <https://orcid.org/0000-0001-9533-1723>**Dinara D. Murtazina**¹, <https://orcid.org/0000-0001-5447-0794>**Kalamkas T. Sydykova**¹, <https://orcid.org/0000-0002-5726-2568>**Raushan T. Dinzhumanova**¹, <https://orcid.org/0000-0001-8730-2404>**Aizhan Zh. Abylgazinova**², <https://orcid.org/0000-0002-1894-0709>¹ NJSC "Semey Medical University", Department of Biochemistry and Chemical Disciplines, Semey, Republic of Kazakhstan;² NJSC "Semey Medical University", Department of Pediatrics and Medical rehabilitationology named after D.M. Tusupova, Semey, Republic of Kazakhstan.

Relevance: Currently, in cardiology, in order to develop adequate methods of treatment of cardiovascular diseases, it is very important to establish the mechanisms of violation of adaptive processes observed in sympathetic hyperactivation. As many studies show, myocardial ischemia is accompanied by a significant increase in the content of adrenaline in the heart. In the area of myocardial ischemia, its concentration increases by more than 1.5-2 times compared with background data; in remote areas of the heart – by 1.4-1.6 times. At the same time, there is a progressive decrease in the content of adrenaline in the adrenal glands. This indicates mainly the adrenal origin of adrenaline in the muscles of the heart [2].

Purpose of the study: To study the effect of purine nucleotide metabolites (AMP and adenosine) and the selective β 1-adrenergic blocker metoprolol on sympathetic hyperactivation.

Materials and methods. The study was conducted on 160 male albino rats, aged 3–3.5 months, weighing 225 (95% SA: 203–238) grams. The experiment was divided into 3 series.

Main research methods: The activity of glutathione reductase (GR) and glutathione peroxidase (GPO) was determined according to the method of S.N. Vlasova and co-authors. Biochemical research methods were used. The amount of protein was determined by the Lowry method. The amount of phosphoric acid was calculated from the calibration graph. The activity of adenosine monophosphate deaminase (AMP deaminase) and adenosine deaminase was determined according to the method of S.O. Tapbergenova. The determination of the amount of MDA was carried out according to the method of Uchiyama M., Mihara M., diene conjugates according to the method of V.B. Gavrilov and co-authors.

The results of the study. Like adrenaline, metoprolol increases the total number of white blood cells, lymphocytes, reduces the number of T-suppressors, HCT. In serum, hyperadrenalinemia causes activation of AMPD, AD, 5'H and GPO, increases the level of PC. Due to a slight increase in blood pressure activity in the blood serum, the ratio "B" (ratio of blood pressure / AMPD activity) increases. As previously established, an increase in the "B" coefficient indicates an increase in the functional interaction of T- and B-links of immunity in sympathetic hyperactivation. Metoprolol, an adrenaline-like cardioselective β 1 blocker, causes activation of the enzymes AMPD, BP and 5H in the blood serum, increases the level of factor B and PK, but unlike adrenaline, metoprolol reduces the activity of GPO and catalase and reduces the level of MDA.

Conclusion. Analysis of the data obtained allows us to conclude that during sympathetic hyperactivation, both β 1-adrenergic blockade in the heart and the administration of AMP and adenosine to animals at the indicated dose reduce the process of peroxidation and adequately reduce the activity of antioxidant defense enzymes.

Keywords: Adrenaline, AMP, adenosine, β 1-blocker metoprolol, glutathione peroxidase, catalase, adenosine deaminase, AMP deaminase, 5-nucleotidase.

Резюме

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ β -АДРЕНОБЛОКАТОРА
МЕТОПРОЛОЛА, АМФ И АДЕНОЗИНА
ПРИ СИМПАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРАКТИВАЦИИ****Бақытбек С. Советов**¹, <http://orcid.org/0000-0001-9291-558>**Рауза Р. Олжаева**, <https://orcid.org/0000-0001-5363-7679>**Нурбек С. Смаилов**¹, <https://orcid.org/0000-0002-4513-4614>**Ынкар О. Кайрханова**¹, <http://orcid.org/0000-0001-9533-1723>**Динара Д. Муртазина**¹, <https://orcid.org/0000-0001-5447-0794>

Каламкас Т. Сыдыкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5726-2568>

Раушан Т. Динжуманова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8730-2404>

Айжан Ж. Абылгазинова², <https://orcid.org/0000-0002-1894-0709>

¹ НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра биохимии и химических дисциплин, г. Семей, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Семей», Кафедра педиатрии и медицинской реабилитологии имени Д.М. Тусуповой, г. Семей, Республика Казахстан.

Актуальность: В настоящее время в кардиологии для разработки адекватных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний весьма актуальным является установление механизмов нарушения адаптационных процессов наблюдаемых при симпатической гиперактивации. Как показывают многие исследования, ишемия миокарда сопровождается значительным увеличением содержания адреналина в сердце. В зоне ишемии миокарда его концентрация повышается более чем в 1,5-2 раза по сравнению с фоновыми данными; в отдаленных от нее участках сердца – в 1,4-1,6 раза. Одновременно с этим наблюдается прогрессирующее снижение содержания адреналина в надпочечниках. Это свидетельствует в основном о надпочечниковом происхождении адреналина в мышцах сердца [2].

Цель исследования: Изучение влияния метаболитов пуриновых нуклеотидов (АМФ и аденозин) и селективного β 1-адреноблокатора метопролола при симпатической гиперактивации.

Материалы и методы. Исследование было проведено на 160 белых крысах-самцах в возрасте 3–3,5 месяцев с массой тела 225 (95% СА: 203–238) граммов. Эксперимент были разделены на 3 серии.

Основные методы исследования: Активность глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО) определяли по методу С.Н. Власовой и соавторов. Использовались биохимические методы исследования. Количество белка определяли методом Lowry. Количество фосфорной кислоты рассчитывали по калибровочному графику. Активность аденозинмонофосфатдезаминазы (АМФ-дезаминаза) и аденозиндезаминазы определяли по методу С.О. Тапбергенова. Определение количества МДА проводили по методу Uchiyama M., Mihara M., диеновых конъюгатов по методу В.Б. Гаврилова и соавторов.

