

«Семей медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы

ӘОЖ: 616.12+612.17-615.217.24+612.017+577.123.383

Қолжазба құқығында

СОВЕТОВ БАҚЫТБЕК СОВЕТҰЛЫ

Симпатикалық гиперактивация кезінде β 1-адреноблокаторлардың және пуринды нуклеотидтер метаболиттерінің иммунды статусқа, пуринді циклдар ферменттерінің белсенділігіне және антиоксидантты жүйеге әсері

6D110100 – Медицина

Философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми жетекшісі
Медицина ғылымдарының докторы,
профессор, РАЕ академигі
Тапбергенов С.О.

Шетелдік ғылыми кеңесші
Биология ғылымдарының докторы,
профессор Сентябрев Н.Н.

Қазақстан Республикасы
Семей, 2023

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР	3
АНЫҚТАМАЛАР	4
БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР	6
КІРІСПЕ	7
1 ПУРИНДЫ НУКЛЕОТИДТЕР МЕТАБОЛИТТЕРІНІҢ (АМФ ЖӘНЕ АДЕНОЗИН) ЖӘНЕ СЕЛЕКТИВТІ β_1-АДРЕНОБЛОКАТОР - МЕТАПРОЛОЛДЫҢ СИМПАТИКАЛЫҚ ГИПЕРАКТИВАЦИЯ КЕЗІНДЕ АҒЗАДАҒЫ МӘНІ (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)	11
1.1 Пуринді нуклеотидтер метаболиттерінің жалпы сипаттамасы және олардың иммунды жағдайға, антиоксидантты қорғау жүйесіне әсері	11
1.1.1 Пуринді нуклеотидтер метаболиттеріне жалпы сипаттама	11
1.1.2 Пуринді нуклеотидтер метаболиттері және ағзаның иммунды жағдайы	13
1.1.3 Пуринді нуклеотидтер метаболиттері және антиоксидантты қорғау жүйесі	21
1.2 Селективті β_1 -адреноблокаторлардың ағзадағы мәні	27
2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ	29
2.1 Зерттеу материалдарының сипаттамасы және сериялар бойынша бөлінуі	29
2.2 Тәжірибелік жануарлардың бауыры және жүрегінен гомогенаттар дайындау	30
2.3 Биохимиялық зерттеу әдістері.....	30
2.4 Иммунологиялық зерттеу әдістері.....	38
2.5 Материалды статистикалық өңдеу әдістері	40
3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛДАУ	41
3.1 Аденозиннің, АМФ-ң және гипердреналинемияның иммунды статусаға, пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттеріне және антиоксидантты қорғау жүйесіне әсер етуінің ерекшеліктері.....	41
3.2 Гипердреналинемия кезінде АМФ және аденозинді қосынды енгізудің метаболитикалық әсерлері.....	52
3.3 Адреналинді және бета-адренорецепторлардың тежеушісі метапрололды қосынды енгізудің метаболитикалық әсерлері.....	65
3.4 Зерттеу нәтижелерін талдау және қорытынды	83
ҚОРЫТЫНДЫ	91
ТӘЖІРИБЕЛІК ҰСЫНЫСТАР	93
ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	94
ҚОСЫМША А	106
ҚОСЫМША Ә	107
ҚОСЫМША Б	108
ҚОСЫМША В	109

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Диссертациялық жұмыста келесідей мемлекеттік үлгі қалыптарға сілтемелер жасалды:

ГОСТ 7.32-2001 – (Мемлекетаралық стандарт) Ақпараттық, кітапханалық және баспаханалық істер бойынша стандарттар жүйесі. Ғылыми-зерттеу жұмысы туралы есеп. Құрылымы және көркемдеу ережесі.

ГОСТ 15.101-98 – (Мемлекетаралық стандарт) Өнімді жасау және өндіріске қою жүйесі. Ғылыми – зерттеу жұмысын жүргізу ережесі.

ГОСТ 7.1-84 – Ақпараттық, кітапханалық және баспаханалық істер бойынша стандарттар жүйесі. Құжатты библиографиялық көрсету. Құрастырудың жалпы талабы және ережесі.

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) – Ақпараттық, кітапханалық және баспаханалық істер бойынша стандарттар жүйесі. Реферат және аннотация. Жалпы талаптары.

ГОСТ 7.54-88 – Ақпараттық, кітапханалық және баспаханалық істер бойынша стандарттар жүйесі. Ғылыми-техникалық құжаттарда заттар мен материалдардың қасиеттері туралы санды мәліметтерді беру. Жалпы талаптары.

Биологиялық белсенді заттардың клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулерді жүргізу Ережелерін бекіту туралы заң. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау Министрінің 2009 жылдың 17 қарашасынан №745 бұйрығына сәйкес бекітілген.

Эксперимент жүзінде және басқа да ғылыми мақсатта қолданылатын омыртқалы жануарларды қорғау бойынша Европалық конвенция.

Халықтың денсаулығы мен Денсаулық сақтау жүйесі туралы Қазақстан Республикасының кодексі (27.02.2017 жыл бойынша өзгертулер мен толықтырулар).

АНЫҚТАМАЛАР

Диссертациялық жұмыста төмендегідей анықтамаларға сәйкес терминдер қолданылды:

Антиоксидантты жүйе- бұл жоғары белсенді бос радикалдардың, яғни оттегінің белсенді түрлерінің түзілуін тежейтін жүйе. Қалыпты физиологиялық жағдайда оттегінің аз мөлшері үнемі супероксидті аниондарға, сутегі асқын тотығына және гидроксил радикалдарына айналады.

Гидролиз - заттың сумен әрекеттесуінің химиялық реакциясы, онда зат пен судың ыдырауынан жаңа қосылыстар түзеді.

Гиперадреналинемия- қандағы адреналиннің артық мөлшері.

Гомогенат- медико-биологиялық зерттеулерде қолданылатын жануарлардың немесе өсімдіктердің тіндерінен жасалынатын ұсақталған біркелкі масса.

Дезаминдену — органикалық қосылыстардың молекулаларынан амин топтарын алу процесі

Декапитация- ұсақ зертханалық жануарларды басын алу арқылы тәжірибелік физиологияда қолданылатын жансыздандыру, өлтіру әдісі

Дисмутация — химиялық реакция, онда бір элемент тотықтырғыш ретінде де, тотықсыздандырғыш ретінде де әрекет етеді, реакция нәтижесінде әр түрлі тотығу күйінде бірдей элементі бар қосылыстар пайда болады.

ЕА-реагенті- Құрамында 0,171 г/л концентрациядағы ферменттің акцепторлы бөлігі, тұрақтандырғыш, буферлік тұздар және консервант бар

Инкубация- биохимиялық реакцияны жүргізу үшін реакциялық қоспаны белгілі бір температурада белгілі бір уақытқа ұстау;

Интакты – таза, зақымдалмаған, ешқандай физиологиялық немесе патологиялық процеске ұшырамаған.

Катализатор — реакцияны тездететін химиялық зат, бірақ реакция процесіне қатыспайды.

Колометрилеу- боялған ерітіндідегі заттың концентрациясын сол ерітіндіде жұтылған жарық мөлшерін өлшеу арқылы анықтауға негізделген сандық анализдің (талдаудың) фотометрлік әдістері тобы

Лейкоцитарлы формула — перифериялық қандағы лейкоциттердің әр түрлерінің пайыздық қатынасы және олардың санын көлем бірлігінде есептеу

Редокс-жүйе- бір заттың тотыққан және тотықсызданған түрі.

Симпатикалық гиперактивация- симпатикалық жүйке жүйесінің жоғары белсенділігі, ол жүректің коронарлы тамырларының кеңеюі, өкпенің және мидың ұсақ артерияларының тарылуы, асқазан-ішек жолдарының және т.б. мүшелердің бұлшық еттерінің босаңсуы салдарынан пульстың, тыныс алудың жиіленуі, қан қысымының жоғарылауы, гипертермия, қатты терлеу және т.б. белгілер арқылы көрініс береді.

Супернатант- Центрифугалау немесе тұнбаға түсу процесінде тұндырылғаннан кейін қалған сұйық фаза.

Фиколл-верографин градиенті- бұл сахароза мен эпихлоргидриннің синтетикалық жоғары молекулалық сополимерінің фирмалық атауы. Иммунологиялық зерттеулерде молекулалық салмағы 400 кДа (Фиколл 400) болатын 6,1% немесе 9% фиколла ерітінділері қолданылады. Фиколла ерітіндісін дайындау үшін оны жылы дистилденген суда ерітеді.

