- terapiya. – *Pathological physiology and experimental therapy*. 2015;59(2):70-75. (In Russ.)).
2. Пожилова Е. В., Новиков В. Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2015;14(4):35-41. [Pozhilova E. V., Novikov V. Ye. Sintaza oksida azota i endogennyy oksid azota v fiziologii i patologii kletki. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. – *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2015;14(4):35-41. (In Russ.)].
 3. Дзугкоев С. Г., Можаяева И. В., Гиголаева Л. В., Тедтоева А. И., Маргиева О. И. [и др.]. Изменение биохимических показателей крови на фоне регуляторов экспрессии эндотелиальной NO-синтазы при кобальтовой интоксикации. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014;(4):66-70. [Dzugkoyev S. G., Mozhayeva I. V., Gigolayeva L. V., Tedtoeva A. I., Margiyeva O. I. [et al.]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. – *Pathological physiology and experimental therapy*. 2014;(4):66-70. (In Russ.)].
 4. Серединин С. Б., Абрамова Е. В., Воронин М. В. Радиолигандный анализ $\sigma 1$ рецепторов в P2 и P3 фракциях головного мозга мышей в условиях эмоционального стресса и при введении афобазола. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017;80(2):3-7. [Seredinin S. B., Abramova E. V., Voronin M. V. Radioligandnyy analiz $\sigma 1$ retseptorov v P2 i P3 fraktsiyakh golovnogo mozga myshey v usloviyakh emotsional'nogo stressa i pri vvedenii afobazola. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2017;80(2):3-7. (In Russ.)].
 5. Lankin V., Konovalova G., Tikhaze A., Shumaev K., Kumsikova E. [et al.]. The initiation of free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: a common molecular mechanism of vascular wall injury in atherosclerosis and diabetes. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2014;395(1-2):241-252.
 6. Ushkalov V. O., Turko Ya. I. Antioxidant system state of the rats organism at action of nanocobalt in chronic toxicological experiment. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*. 2016;18(1-1):238-243.
 7. Дзугкоев С. Г., Можаяева И. В., Гиголаева Л. В., Тедтоева А. И., Дзугкоева Ф. С. [и др.]. Системный окислительный стресс и биохимические маркеры повреждения внутренних органов. *Фундаментальные исследования*. 2014;(7):478-481. [Dzugkoyev S. G., Mozhayeva I. V., Gigolayeva L. V., Takoyeva Ye. A., Dzugkoyeva F. S. [et al.]. Sistemnyy oksidativnyy stress i biokhimicheskiye markery povrezhdeniya vnutrennikh organov. *Fundamentalnye issledovaniya*. – *Basic research*. 2014;(7):478-481. (In Russ.)].
 8. Vagnerova K., Hurn P. D., Bhardwaj A., Kirsch J. R. Sigma 1 receptor agonist act as neuroprotective drugs through inhibition of inducible nitric oxide synthase. *Anesthesia and Analgesia*. 2006;103(2):430-434. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000226133.85114.91>

Сведения об авторах:

Дзугкоев Сергей Гаврилович, доктор медицинских наук, заведующий отделом патофизиологии
Института биомедицинских исследований; тел.: 89187072670; e-mail: patbiochem@mail.ru

Дзугкоева Фира Соломоновна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник;
тел.: 89888371352; e-mail: patbiochem@mail.ru

Отиев Михаил Арамович, младший научный сотрудник; тел.: 89188212694; e-mail: patbiochem@mail.ru

Маргиева Ольга Ивановна, младший научный сотрудник; тел.: 89188292109; e-mail: patbiochem@mail.ru

Можаяева Ирина Викторовна, младший научный сотрудник; тел.: 89188281997; e-mail: patbiochem@mail.ru

© А. В. Захаров, А. Л. Хохлов, 2019

УДК 616-002.5:546.57

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14013>

ISSN – 2073-8137

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

А. В. Захаров¹, А. Л. Хохлов²

¹ Областная клиническая туберкулёзная больница, Ярославль, Россия

² Ярославский государственный медицинский университет, Россия

THE RESULTS OF EXPERIMENTAL STUDIES OF THE USE OF SILVER NANOPARTICLES IN TUBERCULOSIS DRUG-RESISTANT PATHOGEN

Zakharov A. V.¹, Khokhlov A. L.²

¹ Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Yaroslavl, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Russia