Результаты исследования. Подобно адреналину, метопролол увеличивает общее количество лейкоцитов, лимфоцитов, уменьшает количество Т-супрессоров, НСТ. В сыворотке гиперадреналинемия вызывает активацию АМФД, АД, 5'Н и ГПО, повышает уровень ПК. За счет незначительного повышения активности АД в сыворотке крови увеличивается соотношение «В» (соотношение активности АД/АМФД). Как установлено ранее, увеличение коэффициента «В» свидетельствует об усилении функционального взаимодействия Т- и В-звеньев иммунитета при симпатической гиперактивации. Метопролол, адреналиноподобный кардиоселективный β 1-блокатор, вызывает активацию ферментов АМФД, АД и 5'Н в сыворотке крови, повышает уровень фактора В и ПК, но в отличие от адреналина метопролол снижает активность ГПО и каталазы и снижает уровень МДА.

Заключение. Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что при симпатической гиперактивации как β 1-адреноблокада в сердце, так и введение животным АМФ и аденозина в указанной дозе уменьшают процесс перекисного окисления и адекватно снижают активность ферментов антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: адреналин, АМФ, аденозин, β 1-блокатор метопролол, глутатионпероксидаза, каталаза, аденозиндезаминаза, АМФ-дезаминаза, 5-нуклеотидаза.

Дәйексөз үшін/ For citation/ Для цитирования:

Советов Б.С., Олжаева Р.Р., Смаилов Н.С., Кайрханова Ы.О., Муртазина Д.Д., Сыдыкова К.Т., Динжуманова Р.Т., Абылгазинова А.Ж. Симпатикалық гиперактивация кезінде β -адреноблокатор метопрололдың, АМФ және аденозиннің метаболитикалық әсерлері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (3). Б. 63-72. doi 10.34689/SH.2024.26.3.007

Sovetov B.S., Olzhaeva R.R., Smailov N.S., Kairkhanova Y.O., Murtazina D.D., Sydykova K.T., Dinzhumanova R.T., Abylgazinova A.Zh. Metabolic effects of β -blockers metoprolol, AMP and adenosine in sympathetic hyperactivation // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26 (3), pp. 63-72. doi 10.34689/SH.2024.26.3.007

Советов Б.С., Олжаева Р.Р., Смаилов Н.С., Кайрханова Ы.О., Муртазина Д.Д., Сыдыкова К.Т., Динжуманова Р.Т., Абылгазинова А.Ж. Метаболические эффекты β -адреноблокатора метопролола, АМФ и аденозина при симпатической гиперактивации // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (3). С. 63-72. doi 10.34689/SH.2024.26.3.007

Өзектілігі

Көптеген зерттеулер көрсеткендей, миокардтың ишемиясы жүректе адреналиннің мөлшері жоғарылауымен қатар жүреді. Миокард ишемиясының аумағында оның концентрациясы фондық мәліметтермен салыстырғанда 1,5 -2 есе, ал жүректен алыс аумақтарда – 1,4-1,6 есе артық болады. Сонымен

қатар бүйрек үсті бездерінде адреналиннің мөлшерінің күрт төмендеуі байқалады. Симпато-адреналды жүйенің активациясы жүректің ишемиялық ауруының дамуын қиындататыны белгілі. Ал катехоламиндердің жоғары деңгейі миокард инфарктысының қайталап даму және кенет өлімнің қауіп факторы болып табылады. Симпатикалық гиперактивация кезінде

синусты тахикардия, функционалды экстрасистолия, кардиалгиялар, қан қысымының эпизодты көтерілуі, гипергидроз, митралды клапанның пролапсы және түрлі вегетативті белгілер көрініс береді. Кардиологиялық практикада ішкі симптоматикалық белсенділігі болмайтын кардиоселективті β -блокаторға баса назар аударылады. Бұл талапқа сәйкес келетін метопролол болып табылады [4].

Метопролол (Metoprolol) – 1 - (Изопропиламино) – 3 - [пара-(метоксиэтил) фенокси] – 2 - пропанол. Бұл жоғары қан қысымын, жүрекке қан ағымының нашарлауына байланысты кеудедегі ауырсынуды және жүрек соғу жиілігінің қалыпты емес жылдамдығымен байланысты бірқатар жағдайларды емдеу үшін қолданылатын дәрі түрі. Сонымен қатар төмен дозаларда жүректің β_1 -адренорецепторларын тежей отыра, аденозинтрифосфаттан (АТФ-тан) циклды аденозинмонофосфаттың (цАМФ-тың) катехоламиндер ынталандырған түзілуін төмендетеді, жасушаішілік Ca^{2+} ағынын азайтады, жүректің ишемиялық ауруын, жүрек қағысының бұзылуын емдеу үшін қолданылады [6].

Симпатикалық гиперактивация тек адреналиннің ферментті емес тотығу өнімдерінің қарқынды түзілуімен ғана қатар жүрмейді. Сонымен қатар, адреналин, жасушалардың АТФ-ты пайдалануын жылдамдата отыра, оның метаболизміне және аденозинмонофосфат (АМФ) пен аденозин (АД) деңгейінің жоғарылауына ықпал етеді.

Жасушалар деңгейінде реттеуші жүйе ретінде пуринді нуклеотидтер және олардың туындылары (АТФ, АДФ, АМФ, аденозин, инозин, цАМФ) қызмет ететіні белгілі, олардың құрамды бөліктері модуляторлар қызметін атқарады немесе жүйке-бұлшық еттік, секреторлы және басқа да физиологиялық функциялардың универсалды жасушаішілік реттеушілері, энергетикалық алмасу және иммунды жүйе реттеушілері қызметін атқарады. Пуринді нуклеотидтер циклының ферменттері, атап айтқанда АМФ-дезаминаза (Е1), 5'-нуклеотидаза (Е2) және аденозиндезаминаза (Е3), АМФ, аденозин және инозин сияқты өзгешелік жасушаішілік модуляторлардың деңгейін бақылайды [8].

Аденозин – рибозаға (рибофураноза) β -N9-гликозидтік байланыс арқылы қосылған адениннен тұратын нуклеозид. Кейбір ферменттердің, АТФ және нуклеин қышқылдарының бөлігі және өте қысқа шығарылу кезеңі бар эндогенді нуклеозид болып табылады. Аденозиннің алмасуы эритроциттерде және қан тамырларының эндотелий жасушаларында айналымда болатын ферменттердің қатысуымен дезаминдену жолымен жүреді, ең алдымен белсенді емес инозинге, одан ары қарай фосфорлану арқылы аденозинмонофосфатқа дейін айналуы жүреді. Плазмадан аденозиннің $T_{1/2}$ 1 минуттан кем. Метаболиттер түрінде бүйрек арқылы шығарылады (негізгі соңғы өнім – зәр қышқылы).