Экстинкция- жарық сіңіру мен оның таралуының бірлескен әрекеті арқылы затқа таралған кезде жарық сәулесінің әлсіреуі

β 1-адреноблокатор- адам ағзасына енгізгенде бета-адренорецепторлардың тежелуін тудыратын фармакологиялық препараттардың тобы.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

АМФ	- аденозинмонофосфат
АМР	- аденозинмонофосфат
АДФ	- аденозиндифосфат
АМФ-дезаминаза	- аденозинмонофосфатдезаминаза
АДА	- аденозиндезаминаза
АТФ	- аденозинүшфосфор қышқылы
ГТФ	- глутатионтрифосфат
ГР	- глутатион редуктаза
ГМФ	- гуанозинмонофосфат
ГПО	- глутатионпероксидаза
Гл-6-ФДГ	- глюкозо-6- фосфатдегидрогеназа
ДНҚ	- дезоксирибонуклеин қышқылы
ДК	- диенді конъюгаттар
ИМФ	- инозинмонофосфат
Кат	- каталаза
ҚР	- Қазақстан Республикасы
ЛАТ	- липидтердің асқын тотығуы
ЛМТР	- лейкоциттер миграциясының тежелу реакциясы
МДА	- малонды диальдегид
НАД.Н.	- никотинамиддинуклеотид тотықсызданған
НАДФН	- никотинамиддинуклеотидфосфат тотықсызданған
ОБТ	- оттегінің белсенді түрлері
ПНФ	- пуриннуклеозидфосфорилаза
СОД	- супероксиддисмутаза
ҮХС	- үшхлорсірке қышқылы
ФЭК	- фотоэлектрокалориметр
ц-АМФ	- циклды аденозинмонофосфат
ЭДТА	- этилендиаминтетраацетат
CD3+	– Т-лимфоциттердің маркерін таситын жасуша
CD20+	– В-лимфоциттердің маркерін таситын жасуша
CD4+	– Т-хелпердің маркерін таситын жасуша
CD8+	– Т-супрессордың маркерін таситын жасуша

КІРІСПЕ

Тақырыптың 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 [1].

Зерттеулерден белгілі болғандай, адреналин миокардта липидтердің асқын тотығуының өте күшті белсендіргіші болып табылады [2,3].

Жүректе адреналиннің жинақталуы, бір жағынан, липидтердің асқын тотығу процесін белсендіреді, ал екінші жағынан – антиоксидантты ферменттердің белсенділігін тежейді. Бұдан басқа, катехоламиндердің әсерінен АТФ-ң шығындалуының артуына байланысты, липидтердің асқын тотығуының күшеюіне ықпал етуі мүмкін, бұл АТФ гидролизінің өнімі – ксантиннің жинақталуына әкеледі. Ксантиннің алмасуы да оттегінің белсенді формаларының түзілуімен қатар жүреді [4].

Симпато-адреналды жүйенің белсендендірілуі жүректің ишемиялық ауруының дамуын қиындататыны белгілі. Ал катехоламиндердің жоғары деңгейі миокард инфарктысының қайталап даму және кенет өлімнің қауіп факторы болып табылады [5, 6]. 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 [7,8].

Метапролол, 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 [9].

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 (АМР) пен аденозин (АД) деңгейінің жоғарылауына ықпал етеді.

Көптеген зерттеулер жалпы бейімделу синдромы механизмінің

қалыптасуындағы және иммунды жүйе функциясындағы пулинді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің маңызын көрсетті. Пулинді нуклеотидтер ферменттерінің белсенділігі және жасушалық және гуморальды иммунитетке жауапты лимфоциттер қызметі арасындағы өзара байланыс анықталған, ал бұл ферменттер белсенділігінің дисбалансы иммунокомпетентті жасушалардың дисфункциясына және әрі қарай иммунды жетіспеушілікке әкеледі [10-13].

Бұл мәліметтер ағзаның барлық жасушаларының зат алмасуы және физиологиялық қызметін бақылау күрделі ұйымдастырылған арнайы көп қызметті ансамбляның көмегімен жүзеге асатынын дәлелдейді. Әдебиет көздерін талдау клиникалық тәжірибеде аденозин мен оның аналогтарын неғұрлым тиімді қолдану үшін адреналин, аденозин, АМР және β_1 -блокатор метопрололдың антиоксидантты қорғаныс жүйесіне, пулин нуклеотидтік метаболизмнің ферменттеріне және иммундық статусына әсерін неғұрлым егжей-тегжейлі зерттеу қажет деген қорытынды жасауға мүмкіндік береді.

Зерттеу мақсаты: Пулинді нуклеотидтер метаболиттерінің (АМФ және аденозин) және селективті β_1 -адреноблокатор метопрололдың симпатикалық гиперактивация кезінде иммунды статусқа және қан плазмасы мен жүрек және бауыр жасушаларында және пулинді нуклеотидтер метаболизмі ферменттерінің белсенділігіне және антиоксидантты жүйеге әсерін зерттеу.

Зерттеу міндеттері:

1. Адреналинді енгізуден кейін пайда болатын симпатикалық гиперактивацияның антиоксидантты қорғаныс жүйесіне, пулинді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігіне және иммунды жағдайға әсерін зерттеу.

2. Аденозиннің, АМФ-ң және метопрололдың β_1 -адреноблокаторының иммунды статусқа, пулинді нуклеотидтер алмасуы ферменттеріне және антиоксидантты қорғау жүйесіне әсерін зерттеу.

3. Симпатикалық гиперактивация кезінде АМФ, аденозинді және және метопрололдың β_1 -адреноблокаторының енгізудің метаболитикалық әсерлеріне салыстырмалы талдау жүргізу

4. Симпатикалық гиперактивация кезінде байқалған антиоксидантты қорғаныс жүйесінің, пулинді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігі мен иммундық статустың өзгеруін түзету үшін аденозин мен АМФ кешенін қолдану мүмкіндігін зерттеу.

Зерттеудің жаңалығы

1. Алғаш рет симпатикалық гиперактивацияның антиоксидантты қорғаныс жүйесіне, пулинді нуклеотидтер метаболизмі ферменттері мен иммундық жүйеге әсері зерттелді: иммунитеттің Т- және В-бөліктерінің функционалды өзара байланысы күшейетіні дәлелденді; ГПО, каталаза және AD, AMPD, 5'Н пулинді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсендірілуімен, МДА және ДК деңгейінің жоғарылауы арқылы көрінетін тотығушы стресс жағдайына жуық өзгерістер дамиды.

2. Алғаш рет пулинді нуклеотидтер метаболиттерінің (АМФ және аденозин) және селективті β_1 -адреноблокатордың (Метопролол) иммундық

статусқа, антиоксидантты жүйеге, қан плазмасындағы, миокардиоциттер мен бауырдағы пуриндік нуклеотидтер метаболизмінің ферменттерінің әсеріне салыстырмалы талдау жүргізілді.

3. Гиперадреналинемия және кез-келген тотықтырушы стресс кезінде байқалатын антиоксидантты қорғаныс жүйесіндегі, пуриндер алмасуы ферменттерінің белсенділігіндегі және иммунды реакциялардағы өзгерістерді түзету үшін аденозин және АМФ кешенін пайдалану мүмкіншілігі негізделді.

Зерттеудің қорғауға шығарылған негізгі қағидалары

1. Эксперименталды жануарларға 4 мг/кг дозада адреналинді енгізу симпатикалық гиперактивацияның антиоксидантты қорғаныс жүйесіне, пуринді нуклеотидтер метаболизмі ферменттерінің белсенділігіне және иммундық жүйеге әсерін зерттеуге мүмкіндік береді.

2. β_1 -адреноблокатор метопролол тәрізді, аденозин және АМФ пероксидация процесін төмендетеді және соған адекватты түрде антиоксидантты қорғау ферменттерінің белсенділігін азайтады, иммунды статус жағдайын және пуринді нуклеотидтер метаболизмі ферменттерінің белсенділігін өзгертеді. АМР және аденозин әсерлері жүректе және бауырда антиоксидантты қорғау жүйесін сақтауға және тотықтырушы гомеостазды жүйесінің тепе-теңдігін қамтамасыз етуге бағытталған.

3. Симпатикалық гиперактивация және тотықтырушы стресс біршама байқалатын жағдайларда антиоксидантты қорғау, иммунды жүйе қызметі және пуринді нуклеотидтер метаболизмі қызметі өзгерістерін коррекциялау (түзету) үшін β_1 -адреноблокаторлармен қатар, АМФ және аденозинді қолдануға болады.

4. Гиперадреналинемия кезінде байқалатын антиоксидантты қорғаныс жүйесіндегі өзгерістерді, пуриндер алмасуы ферменттерінің және иммунды реакциялар белсенділігінің өзгеруін түзету үшін аденозин мен АМФ кешенін пайдаланған тиімді.