Проводилась сравнительная оценка эффективности применения различных препаратов в лечении экспериментального лекарственно-устойчивого туберкулёза у мышей. У 10 животных в лечении использовался изониазид в дозе 50 мг/кг, к которому имелась устойчивость МБТ. Во 2 группе 20 мышей получали ежедневно внутримышечно наночастицы серебра в дозах от 12,5 до 125 мкг/кг. В 3 группе у 20 животных изониазид в дозе 50 мг/кг использовался в

сочетании с наночастицами серебра. Применение наночастиц серебра в лечении экспериментального туберкулёза, индуцированного лекарственно-устойчивым возбудителем, повышает эффективность лечения. В качестве основных критериев эффективности терапии рассматривали выживаемость животных, индекс поражения и высеваемость возбудителя из паренхиматозных органов-мишеней. Проводилась сравнительная гистологическая оценка поражённых органов при различных методах лечения, подтвердившая эффективность использования наночастиц.

Ключевые слова: туберкулёз, лекарственная устойчивость МБТ, наночастицы серебра

A comparative evaluation of the effectiveness of various drugs in the treatment of experimental drug-resistant tuberculosis in mice was carried out. In 10 animals, isoniazid was used in the treatment at a dose of 50 mg/kg, to which MBT resistance was available. In the second group of 20 mice received a daily intramuscular injection of silver nanoparticles in doses of 12.5 to 125 µg/kg. In group 3, the isoniazid 20 animals at a dose of 50 mg/kg was used in conjunction with nanoparticles in the previously specified doses. The results showed that the use of silver nanoparticles in the treatment of experimental tuberculosis induced by drug-resistant pathogen increases the effectiveness of treatment. As the main criteria of the therapy effectiveness the survival of animals, the index of lesion and the seeding rate of the pathogen from parenchymal target organs were considered. A comparative histological assessment of the affected organs in different methods of treatment was carried out, which confirmed the effectiveness of the use of nanoparticles.

Keywords: tuberculosis, drug resistance of MBT, silver nanoparticles

Для цитирования: Захаров А. В., Хохлов А. Л. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1.2):195-199. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14013>

For citation: Zakharov A. V., Khokhlov A. L. THE RESULTS OF EXPERIMENTAL STUDIES OF THE USE OF SILVER NANOPARTICLES IN TUBERCULOSIS DRUG-RESISTANT PATHOGEN. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(1.2):195-199. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14013> (In Russ.)

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
КОЕ – колониеобразующие единицы

МБТ – микобактерия туберкулеза
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу в стране и мире в XXI веке определяется двумя основными факторами – ростом лекарственной устойчивости возбудителя и увеличением заболеваемости туберкулёзом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией [1, 2]. Основную опасность представляет множественная лекарственная устойчивость МБТ (МЛУ-МБТ), когда возбудитель устойчив к изониазиду и рифампицину, независимо от устойчивости к другим препаратам. Ещё более опасным вариантом резистентности МБТ является широкая лекарственная устойчивость, когда к указанным выше основным противотуберкулёзным препаратам присоединяется устойчивость к фторхинолонам и аминогликозидам.

Все чаще фтизиатры встречаются с тотальной резистентностью возбудителя, когда фиксируется устойчивость ко всем имеющимся противотуберкулёзным химиопрепаратам. Следует отметить, что в последние годы в практику фтизиатрии внедряются некоторые новые противотуберкулёзные средства, однако в силу общебиологических закономерностей формирование устойчивости к ним – это вопрос времени [3]. По данным ВОЗ (2016), эффективность химиотерапии МЛУ-МБТ в мировой когорте 2013 года составила 52 % и 28 % при широкой лекарственной устойчивости МБТ [4, 5]. Показатель абациллирования контингентов больных с МЛУ туберкулёзом в РФ в 2015 году составил 24,5 %, при этом у больных без МЛУ-МБТ он соответствовал 46,6 %. В 2016 году в РФ туберкулёз с МЛУ-МБТ отмечался у 27,3 % впервые выявленных больных и у 47,6 % больных с рецидивами заболевания [6]. Мировая статистика свидетельствует, что более 50 % больных с туберкулёзом имеют подтверждённую ВИЧ-инфекцию, при этом наблюдается тенденция роста данного показателя. Следует отметить, что у больных с сочетанной патологией ВИЧ и туберкулёза лекарственно-устойчивые штаммы МБТ встречаются значительно чаще, чем среди ВИЧ-негативных пациентов. От сочетанной патологии ТБ/ВИЧ ежегодно умирает

около 1 миллиона человек [3, 7], что объясняет актуальность поиска путей повышения эффективности лечения туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя, особенно варианта МЛУ.