Аденозинді тамыраушы енгізу қазіргі кезде пароксизмальды қарыншауысты тахикардияны емдеудің неғұрлым тиімді әдісі болып есептеледі.

Шығарылатын калий тогының жоғарылауы мембраналық потенциалдың гиперполяризациясын

тудырады және соның есебінен синусты түйіннің спонтанды деполяризациясын төмендетеді. Кардиомиоциттерде аденозинді рецепторлардың ынталандырылуы калий каналдарын белсендіреді және қорытынды шығарылатын K^{+} -ток мембранады гиперполяризациялайды (автоматизм төмендейді).

Аденозин миокардтың ишемияға және гипоксияға бейімделуінде маңызды рөл атқарады [28]. Жүрекке антиаритмиялық әсер көрсете отыра, аденозин [10] катехоламиндер индуцирлеген аtriоventрикулярлы өткізгіштікті баяулатады [1,3]. Жүректің β -адренорецепторлары арқылы әсер ете отыра, аденозин кардиалды жиырылғыштықты төмендетеді. Аденозиннің А1-рецепторлары агонистерінің прекоңдиционерленуі тәуелді механизмнің А(2А) рецепторлары арқылы жасушалық иммунды жауапты тежейді [26].

Бета-адреноблокаторлар жүрек-қан тамырлары ауруларын емдеуде маңызды рөл атқарады және антиангинальды, антиаритмиялық және гипотензивті препараттар ретінде кеңінен қолданылады [12]. Басым антиангинальды әсеріне байланысты бета-адреноблокаторлар барлық функционалды кластағы тұрақты стенокардияларды емдеу үшін пайдаланылады. Сонымен қатар бұл препараттардың жүректің ишемиялық ауруларының жедел түрлерін емдеудегі тиімділігі де дәлелденген. Бета-адреноблокаторлар гипотензивті және антиаритмиялық әсер көрсететіндіктен, оларды артериалды гипертензияларды, жүрек ырғағының әртүрлі бұзылыстарын, жүрек жиырылуының жиілігін бақылау үшін қолданады. Бета-адренорецепторларды тежеудің оң әсері созылмалы жүрек жетіспеушілігі бар науқастарда да дәлелденген. Мұндай науқастарда бета-адреноблокаторлар гемодинамиканың жақсаруына ықпал етеді [29].

Бета-адреноблокаторлар миокардтың, қан тамырларының және басқа мүшелер мен тіндердің бета-адренорецепторларының бәсекелес блокадын тудырады. Миокардтың бета1-адренорецепторларының блокадасы миокардтың жиырылғыштығын және жүрек соғысының жиілігін азайтады, ритм жүргізушісінің қозуын төмендетеді, жүректің өткізгіш жүйесі бойынша импульстың тасымалдануын баяулатады. Бүйректің юкстагломерулярлы аппаратының бета1-адренорецепторларының блокадасы нәтижесінде рениннің секрециясы тежеледі. Бета 2-адренорецепторлардың блокадасы перифериялық вазоконстрикция, бронхоспазм, гипергликемия тәрізді белгілердің пайда болуына әкеледі [5].

Бета-адреноблокаторлардың антиишемиялық белсенділігі жүрек жиырылуының жиілігі, миокардтың жиырылғыштығы және систолиялық артериалды қысымның төмендеуі арқылы көрініс береді [14]. Жүрек жиырылуының жиілігін төмендеті отыра, бета-адреноблокаторлар дисатоланы ұзартады және соған сәйкес коронарлы перфузияның уақытын ұлғайтады. Бұл препараттардың антиоксидантты әсері бар, олар катехоламиндердің әсерінен май тіндерінен бос май қышқылдарының бөлінуін тежеу есебінен миокардтың метаболизмін жақсартады [24]. Бета-адреноблокаторлардың әсерінен сол жақ қарыншаның

қызметі жақсарды, оның қуысының көлемі азаяды және шығару фракциясы жоғарылайды [7,9].

Зерттеу мақсаты: Пуринды нуклеотидтер метаболиттерінің (АМФ және аденозин) және селективті β 1-адреноблокатор метопрололдың симпатикалық гиперактивация кезіндегі әсерін зерттеу.

Зерттеу материалдары және әдістері

Зерттеулер дене салмағы 225 (95% СА:203-238) грамм болатын, 3-3,5 айлық, аталық 160 ақ егеуқұйрықтарға жүргізілді. Егеуқұйрықтар Коммерциялық емес акционерлік қоғамы «Семей медицина университетінің» ғылыми-зерттеу зертханасының виваринде негізгі ем-дәм тәртібіне және су құбыры суына қол жетімді жағдайда ұсталды. Тәжірибе ғылыми мақсатта қолданылатын жануарларды қорғау бойынша Европалық парламенттің Директивасына сәйкес, Семей қаласының Мемлекеттік медицина университетінің Этикалық комитетінде қарастырылып, бекітілді (№2 хаттама 20.02.2016ж.). Жануарлар 3 серияларға бөлінді: 1-ші серия - Интактты жануарлар (бақылау); Интактты жануарларға 0,1 мг АМФ енгізілді, 10 күн (қосынды доза 1 мг); Интактты жануарларға 0,1 мг аденозин енгізілді, 10 күн (қосынды доза 1 мг); Интактты жануарларға зерттеуге дейін 60минут бұрын 4 мг/кг дозасында адреналин ішперде ішіне енгізілді; 2-ші серия - Интактты жануарлар (бақылау); Интактты жануарларға зерттеуге дейін 60минут бұрын 4 мг/кг дозасында адреналин ішперде ішіне енгізілді; АМФ және аденозин 0,1 мг дозада (қосынды доза 1 мг) енгізілді, 10 күн және тәжірибенің соңғы күні зерттеуге дейін 60минут бұрын 4 мг/кг дозасында адреналин ішперде ішіне енгізілді. 3-ші серия - Интактты жануарлар (бақылау); Интактты жануарларға зерттеуге дейін 60минут бұрын 4 мг/кг дозасында адреналин ішперде ішіне енгізілді; Интактты жануарларға 25 мг/кг дозада метопролол *per os* енгізілді, 2 күн; 25 мг/кг дозада метопролол *per os* енгізілді, 2 күн. Келесі күні зерттеуге дейін 60минут бұрын 4 мг/кг дозасында адреналин ішперде ішіне енгізілді.

Зерттеу топтарындағы тәжірибелік жануарлардың бауыры және жүрегінен гомогенаттар дайындалды.