Жұмыстың тәжірибелік және теориялық маңызы

1. Гиперадреналинемиямен жүретін ауруларды диагностикалау үшін пуриндік нуклеотидтер метаболизмі ферменттерінің - АД, АМПД, 5'Н қандағы белсенділігін және антиоксидантты қорғаныс ферменттері ГПО мен каталазды анықтау ұсынылады.

2. Шығу тегі әртүрлі айқын симпатикалық гиперактивация және тотықтырғыш стресспен байланысты жағдайларда бақыланатын антиоксидантты қорғаныстың, иммундық жүйе қызметінің және пуринді нуклеотидтердің метаболизмінің өзгерістерін түзету үшін β_1 -адреноблокатормен қатар аденозинді және АМФ қолдану ұсынылады.

3. Диссертацияның нәтижелері ғылыми зертханаларда, сонымен қатар «Жалпы медицина», «Стоматология», «Фармация» мамандықтары бойынша бакалавриаттың білім беру бағдарламасын жүзеге асыру үшін биохимия және химиялық пәндер кафедрасының, физиологиялық пәндер кафедрасының оқу-әдістемелік процесінде енгізілді.

Жұмыстың апробациясы

Жұмыстың негізгі қорытындылары Б. Атчабаров атындағы «Экология. Радиация. Денсаулық» XII-ші халықаралық ғылыми-тәжірибелік және Семей ядролық полигонының жабылуының 25 жылдығына арналған конференцияда (Семей қ., 28-29 тамыз, 2016 ж) талқыланды. Қазақ физиологиялық қоғамы «Адам және жануар физиологиясы институты» Қазақстан Республикасы физиологиялық қоғамы VIII халықаралық съезінде (Алматы, 2018) талқыланып, «Физиология» журналында мақала жарияланды.

Диссертацияның тақырыбы бойынша жарияланымдар

Диссертациялық зерттеудің тақырыбы бойынша 18 ғылыми мақала және 1 монография жарияланды, оның ішінде цитирленуі бойынша халықаралық Scopus базасына кіретін импакт -факторы нөлдік емес халықаралық журналда 5 мақала, соның ішінде 3 мақала «Биомедицинская химия» журналында, 1 мақала «Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences» журналында, 1 мақала «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» журналында, Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда – 6 мақала, халықаралық ғылыми конференция материалдарында 6 тезис жарияланды.

Автордың жеке үлесі. Орындалған жұмыстың барлық тарауларын (материалды жинау, зерттеу материалдарын сараптау, нәтижелерге интерпретация жүргізу) автор өз үлесімен жүргізді.

Диссертацияның көлемі және құрамы

Диссертация 126 беттік компьютерлік мәтінде жазылған, кіріспеден, әдеби шолудан, зерттеу материалдары мен әдістерінің сипаттамасынан, зерттеу нәтижелері баяндалған тараудан, қорытындылардан, тәжірибелік ұсыныстардан, пайдаланылған әдебиеттер тізімінен тұрады. Библиографиялық көрсеткіш 142 отандық және алыс, жақын шетел авторларының ғылыми еңбектері тізімінен тұрады, 28 кестемен кескінделген.

1 ПУРИНДЫ НУКЛЕОТИДТЕР МЕТАБОЛИТТЕРІНІҢ (АМФ ЖӘНЕ АДЕНОЗИН) ЖӘНЕ СЕЛЕКТИВТІ В₁-АДРЕНОБЛОКАТОР - МЕТОПРОЛОЛДЫҢ ГИПЕРАКТИВАЦИЯ КЕЗІНДЕГІ АҒЗАДАҒЫ МӘНІ (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)

1.1 Пурины нуклеотидтер метаболиттерінің жалпы сипаттамасы және олардың иммунды жағдайға, антиоксидантты қорғау жүйесіне әсері

1.1.1 Пуринді нуклеотидтер метаболиттеріне жалпы сипаттама

Пурины қосылыстар түрлі биохимиялық процестерге және реттеуші реакцияларға кеңінен қатысады. Олар тірі ағзалардың барлық жүйесінің жасушаларының функционалды белсенділігіне әсер етеді. Клеткалық және гуморальды иммунитеттің негізін лимфоциттердің түрлі субпопуляциясындағы нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігінің өзгеруі құрайды. Пурины нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігі бейімделу процестерінің дамуында маңызды роль атқарады және түрлі патологиялық агенттер әсерінен өзгерістерге ұшырайды [14].

Жасушалар деңгейінде реттеуші жүйе ретінде, пурины 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 [15]. Әсіресе пурины нуклеотидтер жүйесінің өкілі ретінде аденозин және цАМФ иммунды жүйе жасушаларының қызметін реттеуде маңызы зор. Лимфоциттерде аденозин ДНҚ репликациясын тежеп, пуриндер синтезін төмендетеді. Аденозиннің ингибиторлық белсенділігі лимфоциттердегі цАМФ деңгейінің артуымен қатар жүреді [16].

Көптеген зерттеулер пурины нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігін зерттеу - ғылымның өзекті және алдыңғы қатарлы бағыты болып табылатындығын көрсетеді [17]. 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.

Пурины 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 [18].

Пуринды негіздердің синтезі ағзаның барлық жасушаларында, әсіресе бауырда басым жүреді. Синтез реакцияларын шартты түрде 4 кезеңге бөлуге болады [19] :

1. 5'-фосфорибозиламиннің синтезі

Пуринды нуклеотидтер синтезінің бірінші реакциясы рибозо-5-фосфаттың C1 орнында көміртегінің белсендірілуінен басталады. Бұл 5-фосфорибозил-1-дифосфаттың (ФРДФ) синтезі арқылы жүзеге асырылады. Рибозо-5-фосфат – күрделі пуринды циклдың жүруінің негізгі метаболиті болып табылады.

Екінші реакция – глутаминнің NH_2 -тобының рибозо-5-фосфаттың C1 орнындағы белсендірілген көміртегіне тасымалданып, 5'фосфорибозиламиннің түзілуі. Фосфорибозиламиннің көрсетілген NH_2 -тобы болашақ пуринды сақинаның құрамына енеді және оның азоты 9-атом болады.

2. Инозинмонофосфаттың синтезі

5-фосфорибозиламин 9 реакцияға қатысып, нәтижесінде бастапқы пуринды нуклеотид инозинмонофосфор қышқылы (ИМФ) түзіледі. Бұл реакцияларда пуринды сақинаның қайнар көздері глицин, аспартат, глутаминнің бір молекуласы, көмірқышқыл газы және тетрагидрофоль қышқылының туындылары болып табылады. Жалпы пуринді сақинаның синтезіне АТФ 6 молекуласы жұмсалады.

3. Аденозинмонофосфат және гуанозинмонофосфаттың синтезі

Гуанозинмонофосфат (ГМФ) екі реакция барысында синтезделеді – алғашында ол ИМФ-дегидрогеназа көмегімен ксантозилмонофосфатқа тотығады, оттегінің қайнар көзі су, сутегінің акепторы- НАД болып табылады. Бұдан соң реакцияға ГМФ-синтетаза қатысады, ол NH_2 -тобының универсалды жасушалық доноры глутаминді пайдаланады, ал энергияның қайнар көзі – АТФ болып табылады.

Аденозинмонофосфат (АМФ) та екі реакция барысында синтезделеді, алайда NH_2 -тобының доноры ретінде аспарагин қышқылы пайдаланылады.

Пуринды нуклеотидтер синтезінің реттелуі кері теріс байланыс механизмі арқылы жүреді, яғни реакция өнімдері процестің бастапқы кезеңдерін тежейді. Пуринды нуклеотидтер үшін мұндай ингибиторлар АМФ және ГМФ болып табылады. ГМФ – ИМФ синтезінің бастапқы екі реакциясын, сонымен қатар ИМФ-дегидрогеназды реакцияны тежейді. АМФ –ИМФ синтезінің бірінші реакциясын және аденилатсукцинатсинтетазды реакцияны тежейді.

Сонымен қатар АТФ және ГТФ тарапынан оң тоғыспалы реттеу орын алады, атап айтқанда, реакция мүшесі ретінде олардың әрқайсысы екінші бір нуклеотидтің синтезіне ынталандырушы әсер етеді. Оның мәні мынада, ГМФ-синтетазды реакцияға қатыса отыра, АТФ, ГМФ синтезін жеңілдетеді. Өз кезегінде, ГТФ аденилосукцинатсинтетазды реакцияға қатыса отыра, АМФ синтезі үшін энергия доноры болып табылады [20].

4. АТФ және ГТФ нуклеозидтрифосфаттардың түзілуі

ГТФ синтезі АТФ-тан макроэргиялық фосфатты топтарды тасымалдау арқылы 2 кезеңде өтеді. АТФ синтезінің бірқатар ерекшеліктері бар. АМФ-тан

АДФ түзілуі де АТФ-тың макроэргиялық байланыстары арқылы жүреді. Ал АДФ-тан АТФ синтезі үшін митохондрияларда АТФ-синтаза ферменті бар, ол тотығу фосфорлану реакцияларында АТФ-ты синтездеуге қатысады.