Многочисленными научными исследованиями доказано выраженное антибактериальное действие наночастиц серебра на широкий спектр инфекционных возбудителей, в том числе на лекарственно-устойчивые штаммы [8, 9, 10, 11, 12, 13]. Данные исследования явились предпосылкой для изучения противотуберкулёзных свойств и потенцирующего действия наночастиц серебра на противотуберкулёзный химиопрепарат изониазид в условиях роста лекарственной устойчивости МБТ. В научных публикациях в последнее время появляются материалы клинических наблюдений эффективного местного применения при туберкулёзе разрешённых к использованию препаратов на основе наночастиц серебра, в частности при лечении туберкулёза верхних дыхательных путей, вызванного лекарственно-устойчивым возбудителем [14]. Таким образом, целью исследования явилась разработка в эксперименте способов повышения эффективности лечения туберкулёза с лекарственной устойчивостью возбудителя путем научного обоснования эффективности системного применения в сочетании с химиотерапией наночастиц серебра.

Материал и методы. Наночастицы серебра получали электрохимическим методом, при этом их средний размер составил 3–60 нм. Экспериментальную модель туберкулёза создавали на мышах имбредной линии BALB/c путём внутривенного введения в область ретроорбитального синуса двухнедельной вирулентной культуры *M. tuberculosis* с лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину и стрептомицину. Инфицирующая доза для одной мыши составляла 5×10^6 КОЕ. В 1 группе у 10 животных лечение проводилось путем внутримышечного введения изониазида в дозе 50 мг/кг. Во 2 группе 20 мышей получали ежедневно внутримышечно раствор наночастиц серебра в дозах 12,5, 25, 50 и 125 мкг/кг. Каждая

подгруппа состояла из 5 особей. Лечение животных 3 группы отличалось от 2 группы тем, что вместе с наночастицами в указанных дозировках животным дополнительно внутримышечно вводился изониазид в дозе 50 мг/кг. Идея сочетанного применения наночастиц и изониазида, к которому имела устойчивость возбудителя, состояла в оценке потенцирующих возможностей наночастиц на скомпрометированный по устойчивости химиопрепарат. Группой контроля выступали 10 инфицированных мышей, которые получали физиологический раствор в эквивалентном объеме. Лечение животных экспериментальных групп было начато через 14 дней после заражения и проводилось до момента гибели всех особей контрольной группы, что определяло завершение опыта. Критериями эффективности лечения выступали: показатель выживаемости, индекс поражения и показатель высеваемости возбудителя из органов-мишеней (лёгкие, печень, селезёнка, почки). В работе для культивирования возбудителя использовались плотные питательные среды. Индекс поражения рассчитывали для каждой группы по четырёхбалльной системе [15]. Индекс высеваемости микобактерий туберкулёза определяли как среднее из общего количества колониеобразующих единиц на каждую группу. Интенсивность роста культуры определяли по четырёхбалльной системе [15]. В соответствии с регламентирующими документами, определяющими гуманное отношение к животным при проведении научных исследований, осуществляли эвтаназию мышей путём шейной дислокации и производили забор органов-мишеней. При статистической обработке материала рассчитывали среднее значение показателя и величину средней ошибки. Статистическую достоверность показателей оценивали с помощью коэффициента достоверности Стьюдента, считая разницу достоверной при вероятности 95 % и более ($p < 0,05$). Статистическую обработку проводили с использованием программы Microsoft Excel 2007 и статистической компьютерной программы «Биостатистика».

Результаты и обсуждение. Установлено, что к 45 дню опыта все животные контрольной группы, не получавшие лечения, погибли от прогрессирующего туберкулёза (рис. 1). В соответствии с протоколом гибель всех животных, не получавших лечение, констатировала завершение опыта. В 1 группе выжило 4 из 10 мышей, во 2 – 7 из 20, в 3 – 18 из 20. Таким образом, индекс выживаемости при лечении изониазидом (1 группа) составил 40 %, при лечении наночастицами в монорежиме (2 группа) – 35 %, при сочетанном применении наночастиц и изониазида (3 группа) – 90 %.