Негізгі зерттеу әдістері: Глутатионредуктаза (ГР) және глутатионпероксидазаның (ГПО) белсенділігі С.Н. Власова және авторлар әдісі бойынша анықталды. Биохимиялық зерттеу әдістері қолданылды. Ақуыздың сандық мөлшері Lowry әдісі бойынша анықталды. Фосфор қышқылының мөлшері калибровкалы сызық бойынша есептелді. Аденозинмонофосфатдезаминазаның (АМФ-дезаминаза) және аденозиндезаминазаның белсенділігін С.О. Тапбергенов әдісімен анықталды. МДА мөлшерін анықтау *Uchiyama M., Mihara M.* әдісі бойынша, диенді конъюгаттарды анықтау *В.В. Гаврилов және авторлар* әдісі бойынша жүргізілді.

Тәжірибелік жануарларда иммунологиялық статусты бағалау үшін перифериялық қанда лейкоциттердің және лимфоциттердің жалпы саны есептелді. Хелперлі (ТФУ-РОК) және супрессорлы (ТФЧ-РОК) белсенділігі бар CD3 лимфоциттердің мөлшерін *Limatiyuil S., Shore A. және авторлар* әдісі бойынша есептелді. Т және В лимфоциттердің мөлшері *Jondal V. және авторлардың* розеткатүзуші тесттерінің

көмегімен анықталды. CD20+ лимфоциттердің мөлшері *A.G. Ehlenberger et al.* әдісі бойынша комплементтің С3+компонентіне рецептор бойынша анықталды.

Лейкоциттердің миограциясының тежелу реакциясы (РТМЛ) *Clausen J.E.* әдісі бойынша анықталды. НСТ-тест *Б.С. Нагоев, М.Г. Шубич* әдісі бойынша жүргізілді.

Материалды статистикалық өңдеу әдістері.

Зерттеу жұмысының сандық нәтижелерін статистикалық талдау SPSS Statistics, 20 версия компьютерлік бағдарламасының көмегімен жүргізілді. Графикалық суреттер үшін SPSS, 20 версия және Microsoft Excel 2010 пакеттері қолданылды.

Сандық деректерді талдау барысында визуальды бағалаумен және Шапиро-Уилко критерийін қолданумен іріктеудегі белгінің таралу дұрыстығына тексеру жүргізілді. Белгінің таралуы қалыпты болған жағдайда орташа мән 95% сенім аралықты (95% СА) немесе стандартты ауытқуды (SD) сипаттаумен арифметикалық орташа мәнмен - М (орташа) көрсетілді. Егер белгілердің таралуы қалыптыдан өзгеше болса, орталық шама ретінде медиана (Me) мен кватиль аралық интервалдар (Q1, Q3) пайдаланылды.

Сипаттамалық статистика, тең емес іріктеулер үшін параметрлік емес критерийлер (Манна-Уитни, Краскела –Уоллиса) пайдаланылды. Банферони түзетулерімен қол жеткізілген маңыздылық деңгейін көрсетумен ANOVA дисперсиялық талдамасы, жұп емес таңдаулар үшін параметрлік критерийлер, апостериорлық салыстырулар үшін t Даннеттың критерийі қолданылды (2- жақты).

Зерттеу нәтижелері және талқылау.

Адреналинді 4 мг/кг дозада, зерттеуге 60 минут қалғанда енгізу арқылы жасалған симпатикалық гиперактивация лейкоциттердің, лимфоциттердің жалпы санының артуымен, Т-супрессорлар, РТМЛ және НСТ санының төмендеуімен сипатталатыны анықталды (Кесте 1).

Адреналин тәрізді, метопролол, лейкоциттердің, лимфоциттердің жалпы санының арттырады, Т-супрессорлар, НСТ санын төмендетеді.

Қан сары суында гипердреналинемия AMPD, AD, 5'Н және ГПО белсендірілуін тудырады, ДК деңгейін жоғарылатады.

Қан сары суында AD белсенділігінің біршама жоғарылауы салдарынан «В» коэффициенті (AD/AMPD белсенділігінің қатынасы) артады. Осыған дейін анықталғандай, «В» коэффициентінің жоғарылауы симпатикалық гиперактивация кезінде иммунитеттің Т-и В-бөліктерінің функционалды өзара байланысының күшеюін дәлелдейді.

Адреналин тәрізді, кардиоселективті β 1-блокатор метопролол, қан сары суында AMPD, AD және 5'Н ферменттерінің белсендірілуін тудырады, В коэффициенті және ДК деңгейін жоғарылатады, бірақ адреналиннен ерекшелігі, метопролол ГПО және каталаза белсенділігін төмендетеді және МДА деңгейін азайтады (кесте 2).

Зерттеудің келесі серияларында біз симпатикалық гиперактивациясы бар жануарларға метопролол, АМР және аденозин енгізген кезде иммунды статустың жағдайын зерттедік (Кесте 3).

Кесте 1.

Адреналин және метопролол енгізген кездегі иммунды статусың жағдайы.

(Table 1. Condition of immune status during administration of adrenaline and metoprolol).

Көрсеткіш	Бақылау n=20	Адреналин n=15	Метопролол n=15
Лейкоциттер (10 ⁹ /л) жалпы саны	7,20±0,48	9,35±0,12*	8,75±0,40*
Лимфоциттер %	41,40±2,39	40,93±3,02	39,33±1,62
Лимфоциттер, абс. мөлшері мкл, 10 ⁹ /л	2,79±0,46	3,77±0,14*	3,43±0,19*
Т-лимфоциттер %	38,47±1,67	36,73±1,94	40,00±1,46
Т-лимфоциттер абс. мөлшер мкл	1,12±0,12	1,38±0,10	1,37±0,08
Т-хелперлер %	22,47±3,04	20,07±1,32	20,27±1,49
Т-хелперлер абс. мөлшер мкл	0,66±0,07	0,76±0,05	0,69±0,05
Т-супрессорлар %	14,53±2,54	15,47±1,92	15,73±1,85
Т-супрессорлар абс. мөлшер мкл	0,77±0,40	0,55±0,08*	0,53±0,06*
В лимфоциттер %	21±2,09	20,53±1,87	18,47±1,67
В-лимфоциттер абс. мөлшер мкл	0,63±0,13	0,77±0,08	0,63±0,07
РТМЛ ФГА %	21±2,01	15,47±1,87*	20,93±2,45
Фаг-з %	46,80±3,16	46,67±3,34	44,13±3,44
Фаг. саны	3,90±2,12	2,51±0,38	2,25±0,23
НСТ	7,53±1,08	4,40±1,62*	5,40±1,10*
ЦИК	76,55±8,00	82,16±3,32	80,34±4,37

Ескерту: * - p<0.05 бақылаумен салыстырғанда

Кесте 2.