Пуринды нуклеотидтер катаболизмінің реакциялары

Пуринды нуклеотидтердің ыдырау реакцияларын шартты түрде 5 кезеңге бөлуге болады:

1. АМФ және ГМФ дефосфорлануы –5'-нуклеотидаза ферменті .

2. Аденозинде С6 тотығуы және дезаминденуі - дезаминаза ферменті.

Нәтижесінде инозин түзіледі.

3. Инозиннің (гипоксантин түзе отыра) және гуанозиннің (гуанин түзе отыра) рибозадан алыстауы және фосфорлануы –нуклеозидфосфорилаза ферменті.

4. Пуринды сақинаның С2 тотығуы: гипоксантин бұл жағдайда ксантинге тотығады (ксантиноксидаза ферменті), гуанин ксантинге дейін дезаминденеді – дезаминаза ферменті.

5. Ксантиндегі С8 тотығуы және зәр қышқылының түзілуі – ксантиноксидаза ферменті. Зәр қышқылының шамамен 20% өтгің құрамында ішек арқылы шығарылып, ішек микрофлорасы әсерінен көмірқышқыл газына және суға дейін ыдырайды. Қалған бөлігі бүйрек арқылы шығарылады.

Пуринді негіздердің реутилизациясы – оларды қайта пайдалану процесі болып табылады. Ол әсіресе тез өсіп келе жатқан тіндерде (эмбриональды, ісік) маңызды рөл атқарады, себебі нуклеин қышқылдарының синтез процесі қарқынды жүріп жатады және бастапқы заттарды жоғалтуға жол берілмейді.

А. Бірінші әдісінің мәні рибозо-5-фосфатты адениннің, гуаниннің немесе гипоксантиннің бос негіздеріне қосу арқылы АМФ, ГМФ немесе ИМФ түзілуінде. Бұл реакцияны сәйкес фосфотрансферазалар жүзеге асырады. Оның мысалы ретінде гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансфераза ферментінің әсерінен гипоксантин мен гуаниннің реутилизациясын қарастыруға болады. Рибозо-5-фосфаттың қайнар көзі ретінде фосфорибозилдифосфат пайдаланылады.

Б. Екінші әдісінде пуринды рибонуклеозидалар және дезоксирибонуклеозидтер реутилизацияға ұшырайды. Бұл үшін топтық өзгешелік қасиеттері бар аденозинкиназа (аденозин, гуанозин, инозин және олардың дезоксиформалары үшін) және дезоксицитидинкиназа ферменттері пайдаланылады.

Олай болса, пуринды нуклеотидтер метаболиттерінің алмасуы жасушалардың қызметін қамтамасыз ететін маңызды клеткаішілік процесс болып табылады. Сонымен қатар пуринды метаболизм ферменттері өзгешелік клеткаішілік модуляторлардың, атап айтқанда АМФ, аденозин, инозиннің, деңгейін бақылайды.

1.1.2 Пуринді нуклеотидтер метаболиттері және ағзаның иммунды жағдайы

Жасушалар деңгейінде реттеуші механизм ретінде пуринды нуклеотидтер жүйесі және олардың туындылары (АТФ, АДФ, АМФ, аденозин, инозин, цАМФ) қызмет ететіні белгілі. Олардың құрамды бөліктері тек жүйке-бұлшық ет, секреторлы және физиологиялық қызметтің ғана емес, сонымен қатар энергетикалық алмасу мен иммунды жүйенің модуляторлары және көпсалалы жасушаішілік реттеуші қызмет атқарады [21].

Аденозин – синусты және атриовентрикулярлы түйіннің электрофизиологиялық қасиеттеріне әсер етеді. Кардиомиоциттердің үстіңгі қабатында орналасқан рецепторлармен әрекеттесе отыра, ол өзгешелік калий каналдарын белсендіреді. 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) [22].

Сонымен қатар, аденозин мембраналық аденилатциклазаның белсенділігін тежейді, протеинкиназалардың ары қарайғы белсенділігінің тежелуі ритмды жүргізушілердің (If) жасушаларында енетін Ca^{++} -токтарының төмендеуін тудырады (АВ түйін арқылы өткізгіштік және автоматизм төмендейді). Ксантиндер аденозинмен оның рецепторларымен байланысу үшін бәсекелесіп, әсерін тежейді. Дипирамидол жасушалардың аденозинді пайдалануына және оның деградациясына кедергі келтіреді де, сол арқылы әсерін күшейтеді. Сонымен қатар, аденозин, аденилатциклазаның белсенділігін тежеу арқылы циклды АМФ-ң (цАМФ) жасушаішілік концентрациясын төмендетеді, соның салдарынан енетін пейсмеркерлі ток және енетін кальцийлі ток төмендейді [23].

Аденозиннің әсерінен аденозинді А1 рецепторлардың белсендірілуі катехоламиндердің бөлінуінің азаюына әкеледі, соның салдарынан жүрек жиырылуының төмендеуіне және Ca^{++} иондарымен «жүктелуге» әкеледі. Сонымен қатар, аденозинді А2 рецепторлардың белсендірілуі коронарлы қан айналымының жоғарылауына ықпал етеді. Алайда, басқа да көптеген антиаритмиктер тәрізді, аденозиннің де бірқатар проаритмогенді әсері бар [24].

Аденозиннің проаритмогенді әсері жүректе диенді конъюгаттардың және малонды диальдегидтің мөлшерінің жоғарылауымен қатар жүреді. Бұл құбылыс, аднозин мен инозиннің ксантинооксидазды реакцияда зәр қышқылына дейін ыдырауының оттегінің токсикалық формаларының (H_2O_2 , O_2^{\bullet} , OH^{\bullet}) жинақталуымен қатар жүруіне байланысты, ол формалардың пайда болуы липидтердің асқын тотығу процесінің күшеюін тудыруы мүмкін [25].

Аденозинді 50 мг/кг дозасында енгізу стероидогенезді күшейтеді, қанда кортикостероидты гормондардың деңгейін арттырады. Жүрекке жүктеме артқан кезде және катехоламиндердің мөлшері стресс салдарынан артқан кезде АТФ және креатинфосфат деңгейі төмендейді. Бұл 5`-нуклеотидазаның белсендірілуіне және АМФ-тан аденозиннің түзілуінің артуына әкеледі. Қанда оттегі деңгейінің төмендеуі миокардиоциттерде аденозин синтезін

ынталандырады, соның салдарынан оттегінің жеткізілуі, АТФ және креатинфосфат синтезі күшейеді. Бұл макроэргтердің деңгейінің артуы 5'-нуклеотидазаны тежейді, аденозиннің бөлінуін төмендетеді [26,27].

Аденозин — көптеген физиологиялық процестерге әсер етуші эндогенді пуринды нуклеозид болып табылады. Жасушалық белгілерді тасымалдау аденозинді рецепторлардың белгілі 4 түрі (A1, A2A, A2B, и A3) арқылы жүзеге асырылады, олардың құрамына G-ақуызбен байланысқан 7 трансмембранды рецепторлар кіреді. A2A және A2B рецепторлары G α s байланысқан және аденилатциклазаның белсендіруге қатысады. A1 и A3 аденозинді рецепторлары G α i байланысқан, олар аденилатциклазды белсенділікті тежейді. Сонымен қатар A1 рецепторлары G α o ақуызымен байланысқан және аденозиннің кальций өткізгіштігін тежейді. Ал A2B және A3 рецепторлары G α q байланысқан және фосфолипазды белсенділікті ынталандырады. Қалыпты жағдайлардағы жасушалардың маңындағы аденозиннің жасушасыртындағы концентрациясы шамамен 300нМ құрайды. Алайда, жасушаның зақымдалуына (мысалы, қабынған және ишемиялық тіндердегі) жауап ретінде аденозиннің концентрациясы тез арада 600—1200 нМ артады. Олай болса, стресс және жарақат жағдайына жауап ретінде аденозин негізінен цитопротекторлы әсер көрсетеді, сол арқылы тіндерді зақымдалудан қорғайды. A2A рецепторларының белсендірілуі қабынуға қарсы әсер етеді [28,29,30].

Аденозин G-ақуызбен байланысқан 4 рецепторға әсер етуші қабынуға қарсы күшті агент болып табылады. Зерттеулер көрсеткендей, қантты диабет модельденген тәжірибелік жануарларда аденозинді аяқ-қол жарасын емдеуге жергілікті қолдану тіндердің жарасының жазылуын жылдамдатады [31,32].