Рис. 1. Динамика падежа животных при различных режимах лечения

Выжившие животные в соответствии с этическими нормами были подвергнуты эвтаназии с последующей сравнительной оценкой критериев эффективности лечения. В контрольной группе индекс поражения имел наибольшее значение – $2,7 \pm 0,67$ усл. ед., что отражало распространённость и тяжесть специфических изменений. Макроскопически отмечались очаги в лёгочной ткани, у ряда особей они достигали размеров 0,4–0,5 см в диаметре, наблюдались кавернозно-некротические поражения. Очаговые изменения различной протяжённости наблюдались у большинства животных в печени и селезёнке. У мышей 1 группы индекс поражения составил $2,0 \pm 0,82$ усл. ед. Здесь отчётливо наблюдались очаговые изменения, имелись специфические поражения других паренхиматозных органов. Следует отметить протективное действие изониазида, несмотря на устойчивость к нему возбудителя, что может быть связано с высокой дозой препарата. Индекс поражения у животных 2 группы составил $1,95 \pm 0,69$ усл. ед., что соответствовало наличию у большинства животных хорошо выраженных очагов в лёгочной ткани и чаще единичных очагов в печени и селезёнке. Наименьшая поражённость органов наблюдалась у мышей при сочетанном применении наночастиц и изониазида в 3 опытной группе – $0,6 \pm 0,68$ усл. ед. Макроскопически наблюдались единичные мелкие очаги в лёгких без видимой патологии в печени и селезёнке.

Результаты выделения *M. tuberculosis* из лёгочной ткани экспериментальных животных при различных схемах лечения свидетельствуют о том, что в контрольной группе заражённых животных, не подвергавшихся лечению, наблюдался сплошной рост возбудителя из лёгочной ткани. У животных 1 группы на 1 косяке наблюдался рост от 30–40 до 100 колоний МБТ. Во 2 группе животных количество колоний возбудителя составляло от 50–60 до 100 на 1 косяке среды. Наименьшая высеваемость наблюдалась при сочетанном использовании наночастиц и изониазида – $1,15 \pm 0,67$ усл. ед., что эквивалентно росту на 1 косяке менее 30 колоний возбудителя. Разница показателя высеваемости из лёгких животных 3 группы в сравнении с другими режимами лечения статистически достоверна ($p < 0,05$).

Результаты гистологической оценки лёгочной ткани свидетельствуют о приоритете сочетанного применения наночастиц и изониазида. Сливные инфильтративные изменения наблюдались в 1 группе у 6 мышей (60 %), у 4 животных инфильтрация имела очаговый характер с относительно чёткими границами, при этом наблюдалось формирование лимфоидно-клеточных и эпителиоидно-клеточных гранулём (рис. 2А). Лимфоидные гранулёмы отмечены у 2 животных (20 %), эпителиоидные – у 1 (10 %). В зонах специфической инфильтрации альвеолы и межальвеолярные перегородки были инфильтрированы лимфоцитами, клетками Пирогова – Лангханса, эпителиоидными клетками и их скоплениями. Использование наноконструкта у мышей 3 группы способствовало значительному уменьшению выраженности специфических воспалительных изменений. Снижение воздушности лёгочной ткани отмечалось у 6 животных (30 %). Сливные инфильтративные изменения зафиксированы у 1 мыши (5 %), у 7 животных инфильтрация носила крупно- и среднеочаговый характер, у 12 – мелкоочаговый. В 9 случаях наблюдались множественные гранулёмы, у 7 животных – отдельные гранулёмы (рис. 2Б). Нейтрофильные гранулоциты у животных этой группы в гистологических препаратах не встречались. В гранулёмах в значительном количестве наблюдались макрофагально-эпителиоидные

элементы, клетки типа Пирогова – Лангханса. Эпителиоидные гранулёмы при лечении нанокмполитом наблюдались у 11 животных (55 %), лимфоидные – у 5 (25 %). Преобладание эпителиоидных клеток, мно-

гоядерных гигантских клеток Пирогова – Лангханса отражало преимущественно продуктивный тип тканевой реакции и свидетельствовало о положительной динамике течения воспалительного процесса.