Адреналин және метопролол енгізген кезде пуринді нуклеотидтер алмасуы және антиоксидантты жүйе ферменттері белсенділігінің өзгерулері.

(Table 2. Changes in the metabolism of purine nucleotides and the activity of enzymes of the antioxidant system when adrenaline and metoprolol are administered)

Көрсеткіш	Бақылау n=20	Адреналин n=15	Метопролол n=15
AD мкмоль/мг мин	532,60±26,20	1309,09±150,49*	1912,37±36,17*
AMPD мкмоль/мг мин	419,83±54,68	558,29±50,35*	691,14±29,60*
5'Н мкмоль/мг мин	27,49±1,31	37,54±3,02*	48,99±0,57*
А коэффициенті (5'Н/AMPD)	0,06±0,02	0,07±0,05	0,07±0,02
В коэффициенті (AD/ AMPD)	1,26±0,27	2,34±0,40*	2,76±0,02*
ГР мкмоль NADPH /г мин	3,54±0,58	3,54±0,36	4,47±0,55
ГПО мкмоль тотық. глутатион/г мин	469,7±30,74	570,09±15,20*	253,80±18*
Каталаза моль/л мин	81,62±4,54	80±2,63	59,91±5,29*
МДА нмоль/л	0,73±0,11	0,63±0,05	0,39±0,05*
ДК менш. бірл./мл	1,18±0,23	1,60±0,13*	2,06±0,20*

Ескерту: * - p<0.05 бақылаумен салыстырғанда

Гиперадреналемияға дейін екі күн аралығында жануарларға 25 мг/кг дозада енгізілген метопролол лейкоциттердің, Т-супрессорлардың санын төмендетеді, РТМЛ жоғарылатады. Жануарларға 100 мкг қосынды доза түрінде күніне 10 күн аралығында рег ос енгізілген АМР және аденозин белгілі-бір дәрежеде, метопролол тәрізді, адреналиннің иммунды статус көрсеткіштеріне әсерлерін өзгертеді: лейкоциттердің, Т-лимфоциттердің және Т-супрессорлардың жалпы санын төмендетеді, РТМЛ деңгейін арттырады.

Симпатикалық гиперактивациясы бар жануарларға алдын-ала 25 мг/кг дозада енгізілген метопролол қан сары суында пуринді нуклеотидтер алмасуы және антиоксидантты жүйе ферменттерінің белсенділіктерінің келесі өзгерістеріне әкеледі (кесте 4).

Симпатикалық гиперактивациясы бар жануарларға метопрололды енгізген соң, қан сары суында пуриндер метаболизмі ферменттерінің белсенділігі жоғарылайды AD, AMPD, 5'Н, антиоксидантты жүйе ферменттерінің (ГР, ГПО, каталаза) белсенділігі төмендейді және МДА деңгейі азаяды (кесте 4).

Метопролол тәрізді, аденозинмен қосынды түрде АМР енгізу (қосынды доза 100 мкг) гиперадреналемия кезінде пуриндер метаболизмі ферменттерінің AD, AMPD, 5'Н белсенділігін арттырады, ГПО, каталаза белсенділігін және МДА деңгейін төмендетеді. Алайда, β1-адреноблокатор метопрололдан ерекшелігі, АМФ және аденозинді енгізу қан сары суында ГР белсенділігін жоғарылатады.

Кесте 3.

Симпатикалық гиперактивация кезінде жануарларға β1-адреноблокатор метопролол, АМФ және аденозин енгізген кездегі иммунды статус.

(Table 3. Immune status when β1-adrenoblocker metoprolol, AMP and adenosine were administered to animals during sympathetic hyperactivation).

Көрсеткіш	Адреналин n=20	Адреналин+ метопролол n=20	Адреналин+АМФ және аденозин n=20
Лейкоциттер (10 ⁹ /л) жалпы саны	9,35±0,12	8,65±0,20*	8,10±0,45*
Лимфоциттер (%)	40,93±3,02	40,40±1,03	42,87±1,44
Лимфоциттер, абс. мөлшері мкл, 10 ⁹ /л	3,77±0,14	3,50±0,14	3,46±0,20
Т-лимфоциттер (%)	36,73±1,94	40,53±1,48	41,33±1,72*
Т-лимфоциттер абс. мөлшері мкл	1,38±0,10	1,42±0,09	1,43±0,09
Т-хелперлер (%)	20,07±1,32	21,67±1,31	22,73±1,37
Т-хелперлер абс. мөлшері мкл	0,76±0,05	0,75±0,05	0,83±0,08
Т-супрессорлар (%)	15,47±1,92	13,13±1,35	13,93±1,45
Т-супрессорлар абс. мөлшері мкл	0,55±0,08	0,46±0,04*	0,48±0,05*
В лимфоциттер (%)	20,53±1,87	19,87±1,48	19,80±1,51
В-лимфоциттер абс. мөлшері мкл	0,77±0,08	0,69±0,05	0,68±0,05
РТМЛ ФГА (%)	15,47±1,87	20,60±1,70*	19,80±1,46*
Фаг-з (%)	46,67±3,34	42,33±2,53	45±2,22
Фаг.саны	2,51±0,38	2,25±0,14	2,36±0,22
НСТ	4,40±1,62	5,0±1,19	5,27±1,20
ЦИК	82,16±3,32	79,39±4,66	82,21±5,26

Ескерту: *- p<0.05 адреналинмен салыстырғанда

Кесте 4.

Симпатикалық гиперактивацияда жануарларға β1-адреноблокатор метопролол, АМФ және аденозинді енгізген кезде қан сары суында пулинді нуклеотидтер алмасуы және антиоксидантты жүйе ферменттерінің белсенділіктерінің өзгерістері.

(Table 4. Changes in purine nucleotide metabolism and activities of antioxidant system enzymes in blood serum when β1-adrenoblocker metoprolol, AMP and adenosine are administered to animals with sympathetic hyperactivation).