Аденозинді күре тамырға жіберу – атриовентрикулярлы түйінде жүректің уақытша блокадасын тудырады. Бұл әсер аденилатциклазаны тежеуші және цАМФ концентрациясын төмендетуші A1 рецепторы арқылы беріледі, бұл өз кезегінде сырттан K⁺ иондарының ағынын күшейту арқылы жасушалардың гиперполяризациясына алып келеді [33,34].

Аденозин – антиаритмиялық әсер көрсетеді (әсіресе, қарыншауестілік 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 [35,36].

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 [37].

Аденозин миокардтың ишемияға және гипоксияға бейімделуінде маңызды рөл атқарады [38]. Жүрекке антиаритмиялық әсер көрсете отыра, аденозин

катехоламиндер индуцирлеген атриовентрикулярлы өткізгіштікті баяулатады. Жүректің β -адренорецепторлары арқылы әсер ете отыра, аднозин кардиалды жиырылғыштықты төмендетеді. Аденозиннің А1- рецепторлары агонистерінің прекоңдиционерленуі тәуелді механизмнің А(2А) рецепторлары арқылы жасушалық иммунды жауапты тежейді [39,40].

Жалпы аденозиннің иммунодепрессивті және цитотоксикалық әсеріне аденилатциклазды жүйенің де тікелей қатысы бар. Бірақ, цАМФ лимфоциттер қызметінің теріс те, оң да реттеуші бола алады. Бұл әсер цАМФ-тың иммунды жүйе жасушаларының түрлі компартменттеріндегі мөлшерінің, қызметтерінің өзгеруімен байланысты.

Аденозин катехоламиндердің оң инотропты әсерін төмендетіп, протеинкиназаның және гликогенфосфорилазаның цАМФ-тәуелді белсендірілуін тежейді. Сонымен қатар аденозин жүрекке катехоламиндерге ұқсас әсер көрсетеді, бірақ сүт қышқылының түзілуіне әсер етпейді. Аденозинді 50 мг/кг дозасында енгізу стероидогенезді күшейтіп, қанда кортикостероидты гормондардың деңгейін арттырады [41].

Аденозин иммунды процестерді реттеуге қатысады. Лимфоциттерде оның төмен концентрациясы жасушалардың жетілуін, пролиферациясын, дифференцияциясын, CD3 лимфоциттердің супрессорлы қызметін тежейді. Ал жоғары концентрациясы табиғи киллерлердің белсенділігін тежейді. Аденозин АТФ синтезіне ықпал етеді, антиаритмиялық және гипотензивті әсер көрсетеді, қан тамыларының тонусын, қан ұю процесін реттеуге қатысады [42].

Иммунокомпетентті жасушалардың функциясын реттеуде пуринді нуклеотидтердің ішінде аднозин және цАМФ маңызды орын алады, алайда лимфоциттердегі және лейкоциттердегі олардың мөлшері өте төмен. Аденозин - 5`-нуклеотидазаның әсерінен АМФ-тан синтезделеді.

Аденозиннің ыдырауын аденозиндезаминаза қамтамасыз етеді, соның нәтижесінде инозин және аммиак түзіледі. Аденозиндезаминазаның белсенділігі, әсіресе, лимфоидты тіндерде басым болады. CD20+ лимфоциттермен салыстырғанда, ол Т-лифоциттерде 5-20 есе белсенді.

Аденозиннің иммунодепрессивті және цитотоксикалық әсеріне аденилатциклазды жүйе де қатысады деп есептеледі. Бірақ, цАМФ лимфоциттердің қызметіне тек теріс қана емес, сонымен қатар оң реттеуші бола алады. Аденозин көптеген жасушаларда, соның ішінде иммунды жүйе жасушаларында, лимфоциттердің түрлі субпопуляцияларында цАМФ деңгейін арттырады [43].

CD3+ лимфоциттерде аденозиннің әсерінен цАМФ деңгейінің артуы олардың ісік жасушаларына қарсы цитолитикалық қызметінің тежелуімен қатар жүреді. Лимфоциттерде цАМФ деңгейінің артуы ДНҚ синтезінің және нуклеотидтер синтезінің негізгі ферменті – фосфорибозилпирофосфаттың, лимфоциттер пролиферациясының төмендеуімен байланысты [44,45].

Аденозин лимфоциттерде ДНҚ репликациясын тежейді, пуриндердің синтезін төмендетеді. Аденозиннің ингибиторлы белсенділігі лимфоциттерде

цАМФ деңгейінің артуымен реттеледі. Лимфоциттердің суспензиясына 0,01 – ден 10 мкмоль-ға дейін қосылған аденозин цАМФ деңгейін 4 есе арттырады. Инозин, аденин, гуаниннің мұндай әсері жоқ.

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 процестеріне реттеуші әсері жатады [46].

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 [47].

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 макроэргтер деңгейінің артуы 5'-нуклеотидазаны ингибиторлайды, аденозиннің бөлінуін төмендетеді [48,49].

Аденозиндезаминаза, АМФ-дезаминаза және 5'-нуклеотидаза ферменттері пуринды нуклеотидтердің метаболитикалық алмасуын қамтамасыз ете отыра, өзгешелік клеткаішілік модуляторлардың, атап айтқанда АМФ, аденозин, инозиннің, деңгейін бақылайды, аталған заттар түрлі жасушалардың, соның ішінде лимфоциттердің функционалды белсенділігін қадағалайды .

Көптеген зерттеулер ағзаның түрлі жағдайларында иммунды жүйе қызметінің және жалпы адаптациялық синдромның дамуында аталған топтың ферменттерінің маңыздылығы жоғары екендігін көрсетті [50]. Лимфоциттерде бұл ферменттердің арасындағы тепе-теңдіктің бұзылуы иммунокомпетентті жасушалардың дисфункциясын және ары қарай түрлі иммунды жетіспеушілік жағдайларға әкеліп соғады.

Лимфоциттердің қызметін қамтамасыз етуге қажетті пуринды метаболизм ферменттерінің бірі 5'-нуклеотидаза (5'-НТ) болып табылады, ол АМФ-тан аденозиннің, ИМФ-тан инозиннің, ГМФ-тан гуанозиннің түзілуін катализдейді. Лимфоциттерде 5'-нуклеотидаза белсенділігінің төмендеуі В-жасушалық иммунитеттің бұзылуына әкеледі. Бұдан басқа лимфоциттерде аденозиндезаминазаның (АДА) да маңызы зор, ол аденозиннің инозинге және дезоксиаденозиннің дезоксиинозинге дезаминденуін катализдейді. Аденозиндезаминазаның белсенділігінің төмендеуі иммунитеттің Т-жасушалық бөлімінің бұзылыстарына әкеледі және кейбір туа біткен және жүре пайда болған иммунды жетіспеушілік жағдайлардың дамуының басты себептері болып табылады [51].

1972-1975 жылдары иммунды жүйенің қалыпты жұмысын қамтамасыз етуде аденозиндезаминаза (АДА), пуриннуклеозидфосфорилаза (ПНФ) және 5'-нуклеотидазаның қатысуымен жүретін пуринды нуклеотидтер алмасуының катаболитикалық процестерінің маңызды роль атқаратынын дәлелдейтін жұмыстар пайда болды. Бұл бағытта жүргізілген зерттеулер АДА, ПНФ және 5'-нуклеотидазаның белсенділігі түрлі мүшелерден алынған лимфоциттерде ерекшеленетінін және Т-, В- немесе не-Т, не-В жасушалық популяцияға қатысына, сонымен қатар жетілу деңгейіне байланысты екендігін көрсетті. Цитоплазматикалық ферменттер АДА және ПНФ пуринды нуклеотидтер алмасуының аралық өнімдері болып табылатын аденозиннің және дезоксиаденозиннің деградациялануы алмасуының кезеңдерін катализдейді. Мембраналық 5'-нуклеотидаза экстраклеткалық АМФ-ты аденозинге дейін дефосфорлайды, ол жасуша ішіне жеңіл тасымалданады [52].

Олай болса, аталған ферменттер аденозин және дезоксиаденозин тәрізді пуринды алмасу метаболиттерінің жасушаішілік тепе-теңдігін сақтап тұруға қатысады, өйткені аденозин және дезоксиаденозиннің жоғары концентрациясы лимфа жасушаларына цитостатикалық және цитологиялық әсер етеді. Лимфа жасушаларындағы пуринды алмасудың ерекшеліктерін сипаттайтын маңызды көрсеткіштердің бірі АДА және ПНФ белсенділіктерінің арасындағы қатынас болып табылады. АДА, ПНФ және 5'-нуклеотидазаның белсенділігі лимфоциттердің Т-, В-, және «нуль»-жасушалық популяцияларында әртүрлі болатыны белгілі. Егер біріншісінде АДА белсенділігі жоғары болса, екіншісінде 5'-нуклеотидазаның белсенділігі жоғары болады. Сондықтан қалыпты перифериялық лимфоциттерде АДА белсенділігі Т-жасушалардың мөлшерімен анықталса, 5'-нуклеотидазаның белсенділігі CD20+ лимфоциттерге байланысты болады [53,54].