Рис. 2. Лёгочная ткань мышей при лечении изониазидом (А) и нанокмполитом (Б). Окраска гематоксилин-эозином, х400.
А. Межальвеолярные перегородки резко утолщены за счёт лимфо-гистиоцитарной инфильтрации, скопления макрофагов, полиморфно-ядерных лейкоцитов, сосуды полнокровны. Воздушность лёгочной ткани значительно снижена.
Б. Восстановление воздушности лёгочной ткани. В гранулёмах преобладают макрофаги, эпителиоидные клетки и клетки Пирогова – Лангханса

Закключение. Полученные результаты применения наночастиц серебра на модели лекарственно-устойчивого туберкулёза у мышей свидетельствуют о выраженном противотуберкулёзном действии наночастиц серебра. Лучшие показатели критериев эффективности лечения экспериментального туберкулёза, полученные при лечении нанокмполитом, свидетельствуют о потенцирующем действии наночастиц на скомпрометированный по устойчивости изониазид. В условиях тотального роста лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза, быстрого формирования резистентности к новым противотуберкулёзным препаратам использование наночастиц

серебра с альтернативным механизмом антибактериального действия может иметь клиническую и экономическую перспективу в лечении туберкулёза с лекарственной устойчивостью МБТ.

Информированное согласие: Содержание крыс в виварии и проведение экспериментов соответствовали Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных, разработанным и утвержденным МЗ СССР (1977 г.), а также принципам Хельсинкской декларации (2000 г.).

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2017;95(11):5-16. [Vasilyeva I. A., Belilovsky E. M., Borisov S. E., Sterlikov S. A. Tuberkuloz s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya v stranakh mira i v Rossiyskoy Federatsii. *Tuberkuloz i bolezni legkikh*. – *Tuberculosis and lung diseases*. 2017;95(11):5-16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2017;95(5):7-16. [Vasilyeva I. A., Belilovsky E. M., Borisov S. E., Sterlikov S. A. Globalnyye otchety Vsemirnoy organizatsii zdravookhraneniya po tuberkulezu: formirovaniye i interpretatsiya. *Tuberkuloz i bolezni legkikh*. – *Tuberculosis and lung diseases*. 2017;95(5):7-16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-5-7-16>
3. Борисов С. Е., Иванова Д. А. Бедаквилин – новый противотуберкулёзный препарат. *Туберкулёз и социально значимые заболевания*. 2014;(1-2):44-51. [Borisov S. E., Ivanova D. A. Bedakvilin – novyy protivotuberkuloznyy preparat. *Tuberkulez i sotsial'no znachimyye zabolevaniya*. – *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2014;(1-2):44-51. (In Russ.)].
4. Равильоне М. К., Коробицын А. А. Ликвидация туберкулёза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2016;94(11):7-15. [Raviglione M. K., Korobitsyn A. A. Likvidatsiya tuberkuloza – novaya strategiya VOZ v eru tseley ustoychivogo razvitiya, vklad Rossiyskoy Federatsii. *Tuberkuloz i bolezni legkikh*. – *Tuberculosis and lung diseases*. 2016;94(11):7-15. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-11-7-15>
5. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update // WHO/HTM/TB/2016.04. Geneva: World Health Organization; 2016.
6. Стерликов С. А., Нечаева О. Б., Кучерявая Д. А., Обухова О. В., Чебагина Т. Ю. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2015–2016 гг. Статистические материалы. М.: РИО ЦНИИ-ОИЗ; 2017. [Sterlikov S. A., Nechaeva O. B., Kucheryavaya D. A., Obukhova O. V., Chebagina T. Yu. Otrastlevyye i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkuloznoy raboty v 2015–2016 gg. Statisticheskiye materialy. M.: RIO TSNIOIZ; 2017. (In Russ.)].
7. Галкин В. Б., Еленкина Ж. В., Епифанцева Н. А., Зайцева С. М., Зеленина А. Е. [и др.]. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / под ред. С. А. Стерликова. М.: РИО ЦНИИ-ОИЗ; 2017. [Galkin V. B., Elenkina Zh. V., Epifantseva N. A., Zaytseva S. M., Zelenina A. Ye. [et al.]. TB/VICH v Rossiyskoy Federatsii. Epidemiologiya, osobennosti klinicheskikh proyavleniy