Көрсеткіш	Адреналин n=20	Адреналин + метопролол n=15	Адреналин+АМФ және аденозин n=15
AD мкмоль/мг мин	1309,09±150,49	2073,61± 2,23*	1765,30±40,81*
AMPD мкмоль/мг мин	558,29±50,35	760,65± 23,85*	644,49±30,35*
5'Н мкмоль/мг мин	37,54±3,02	51,38±0,76*	45,21±1,83*
А коэффициенті (5'Н/AMPD)	0,07±0,05	0,06±0,02	0,07±0,02
В коэффициенті (AD/ AMPD)	2,34±0,40	2,72±0,18	2,73±0,28
ГР мкмоль NADPH / г мин	3,54±0,36	2,95±0,29*	5,32±0,37*
ГПО мкмоль тотыққан глутатион/ г мин	570,09±15,20	244,73±10,36*	247,67±23,24*
Каталаза моль/л мин	80±2,63	51,69±4,96*	58,87±6,44*
МДА нмоль/л	0,63±0,05	0,27±0,02*	0,44±0,05*
ДК мөнш.бірл./мл	1,60±0,13	1,42±0,11	1,73±0,19

Ескерту: *- p<0.05 адреналинмен салыстырғанда

Олай болса, симпатикалық гиперактивация кезінде қан сары суында жануарларға көрсетілген дозаларда β1-адреноблокатор метопрололды да, аденозинмен қосынды түрде АМФ енгізу де, белгілі-бір дәрежеде пероксидация процесін төмендетеді және соған адекватты түрде ГПО және каталаза белсенділігін азайтады, бірақ ГР белсенділігі белсендірілуі мүмкін.

Алынған мәліметтер симпатикалық гиперактивация әсерлерінің ерекшеліктерін, АМФ және аденозиннің иммунды статусқа, антиоксидантты қорғау жүйесіне және пулинді нуклеотидтер метаболизмі ферменттеріне әсерлерін толық көрсетеді.

Аденозин – антиаритмиялық әсер көрсетеді (әсіресе, қарыншауустілік тахиаритмияларда). AV-өткізгіштікті баяулатады, AV-түйіннің рефрактерлігін

арттырады, AV –түйінге қозудың қайта ену жолына кедергі жасайды, синусты түйіннің автоматизмін төмендетеді. Сонымен қатар қан тамырларын кеңейтуші әсер етеді, артериалды гипотензияны тудырады [15].

Жалпы, аденозиннің көптеген әсерлерінің пайда болуы өзгешелік аденозинді рецепторлардың белсендірілуіне байланысты. Әсер етуі – жедел түрде басталады. Өткізгіштің бұзылыстары, синусты брадикардия, тұрақсыз стенокардия, жүрек ақаулары, перикардит, гиповолемия, бронхиалды астмасы бар науқастарға аденозинді өте сақтықпен пайдаланады. Аденозинді пайдаланған кезде артериалды қысымды, жүрек қағысының жиілігін, ЭКГ бақылауын жүргізіп отыру қажет [11].

Аденозин миокардтың ишемияға және гипоксияға бейімделуінде маңызды рөл атқарады [27]. Жүрекке антиаритмиялық әсер көрсете отыра, аденозин катехоламиндер индуцирлеген атриовентрикулярлы өткізгіштікті баяулатады. Жүректің β -адренорецепторлары арқылы әсер ете отыра, аденозин кардиалды жиырылғыштықты төмендетеді. Аденозиннің А1-рецепторлары агонистерінің прекоңдиционерленуі тәуелді механизмнің А(2А) рецепторлары арқылы жасушалық иммунды жауапты тежейді [25].

Адреналин тәрізді, кардиоселективті β_1 -блокатор метопролол, қан сары суында AMPD, AD және 5'Н ферменттерінің белсендірілуін тудырады, лейкоциттердің, лимфоциттердің жалпы санының арттырады, Т-супрессорлар, НСТ санын төмендетеді, В коэффиценті және ДК деңгейін жоғарылатады. Бірақ адреналиннен ерекшелігі, метопролол ГПО және каталаза белсенділігін төмендетеді және МДА деңгейін азайтады.

Пуринды нуклеотидтердің маңызы өте зор: олар жасушалық мембраналардың өткізгіштігіне, қан ұю процесіне, простагландиндердің бөлінуіне әсер етеді, сонымен қатар тотығу-тотықсыздану реакцияларына қатысады, НАД, НАДФ, ФАД коферменттерінің құрамына кіреді. Маңызды қызметтерінің қатарына нуклеин қышқылдарының синтезіне қатысуы, қан айналуын реттеуі, энергетикалық алмасуы процесіне реттеуші әсері жатады [13].

Жүрекке қосымша жүктеме артқанда немесе стресс кезінде катехоламиндердің артуында АТФ және креатинфосфат деңгейі төмендейді. Бұл өз кезегінде 5'-нуклеотидазаның белсендірілуіне және АМФ-тан аденозиннің түзілуінің артуына әкеледі [16].

Қанда оттегі деңгейінің төмендеуі миокардиоциттердің аденозинді синтездеуін ынталандырады, ол артериолаларға жетіп, олардың дилатациясын тудырады, қан ағымын арттырады, сол арқылы оттегінің жеткізілуін, АТФ және креатинфосфат синтезінің күшеюін қамтамасыз етеді. Бұл макроэрттер деңгейінің артуы 5'-нуклеотидазаны ингибиторлайды, аденозиннің бөлінуін төмендетеді [20]. Симпатикалық гиперактивациясы бар жануарларға метопрололды енгізген соң, қан сары суында лейкоциттердің, Т-супрессорлардың саны төмендейді, РТМЛ жоғарылайды, AD, AMPD, 5'Н белсенділігі артады, антиоксидантты жүйе ферменттерінің (ГР, ГПО, каталаза) белсенділігі төмендейді және МДА деңгейі азаяды.

Жануарларға 100 мкг қосынды доза түрінде енгізілген АМФ және аденозин белгілі-бір дәрежеде, метапролол тәрізді, лейкоциттердің, Т-лимфоциттердің және Т-супрессорлардың жалпы санын төмендетеді, РТМЛ деңгейін, пуриндер метаболизмі ферменттерінің AD, AMPD, 5'Н белсенділігін арттырады, ГПО, каталаза белсенділігін және МДА деңгейін төмендетеді. Алайда, β_1 -адреноблокатор метопрололдан ерекшелігі, АМФ және аденозинді енгізу қан сары суында ГР белсенділігін жоғарылатады.

Жасушалық және гуморальды иммунитеттің негізін лимфоциттердің түрлі субпопуляциясындағы

нуклеотидті алмасу ферменттері белсенділігінің өзгеруі құрайтыны белгілі [18].

Пуринды нуклеотидтер АМФ және ГМФ биоэнергетикалық процестерде негізгі басты орын алады, олар нуклеин қышқылдарының құрылымдық компоненттері болып табылады, коферменттердің құрамына енеді.