Пуринды қосылыстар түрлі биохимиялық процестерге және реттеуші реакцияларға кеңінен қатысады. Олар жасушалардың функционалды белсенділігіне де үлкен әсер етеді. Жасушалық және гуморальды иммунитеттің негізінде лимфоциттердің түрлі субпопуляцияларында нуклеотидті алмасу ферменттері белсенділігінің өзгерістері жататыны белгілі. Лейкоциттерде және лимфоциттерде пуринды нуклеотидтердің – аденозин мен АМФ-төмен болуына қарамастан, олар иммунитетке жауапты жасушалардың қызметін реттеуде үлкен роль атқарады.

АТФ-тан цАМФ синтезі аденилатциклаза ферментімен катализденеді, ал цАМФ-тың АМФ-қа айналуын фосфодиэстераза ферменті қамтамасыз етеді. Аденозин АМФ-тан 5' –нуклеотидаза ферментінің әсерінен синтезделеді. Аденозиннің ыдырауын аденозиндезаминаза қамтамсыз етеді, бұл инозиннің және аммиактың түзілуіне әкеледі. Аденозиндезаминазаның белсенділігі лимфа тіндерінде неғұрлым жоғары. CD3лимфоциттерде ол CD20+ лимфоциттерге қарағанда 5-20 есе белсенді. Лимфоциттерде аденозин ДНҚ репликациясын тежейді, пуриндер синтезін төмендетеді. Wolberg G. (1975) пікірі бойынша аденозин цитолиздің ингибиторы болып табылады. Оның ингибиторлық

белсенділігі лимфоциттердегі цАМФ деңгейінің артуымен реттеліп отырады. Негізі, аденозин аденилатциклазаның белсендірілуіне әкелетін өзгешелік мембраналық рецепторлармен әрекеттесу нәтижесінде циркуляциядағы лимфоциттерде цАМФ деңгейін арттырады. Аденозин көптеген жасушаларда, соның ішінде иммунды жүйе жасушаларында цАМФ деңгейін арттырады [55,56].

CD3 лимфоциттерде аденозиннің әсерінен цАМФ деңгейінің артуы обыр жасушаларына қарсы цитолитикалық қызметтің тежелуімен қатар жүреді. Лимфоциттерде цАМФ деңгейінің артуы ДНҚ және нуклеотидтер синтезінің басты субстраты - фосфорибозил-пирофосфаттың төмендеуіне, лимфоциттер пролиферациясының азаюына әкеледі.

Олай болса, аденозиннің иммунодепрессивті және цитолитикалық әсеріне аденилатциклазды жүйенің де тікелей қатысы бар. Алайда цАМФ лимфоциттер қызметіне теріс те, оң да реттуші әсер көрсетеді. цАМФ қарама-қарсы әсері оның лимфоциттердің және басқа да жасушалардың биологиялық қасиеттерін қамтамасыз ететін иммунды жүйе жасушаларының түрлі компартменттеріндегі (ядро, митохондриялар, цитозоль және т.б.) құрамының өзгерістеріне, осы компартменттердің қызметіне байланысты. цАМФ плазматикалық мембраналардағы гистосәйкестік антигендерінің экспрессиясына әсер етеді [57].

Көптеген зерттеулер протеинкиназа мен гликогенфосфорилазаның цАМФ-тәуелді белсенділігін тежей отыра аденозиннің катехоламиндердің оң инотропты әсерін төмендететінін көрсетті. Жүрекке жүктеме артқанда немесе стресс жағдайында катехоламиндердің мөлшерден тыс бөлінуі АТФ және креатинфосфаттың деңгейін төмендетеді. Бұл 5'-нуклеотидазаның белсендірілуіне және АМФ-тан аденозиннің түзілуінің артуына әкеледі [58].

Сондықтан пуринды нуклеотидтер иммунды жүйенің жекелеген жасушаларын реттеуге қатысып қана қоймай, сонымен қатар басқа да жасушалар, тіндер және мүшелердің адаптациялық механизмдерін қамтамасыз етеді.

Жасушалық және гуморальды иммунитеттің негізін лимфоциттердің түрлі субпопуляциясындағы нуклеотидті алмасу ферменттері белсенділігінің өзгеруі құрайтыны белгілі [59].

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 [60]. Олай болса, пуринды нуклеотидтер жүйесі иммунды жасушаларға реттеуші әсер етеді және

адаптациялық иммунды механизмдерді қамтамасыз етеді.

Пуринды нуклеотидтер алмасуының, атап айтқанда аденилды метаболизмнің басты ферменттеріне АМФ-дезаминаза, 5'-нуклеотидаза және аденозиндезаминаза жатады.

Пуринды нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігі адаптациялық процестердің дамуында зор мәні бар және түрлі патологиялық әсер салдарынан өзгеруі мүмкін. Бірқатар зерттеулер көрсеткендей, пуринды нуклеотидтер метаболизмі ферменттерінің белсенділігін зерттеу көптеген аурулардың патогенезінің жекелеген бөлімдерін иммунобиохимиялық тұрғыдан түсіндіруге мүмкіндік беретін өзекті, келешегі мол ғылымның саласы болып табылады [61].

Аденозиндезаминаза, АМФ-дезаминаза және 5'-нуклеотидаза жасушаларда АМФ, аденозин, ИМФ және инозин деңгейін бақылап отырады, оларға түрлі жасушалардың, соның ішінде лимфоциттердің, функционалды белсенділігі тікелей тәуелді. Сонымен қатар, аденозиндезаминазаның, 5' – нуклеотидазаның белсенділігі иммунды жүйенің қалыпты қызметін қамтамасыз етуде үлкен мәні бар [62].

Лимфоциттерде аденозиннің деңгейін бақылаушы ферменттердің белсенділігінің бұзылыстары бірқатар иммунды жетіспеушілік жағдайларға әкеледі, атап айтқанда, аденозиннің жетіспеушілігі Т және В лимфоциттердің мөлшерінің төмендеуі және қызметінің бұзылыстарымен сипатталатын ауыр иммунды жетіспеушілік жағдайға; 5'-нуклеотидазаның жетіспеушілігі CD20+ лимфоциттердің қызметі қалыпты, ал CD3 лимфоциттердің қызметі бұзылуымен сипатталатын жеңіл иммунды жетіспеушілікке әкеледі [63].

Пуринды нуклеотидтер жүйесіне байланысты иммунды жасушаларға реттеуші әсер көрсетіліп, стресс жағдайында иммунды адаптация механизмдері қамтамасыз етіледі. АМФ-дезаминазаның АМФD1 генінің мутациясы кезінде адамның төзімділігі төмендейді. Қаңқа бұлшық еттерінде АМФ-дезаминазаның белсенділігі төмен болатын адамдардың орташа дене жүктемесі кезінде әлсіздігі, тез шаршауы немесе бұлшық еттің тартылып қалуы байқалады. Пуринды және пиримидинді нуклеотидтер метаболизмі күрделі көп сатылы ферментативті реакциялардан тұрады, олардың аралық субстраттары нуклеин алмасуын кері байланыс бойынша реттеп қана қоймай, сонымен қатар биомолекулалардың алмасуында басты реттеуші қызмет атқарады. Сондықтан да бұл сала зерттеушілердің аса қызығушылығын тудырып отыр [64].

Аденозиндезаминаза (АДА) және пуриннуклеозидфосфорилаза (ПНФ) ферменттерінің ақауы гипоксантиннің түзілуін тежеп, тіндерде АТФ-н жинақталуына әкеледі, бұл белгісіз себептермен Т-жасушалардың жетілуін тежейді. Сонымен қатар зерттеулер көрсеткендей, қалыпты перифериялық лимфоциттердің аралас популяцияларында аденозиндезаминазаның белсенділігі Т-жасушалардың мөлшерімен анықталса, ал 5' – нуклеотидазаның белсенділігі CD20+ лимфоциттерге байланысты. Созылмалы лейкозбен ауыратын науқастардың лимфоциттерінде аденозиндезаминаза,

пиридинуклеозидфосфорилаза және 5' – нуклеотидазаның күрт төмендеуі, пурины нуклеотидтердің ыдырау процестерінің баяулауын көрсетеді және лимфоидты жасушалар үшін токсикалық әсері бар аденозин мен дезоксиаденозиннің метаболиттерінің жинақталуына ықпал етеді, олар өз кезегінде лимфоидты жасушаларға цитостатикалық және цитолитикалық әсер көрсетеді.