- i rezul'taty lecheniya / pod red. S. A. Sterlikova. M.: RIO TSNIOIZ; 2017. (In Russ.).
8. Егорова Е. М., Кубатиев А. А., Швеце В. И. Биологические эффекты наночастиц металлов. М.: Наука; 2014. [Egorova Ye. M., Kubatiyev A. A., Shvets V. I. Biologicheskiye efekty nanochastits metallov. M.: Nauka; 2014. (In Russ.).]
 9. Наноструктуры в биомедицине / под ред. К. Гонсалвес, К. Хальберштадт, К. Лоренсин, Л. Наир; пер. с англ. М.: БИНОМ; 2012. [Nanostrukturny v biomeditsine // pod. red. K. Gonsalves, K. Khalbershtadt, K. Lorensin, L. Nair; per. s angl. M.: BINOM; 2012. (In Russ.).]
 10. Захаров А. В., Хохлов А. Л., Эрешов А. Э. Наночастицы серебра в решении проблемы лекарственной устойчивости возбудителя. *Архивъ внутренней медицины*. 2017;7(3):188-199. [Zakharov A. V., Khokhlov A. L., Ergeshov A. E. Nanochastitsy serebra v reshenii problemy lekarstvennoy ustoychivosti vzbuditelya. *Arkhiy vnutrenney meditsiny*. – *Archives of internal medicine*. 2017;7(3):188-199. (In Russ.).] <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-3-188-199>
 11. Banu A., Rathod V. Biosynthesis of Monodispersed Silver Nanoparticles and their Activity against Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Nanomedicine & Biotherapeutic Discovery*. 2013;3:100. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-983X.1000110>
 12. Alizadeh H., Salouti M., Shapouri R. Bactericidal Effect of Silver Nanoparticles on Intramacrophage Brucella abortus 544. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2014;7(3):e9039. <http://dx.doi.org/10.5812/ijm.9039>
 13. Rajawat S., Qureshi M. S. Comparative study on bactericidal effect of silver nanoparticles, synthesized using green technology, in combination with antibiotics on Salmonella Typhi. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2012;(3):480–485. <http://dx.doi.org/10.4236/jbnt.2012.34049>
 14. Ураскулова Б. Б., Гюсан А. О. Клинико-бактериологическое исследование эффективности использования наночастиц серебра для лечения туберкулеза верхних дыхательных путей. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(3):54-57. [Ursulova B. B., Husan A. O. Kliniko-bakteriologicheskoye issledovaniye effektivnosti ispolzovaniya nanochastits serebra dlya lecheniya tuberkuleza verkhnikh dykhatelnykh putey. *Vestnik otorinolaringologii*. – *Otorhinolaryngology Herald*. 2017;82(3):54-57. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/otorino201782354-57>
 15. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей редакцией Р. У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2005. [Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskoyu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv / pod obshchey redaktsiyey R. U. Khabriyeva. 2-ye izd., pererab. i dop. M.: Meditsina; 2005. (In Russ.).]

Сведения об авторах:

Захаров Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением; тел.: 84852439176; e-mail: Yrzahan@mail.ru

Хохлов Александр Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом института последипломного образования; тел.: 84852458461; e-mail: al460935@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-092.4

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14014>

ISSN – 2073-8137

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ – АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У КРЫС ЛИНИИ WAG ПОД ДЕЙСТВИЕМ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

Л. И. Колесникова^{1,2}, Л. Р. Колесникова^{1,3}, М. А. Даренская¹,
Л. В. Натяганова¹, Л. А. Гребенкина¹, Л. И. Корытов³, С. И. Колесников^{1,4}

¹ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

² Иркутский государственный университет, Россия

³ Иркутский государственный медицинский университет, Россия

⁴ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Россия

CHANGE OF PARAMETERS OF THE LIPID PEROXIDATION – ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM IN THE RATS OF THE WAG LINE UNDER IMMOBILIZATION STRESS

Kolesnikova L. I.^{1,2}, Kolesnikova L. R.^{1,3}, Darenskaya M. A.¹,
Natyaganova L. V.¹, Grebenkina L. A.¹, Korytov L. I.³, Kolesnikov S. I.^{1,4}

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

² Irkutsk State University, Russia

³ Irkutsk State Medical University, Russia

⁴ M. V. Lomonosov Moscow State University, Russia

На половозрелых крысах-самцах линии Wistar Albino Glaxo (WAG) воспроизводили стадии «стресс-реакции»: тревоги и резистентности. Показано увеличение интенсивности процессов липопероксидации на стадии тревоги и резистентности в виде повышения концентрации промежуточных продуктов – КД и СТ, с более интенсивным их накоплением во втором этапе. Реакции системы антиоксидантной защиты отличались разнонаправленностью в за-