Лимфоциттерде аденозиннің деңгейін бақылаушы ферменттер белсенділігінің бұзылыстары көптеген иммундыжетіспеушілік жағдайларға себеп болады, атап айтқанда АДА жетіспеушілігі Т- және В-лимфоциттердің қызметі бұзылуымен және мөлшері төмендеуімен, сонымен қатар CD3 лимфоциттердің қызметі бұзылуымен сипатталатын ауыр иммундыжетіспеушілік жағдайға әкеп соғады [23]. Олай болса, пуринды нуклеотидтер жүйесі иммунды жасушаларға реттеуші әсер етеді және адаптациялық иммунды механизмдерді қамтамасыз етеді.

Жоғарыда көрсетілген мәліметтердің барлығы симпатикалық гиперактивация кезінде қан сары суында β_1 -адреноблокатор метопрололды да, аденозинмен қосынды түрде АМФ енгізу де гиперадреналинемия әсерінен туындаған пероксидация процесін төмендететінін және соған адекватты түрде ГПО және каталаза белсенділігін азайтатынын дәлелдейді.

Жасушалар деңгейінде реттеуші жүйе ретінде, пуринды нуклеотидтер және олардың туындылары (АТФ, АДФ, АМФ, аденозин, инозин, цАМФ) жүйке-бұлшық ет, секреторлы және басқа да физиологиялық қызметтер атқарып қана қоймай, сонымен қатар энергетикалық алмасу және иммунды жүйенің реттеушісі ретінде қызмет атқаратыны белгілі [17]. Әсіресе пуринды нуклеотидтер жүйесінің өкілі ретінде аденозин және цАМФ иммунды жүйе жасушаларының қызметін реттеуде маңызы зор. Лимфоциттерде аденозин ДНК репликациясын тежеп, пуриндер синтезін төмендетеді. Аденозиннің ингибиторлық белсенділігі лимфоциттердегі цАМФ деңгейінің артуымен қатар жүреді [19].

Көптеген зерттеулер пуринды нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігін зерттеу - ғылымның өзекті және алдыңғы қатарлы бағыты болып табылатындығын көрсетеді [22]. Аталған зерттеулер көптеген аурулардың патогенезін иммунобиохимиялық тұрғыдан түсіндіруге мүмкіндік береді. Өйткені, лимфоциттерде аденозиннің деңгейін бақылаушы ферменттердің белсенділігінің бұзылуы көптеген иммунды жетіспеушілік жағдайларды тудырады: аденозиндезаминазаның жетіспеушілігі ауыр иммунды жетіспеушілікті тудырып, Т және В лимфоциттердің санының және қызметінің бұзылуына әкеп соғады; 5'-нуклеотидазаның жетіспеушілігі жеңіл түрдегі иммунды жетіспеушілікті тудырады.

Пуринды қосылыстардың, аденозиннің және оның фосфорлы туындыларының (аденинді нуклеотидтердің) кардиомиоциттердегі белсенділігі ерекше назар аударуды қажет етеді. Бұл қосылыстардың маңызы-барлық тірі жүйелердің тіршілігіне қажетті энергияны түзуі және басқа түрге айналдыруы болып табылады. Аденозиннің қосылыстары барлық жасушаларда болады [4].

Қорытынды

Симпатикалық гиперактивация кезінде метопрололды енгізу арқылы β_1 -адренорецепторларды тежеу, жүректе AD, AMPD және 5'Н белсендірілуіне әкеледі, МДА және ДК мөлшері төмендейді және соған адекватты түрде ГР, ГПО және каталаза белсенділігі төмендейді.

Симпатикалық гиперактивациясы бар жануарларға АМР және аденозинді енгізу, жүректе зерттелетін көрсеткіштердің β_1 -адреноблокатор метопрололды енгізген кездегіге ұқсас өзгерістеріне әкеледі. Бірақ, β_1 -адреноблокатор метопрололдан ерекшелігі, аденозин және АМФ енгізу – ГР белсенділігінің артуына және аденозин мен АМР катаболизмі жағына қарай AD+AMPD/5'Н белсенділіктері қатынастарының жоғарылауына әкеледі.

Алынған мәліметтерді сараптау симпатикалық гиперактивация кезінде, жүректе β_1 -адреноблокаданың да, көрсетілген дозада жануарларға АМР пен аденозинді енгізудің де пероксидация процесін азайтатынын және соған адекватты түрде антиоксидантты қорғау ферменттерінің белсенділігін төмендететіні туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді.

Авторлардың үлестері: Барлық авторлар мақаланың бөлімдерін іздеуге, әдебиеттерге шолу жасауға және жазуға бірдей үлес қосты.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар мүдделер қақтығысы жоқ деп мәлімдемейді.

Қаржыландыру: Бұл жұмысқа сырттан қаржыландыру болған жоқ. Авторлар бұл қолжазбаның түпнұсқа екенін және бұрын жарияланбағанын және қазіргі уақытта басқа жерде жариялау қарастырылмағанын мәлімдейді.

Әдебиеттер:

1. Алиев С.А. Глутатион как компонент антиоксидантной защитной системы в структурах головного мозга в норме и при пищевой депривации животных. Биологические науки. 2017. №1-3(27). С. 269-276.
2. Еремеев А.Г. Современные антиаритмические средства. Какой выбор у клинициста? Молодой ученый. 2018. №46(232). С. 80-86.
3. Козловский В.И., Зинчук В.В., Станкевич П.Б., Хлопицкий С. Роль аденозина в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2007. №1(17). С. 49-53.
4. Литвицкий П.Ф., Мальцева Л.Д. Нарушения обмена белков, аминокислот и нуклеиновых кислот. Вопросы современной педиатрии. 2015. Т. 14, №1. С. 95-107.
5. Тапбергенов С.О. Механизмы адаптации и ферменты обмена адениловых нуклеотидов. Современные проблемы экологической физиологии: матер. науч.-практ. конф. – Алматы, 2008. –154 с.
6. Тапбергенов С.О. Тапбергенов Т.С. Ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов и иммунный статус при стрессорных состояниях разного происхождения. Успехи современного естествознания. М., 2007. №7. С. 92-93.
7. Тапбергенов Т.С. Возрастные особенности активности ферментов цикла пуриновых нуклеотидов в лимфоцитах при стрессе. Материалы науч.-практ.

конф., посв. 10-летию Республики Казахстан. Алматы, 2000. С. 345-248.

8. Abdelsaid M.A., El-Remessy A.B. S-glutathionylation of LMW-PTP regulates VEGF-mediated FAK activation and endothelial cell migration. J Cell Sci. 2012. №125. P. 4751–4760.