Пурины қосылыстардың, аденозиннің және оның фосфорлы туындыларының (аденинді нуклеотидтердің) иммуотропты 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.

Жасушаларда пурины нуклеотидтердің деңгейіне әсер етуші ферменттер АТФ-аза, АМФ-дезаминаза, 5'-нуклеотидаза, аденозиндезаминаза, аденилатциклаза болып табылады. Нейрогенді стресс кезінде көк бауырдың лимфоциттерінде пурины алмасу ферменттері белсенділігінің өзгеруіне байланысты аденозин жинақталуы мүмкін, ол лимфоциттер қызметінің тежелуіне әкеп соғады. Қан плазмасына тән өзгерістердің бірі пурины алмасудың басқа да ферменттерінің тұрақты емес өзгерістері орын алған кезде АМФ-дезаминаза және 5'-нуклеотидазаның белсенділігінің артуы болып табылады. Бұл жағдай әсіресе нейрогенді стресс кезінде орын алады [65].

Қорыта айтқанда, пуринологияны цикл ферменттерінің иммунитетке әсері биохимия саласының әлі де зерттеуді қажет ететін өзекті, күрделі саласы болып табылады.

1.1.3 Пурины нуклеотидтер метаболиттері және антиоксидантты қорғаныс жүйесі

Антиоксидантты ферменттер ғылыми зерттеулерде және күнделікті өмірде жасушалардың, тіндердің және организмдердің денсаулығына ықпал ететін метаболиттердің негізгі агенттері ретінде жиі талқыланады.

Ағзаның антиоксидантты қорғаныс жүйесі антиперекісті ферменттер тобы арқылы көрінеді. Оларға:

а) жоғары белсенділігі бар супероксидті анионның (O_2^-) анағұрлым белсенділігі төмен тотықтырғыш – сутегінің асқын тотығына (H_2O_2) айналуын катализдейтін супероксиддисмутаза;

б) тотықсызданған глутатион және май қышқылдарының гидроперекістерінің арасындағы реакцияны катализдейтін және оларды май оксидқышқылдарына айналдыру арқылы залалсыздандыратын глутатионпероксидаза жатады.

Тотыққан глутатион пентозофосфатты циклда түзілген НАДФН пайдалана отыра глутатионредуктаза арқылы тотықсызданады; в) H_2O_2 ыдырататын каталаза және пероксидаза жатады [66,67].

Глутатионды антиоксидантты жүйе ағзаның барлық тіндері мен жасушалары үшін қажет болып табылады [68,69]. Ол қалыпты физиологиялық

концентрацияда төмен стационарлы деңгейде бос радикалды тотығу процестерін тұрақтандырады. Қалыпты кезде антиоксидантты жүйе ферменттерінің шығындалуы және қалпына келтірілуі қатаң бақылауда болады. СОД (супероксиддисмутаза) ағзаны супероксидті радикалдардың (O_2^-) зақымдаушы әсерінен қорғайды. Сутегінің асқын тотығының зақымдаушы әсерінен қорғауды глутатиопероксидаза жүзеге асырады. Оның биологиялық мәні - сутегінің асқын тотығуын ыдырату болып табылады. Аталған ферменттің әсер ету механизмі оның құрамында кофермент ретінде глутатионның тотықсызданған түрінің болуымен анықталады [70].

Б.Ф. Керимов және С.А. Алиев [71] зерттеулері стресс жағдайында жүйке жасушаларының глутатионды қорғау процестері белокты SH –топтарының мөлшерінің өзгеруімен тығыз байланысты екенін көрсетті. Бос радикалдар сульфгидрильді топтарды тотықтырады да, жүйке жасушаларының құрылымдық-функционалды өзгерістерінің туындауына әкеледі. Бұл гипоталамуста, сенсомоторлы, лимбикалық және орбитальды аймақта ГП (глутатионпероксидазаның) бейімделгіш сипаттағы белсендірілуіне әкеледі. Созылмалы стресс кезінде аталған фермент белсенділігі толығымен тежеледі. Оны тотықсызданған глутатион қорының таусылуымен және селеннің метаболитикалық белсенділігінің клеткадағы концентрациясының төмендеуімен байланыстыруға болады.

Клеткадағы редокс-потенциалды тұрақтандырушы глутатионредуктазаның белсенділігі қалыпты адаптациялық қор кезінде шамалы өзгерістерге ұшырайды. Бұл фермент бірқатар биохимиялық өзгерістер арқылы өзімен түйіндес Гл-6-ФДГ (глюкозо-6 фосфатдегидрогеназамен) бірге тотыққан глутатионды тотықсыздандырады. Осы механизмге байланысты ми тіндерінде Г-SH/ Г-S-S-Г қатынасы өте жоғары деңгейде болады -100/3, ол жүйке жүйесін бос радикалды тотығудан қорғап тұрады. Супероксидті анион-радикал молекулаға бір электронның қосылуы нәтижесінде түзіледі, оның электронды қабылдау және беру қасиеті бар, соған байланысты O_2^- тотықтырғыш және тотықсыздандырғыш бола алады. Оның нысаналары ретінде органикалық молекулалар - катехоламиндер, төменмолекулярлы тиолдар, аскорбат, тетрагидропротеиндерді атауға болады. Қышқыл ортада ол анағұрлым белсенді тотықтырғыш гидропероксильді радикалды H_2O_2 - түзе алады [72].

Гидроксил-радикал жасушаның кез-келген затын тотықтыруға қабілетті. Тіндерде оттегінің белсенді түрлерінің концентрациясы жоғары емес және 10^{-8} — 10^{-11} М құрайды. Оттегінің белсенді түрлері белоктардың, ДНҚ-ң органикалық гидропероксидтердің (ROOH) түзілуін тудырады. Бұл процесс перекісті тотығу деп аталады [73].

Зат алмасу барысында гидропероксидтер түрлі тотыққан қосылыстарға – спирттерге, альдегидтерге айнала алады. Мысалы, липидтердің перекісті тотығуы кезінде қанықпаған май қышқылдарының мөлшері төмендейді, май қышқылдарының түрлі туындылары түзіледі. Жасушада оттегінің белсенді түрлерінің түзілуі үнемі болып тұрады және әдеттегі метаболитикалық процесс

болып табылады. Оттегінің белсенді түрлері түрлі қорғаныс реакцияларына қатысады, мысалы, патогендер әсер еткенде, сонымен қатар белгіні тасымалдаушы екіншілік делдалдар қызметін атқарады. Алайда, түрлі жағымсыз әсер салдарынан оттегінің белсенді түрлерінің мөлшерден тыс жинақталуы байқалады, бұл қатерлі функционалды бұзылыстарға әкелуі мүмкін, өйткені, жасушалардың түрлі компоненттері зақымдалады. Оның мысалы ретінде биологиялық мембраналардың липидтерінің пероксидті тотығуын қарастыруға болады, ол өз кезегінде олардың құрылымының бұзылуына және өткізгіштігінің артуына әкеп соғады. Оттегінің белсенді түрлері нуклеотидтердің және нуклеин қышқылдарының модификациясын тудырады, жасушалардың бөлінуі тежеледі [74].

Жоғарыда аталған зақымдаушы әсерден жасушаның қорғанысы антиоксидантты жүйе жұмысы қамтамасыз етеді. Негізгі әдісі - оттегінің белсенді түрлерінің инактивациясы. Бұл арнайы ферменттер: супероксиддисмутаза, каталаза және пероксидазалардың көмегімен жүзеге асырылады [75].

Супероксиддисмутаза (СОД) — табиғатта кең таралған фермент болып табылады. СОД белсенді орталығында металл иондары бар (мыс, темір, цинк). Айталық, митохондрияларда Мп СОД, хлоропластарда — Fe СОД, цитоплазмада және пероксисомаларда — Cu-Zn СОД болады. СОД барлық аэробты ағзаларда бар және супероксидті радикалдарды тиімді алыстатуға пайдаланылады. СОД екі анион-радикалдардың сутегінің асқын тотығына (H_2O_2) және молекулярлы оттегіге айналуын катализдейді [76].

Каталаза сутегінің асқын тотығын су және молекулярлы оттегін түзе отыра ыдыратады, ал пероксидазалар сутегінің асқын тотығын арнайы субстраттармен, айталық глутатионмен, суға дейін тотықсыздандырады [77,78].

Глутатионның маңызы ерекше, өйткені ол сутегінің асқын тотығын, гидропероксидтерді тотықсыздандырады, сонымен қатар екіншілік метаболиттерді залалсыздандырады. Глутатион-тәуелді ферменттер жасушаның барлық бөліктерінде, мысалы, ядрода, митохондрияларда, эндоплазматикалық торда болады [79].