9. AbdulSalam S.F., Thowfeik F.S., Merino E.J. Excessive Reactive Oxygen Species and Exotic DNA Lesions as an Exploitable Liability. Biochemistry. 2016. №55(38). P. 5341-5352.

10. Antonioli L., Fornai M., Blandizzi C., Pacher P., Haskó G. Adenosine signaling and the immune system: When a lot could be too much. Immunol Lett. 2019. №205. P. 9-15.

11. Berndt C., Lillig C.H. Glutathione, Glutaredoxins, and Iron. Antioxid Redox Signal. 2017. №27(15). P. 1235-1251.

12. Chen W., Wu Y., Li L. et al. Adenosine accelerates the healing of diabetic ischemic ulcers by improving autophagy of endothelial progenitor cells grown on a biomaterial. Sci Rep. 2015. №5. P. 11594.

13. Chen Y. et al. Functional effects of enhancing or silencing adenosine A_{2b} receptors in cardiac fibroblasts. Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004. №287. P. 2478–2486.

14. Csoka B. et al. A_{2A} adenosine receptors and C/EBP β are crucially required for IL-10 production by macrophages exposed to Escherichia coli. Blood. 2007. №110. P. 2685–2695.

15. Fenouillet E., Mottola G., Kipson N., Paganelli F., Guieu R., Ruf J. Adenosine Receptor Profiling Reveals an Association between the Presence of Spare Receptors and Cardiovascular Disorders. Int J Mol Sci. 2019. №20(23). P. 5964.

16. Fredholm B.B., Chern Y., Franco R., Sitkovsky M. Aspects of the general biology of adenosine A_{2A} signaling. Prog. Neurobiol. 2007. №83. P. 263–276.

17. Gessi S. et al. The A₃ adenosine receptor: an enigmatic player in cell biology. Pharmacol. Ther. 2008. №117. P. 123–140.

18. Haskó G., Antonioli L., Cronstein B.N. Adenosine metabolism, immunity and joint health. Biochem Pharmacol. 2018. №151. P. 307-313.

19. Haskó György et al. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. Nature reviews. Drug discovery. 2008. Vol.7(9). P. 759-770.

20. Jacobson K.A., Tosh D.K., Jain S., Gao Z.G. Historical and Current Adenosine Receptor Agonists in Preclinical and Clinical Development. Front Cell Neurosci. 2019. №13. P. 124.

21. Moffatt B.A., Ashihara H. Purine and pyrimidine nucleotide synthesis and metabolism. Arabidopsis Book. 2002. №1. P. 18.

22. Moran L., Gutteridge J., Quinlan G. Thiols in cellular redox signalling and control. Curr. Med. Chem. 2001. Vol. 8, №7. P. 763-772.

23. Naamani O., Chaimovitz C., Douvdevani A. Pharmacological preconditioning with adenosine A(1) receptor agonist suppresses cellular immune response by an A(2A) receptor dependent mechanism. Int Immunopharmacol. 2014. Vol. 20, №1. P. 205-212.

24. Porkka-Heiskanen T., Kalinchuk A.V. Adenosine, energy metabolism and sleep homeostasis. *Sleep Med Rev.* 2011. №15. P. 123–135.

25. Ryzhov S., Goldstein A.E., Biaggioni I., Feoktistov I. Cross-talk between G_s- and G_q-coupled pathways in regulation of interleukin-4 by A_{2B} adenosine receptors in human mast cells. *Mol. Pharmacol.* 2006. №70. P. 727–735.

26. Singh L., Kulshrestha R., Singh N., Jaggi A.S. Mechanisms involved in adenosine pharmacological preconditioning-induced cardioprotection. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2018. №22(3). P. 225–234.

27. Singh L., Virdi J.K., Maslov L.N., Singh N., Jaggi A.S. Investigating the possible mechanisms involved in adenosine preconditioning-induced cardioprotection in rats. *Cardiovasc Ther.* 2018. №36(3). P. 12328.

28. Su L.J., Zhang J.H., Gomez H., Murugan R., Hong X., Xu D., Jiang F., Peng Z.Y. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019. №1. P. 5080843.

29. Zhong H. et al. Activation of murine lung mast cells by the adenosine A₃ receptor. *J. Immunol.* 2003. №171. P. 338–345.

References: [1-7]

1. Aliev S.A. Glutathione as a component of antioxidant defense system in brain structures in normal conditions and during food deprivation of animals. *Biologicheskie nauki* [Biological Sciences] 2017. №1-3(27). pp. 269-276. [in Russian]

2. Ereemeev A.G. Modern antiarrhythmic drugs. What choice does the clinician have?. *Molodoi*

uchenyi [Young scientist]. 2018. №46 (232). pp. 80-86. [in Russian]

3. Kozlovskij V.I., Zinchuk V.V., Stankevich P.B., Hlopickij S. Role of adenosine in the regulation of cardiovascular system functions. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University]. 2007. №1(17). pp.49-53. [in Russian]

4. Litvickij P.F., Mal'ceva L.D. Disorders of protein, amino acid and nucleic acid metabolism. *Voprosy sovremennoi pediatrii* [Issues of modern pediatrics]. 2015. T. 14, №1. pp. 95-107. [in Russian]

5. Tapbergenov C.O. Mechanisms of adaptation of enzymes of adenyl nucleotide metabolism. *Sovremennye problemy ekologicheskoi fiziologii: mater. nauch.-prakt. konf.* [Adaptation mechanisms and enzymes of adenyl nucleotide metabolism]. Almaty, 2008. 54 p. [in Russian]

6. Tapbergenov S.O., Tapbergenov T.S. Enzymes of purine nucleotide metabolism and immune status under stress conditions of various origins. *Uspekhi sovremenno estestvoznaniya* [Advances of modern natural science]. M., 2007. №7. pp. 92-93. [in Russian]

7. Tapbergenov T.S. Age-related features of the activity of purine nucleotide cycle enzymes in lymphocytes under stress. *Materialy nauch.-prakt. konf., posv. 10-letiyu Respubliki Kazahstan* [Scientific and practical materials. conf., dedicated 10th anniversary of the Republic of Kazakhstan]. Almaty, 2000. – pp. 345-248. [in Russian]

Контактная информация:

Советов Бақытбек Советұлы - PhD, и.о. доцента кафедры биохимии и химических дисциплин, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071403, г. Семей, ул. Абая 103.

E-mail: b.a.h.i.t@mail.ru

Телефон: 87769099697