Тіндер мен жасушалардың оттегінің токсикалық метаболиттерінен қорғану жүйесін шартты түрде екіге бөлуге болады: физиологиялық (жасушаларға оттегінің тасымалдануын және жеткізілуін реттеуші механизмдер) және биохимиялық (ағзаның антиоксидантты жүйесі, яғни радикалды тотығу процестерінің белсенділігін төмендетуші химиялық қосылыстар тобы) [80].

Физиологиялық компонент жасушаларға оттегінің тасымалдау қарқындылығы мен метаболитикалық процестердің арасындағы тепе-теңдікті қамтамасыз етеді. Биохимиялық компонент шартты түрде өзгешелік және өзгешелік емес деп екі топқа бөлінеді: өзгешелік – түзілген оттегінің белсенді түрлерін және олардың ары қарай айналу өнімдерін ыдыратуға бағытталған; өзгешелік емес – тотығу-тотықсыздану реакциялары барысында оттегінің

белсенді түрлерінің генерациясын және электрондардың жоғалтпауын қамтамасыз етеді [81].

Өзгешелік антиоксидантты жүйе: Өзгешелік ферментті жүйелерден және ферментті емес қосылыстардан тұрады. Өзгешелік ферментті жүйелер.

Өзгешелік ферментті жүйелерге супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионтәуелді пероксидазалар және трансферазалар жатады. Ферменттердің бұл тобы бос радикалдарды ыдыратушы қабілетке ие, сонымен қатар гидропероксидтерді радикалды емес жолмен ыдыратуға қатысады. Бұлардың жоғары таңдамалылық қасиеті бар, белгілі-бір радикалдарға ғана әсер етеді, жасушалық және мүшелік өзгешелік қасиеттері бар.

Супероксиддисмутаза (СОД) – антиоксидантты қорғаудың негізгі ферменті, ол екі анион-радикалдардың сутегінің асқын тотығына (H_2O_2) және молекулярлы оттегіге айналуын қамтамасыз етеді. СОД белсенді орталығында металл иондары бар (мыс, темір, цинк). Аталған ферменттің негізгі орны-цитозоль. СОД температура әсеріне, протеазалар, денатурациялаушы агенттердің әсеріне тұрақты, рН оптимумы және каталитикалық белсенділігі өте кең аймақта [82].

Каталаза – сутегінің асқын тотығын су және молекулярлы оттегін түзе отыра ыдыратады, молекулярлы салмағы өте жоғары болғандықтан жасушалық мембрана арқылы өте алмайды [83].

Аталған ферменттер тізбекті реакция барысында пайда болатын липидті пероксидтерге қатысты белсенділігі әлсіз. Сондықтан бұл заттардың ыдырауын глутатион ферментті жүйесі қамтамасыз етеді.

Глутатион ферменттерінің жүйесі:

- құрамында селен бар глутатионпероксидаза – цитозольда және митохондрияларда орналасқан, липидтердің гидрофильді гидропероксидтерін тиімді ыдыратады, ақуызды және нуклеин қышқылды табиғаты бар пероксидтерді тотықсыздандырады.

- глутатионтрансфераза – жасушаның цитозолінде орналасқан, сутегінің асқын тотығымен әрекеттеспейді, монопнуклеотидтер мен ДНК гидропероксидтерін тотықсыздандырады.

- глутатионредуктаза – тотықсызданған глутатионның пулын қалпына келтіреді, сол арқылы глутатионтәуелді ферменттердің қалыпты жұмысын қамтамасыз етеді [84].

Соңғы кезге дейін зерттеушілер назары оттегінің белсенді түрлерінің артық мөлшерінің зақымдаушы әсері, түрлі патологиялардың дамуындағы мәні және бос радикалды процестердің жоғары деңгейін түзету мақсатында антиоксиданттарды қолдануға ауып келген. Алайда оттегінің белсенді түрлерінің мәні мұнымен шектеліп қоймайды. Өйткені оттегінің белсенді түрлерінің түзілуі және осыған байланысты метаболитикалық жолдар патологиядан тыс, ағзаның қалыпты қызмет етуінде де жүреді. Қалыпты жағдайда митохондрияларда тотығу фосфорлану кезінде молекулярлы оттегінің шамамен 5 % -ы оттегінің белсенді түрлеріне айналады [85]. Түзілген O_2^- және

H_2O_2 физиологиялық жағдайларда супероксиддисмутазаның және глутатионпероксидазаның марганцты изоформаларымен метаболизмге ұшырайды, соның нәтижесінде олардың концентрациясы өте төмен деңгейде қалып отырады. Молекулалық оттегі ағзадағы бақыланбайтын химиялық процестерге өздігінен түспейді, оның белсендірілуі үшін ферменттік процестер – басты ферменттер: оксидазалар мен оксигеназалар болуы қажет. Алайда бұл ферменттердің каталитикалық орталықтарында оттегі соңғы қосылыстарға дейін ыдырайды, сол арқылы ол жасушаның органикалық макромолекулаларына зиян келтірмейді. Жасушалар үшін зақымдаушы агент – ағзадағы бірқатар физикалық-химиялық процестерде пайда болатын оттегінің белсенді түрлері (ОБТ) болып табылады. Оттегінің белсенді түрлерінің пайда болуының негізгі механизмдері митохондриялардағы электрон тасымалдаушы тізбектің қызметі бұзылуына, сонымен қатар дегидрогеназалардың қасиеті, тотығу фосфорлану жағдайы өзгеруіне байланысты болады. Оттегінің токсикалық бос радикалды түрлерінің түзілуін алдын алу әдістерінің бірі митохондриялар мембранасы арқылы протондардың (H^+) ағылуы механизмі болып табылады [86].

H^+ иондарының ағылуы O^{2-} төмен деңгейде ұстап тұруды қамтамасыз етуші басты механизм. Митохондрияларда оттегінің белсенді түрлерінің түзілуі ишемия кезінде тыныс алу тізбегі арқылы электрондарды тасымалдау қызметі бұзылғанда, гипоксия, реоксигенация, ағзаның қартаюы кезінде жоғарылайды [87]. Қалыпты жағдайда микросомальды монооксигеназалар жүйесі оттегінің белсенді түрлерін өндірмейді, өйткені монооксидазалар комплексінде оттегі екіэлектронды тотықсыздану жолымен белсендіріледі де, бос радикалдар түзілмейді немесе комплекстен бөлінбейді. Екіншіден, монооксидазды комплексте ферментті және ферментті емес антиоксиданттар, атап айтқанда супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, альфа-токоферол, глутатион және басқалары болады. Комплекстің бүлінуі кезінде, мысалы, стерсс, қарқынды дене жүктемесі жағдайында комплекстің компоненттері микросомальды мембрананың полиқаньқапаған май қышқылдарын тотықтырып, тотығудың реактивті өнімдері түзіледі.

Гипоксия жағдайында оттегінің белсенді формаларының түзілуі үшін бірқатар қосымша механизмдер қажет. Оған супероксидті радикалдың түзілуіне әкелетін ксантинооксидазды жүйенің белсендірілуі жатады, бұл процесс ишемиялық және гипоксиялық жағдайларда байқалады. Жасушалардың және тіндердің антиоксидантты гомеостазын тұрақтандыруда глутатионның, оның ішінде тотықсызданған түрінің мәні өте зор [88].

Тотықсызданған глутатион қорының таусылуы жасушаларда патологиялық процестердің даму қаупін арттырады, бұл процестер метаболизмнің залалсыздандырылмаған өнімдерінің, токсикалық радикалдардың – оттегінің белсенді түрлерінің жинақталуы нәтижесінде қалыптасады. Глутатионның каталитикалық редокс-жүйесінің өзара байланысының бұзылыстары, соның нәтижесінде туындаған глутатионға тәуелді ферменттер белсенділігінің

әрбағытты өзгерістері және антиоксидантты жүйенің ұзақ жүктемесі оғзаның антиоксидантты статусының төмендеуіне әкеледі [89].

Көптеген эндокринді аурулардың дамуының патогенетикалық маңызды бөлігі - оттегінің белсенді түрлерінің токсикалық әсері болып табылады, ол бос радикалды тотығу қарқындылығы мен антиоксидантты қорғаныстың белсенділігі арасындағы тепе-теңдіктің бұзылуымен байланысты. Глутатионпероксидаза және глутатионредуктаза липопироксиданттардың және сутегінің асқын тотығының детоксикациясын қамтамасыз етеді. Көптеген зерттеулер глутатионпероксидаза және глутатионредуктазаның белсенділігі бос радикалды тотығу қарқындылығына жауап ретінде ағзаның қорғаныс реакциясы екендігін көрсетті [90].

Тотығу стресі жағдайында артық мөлшерде түзілетін және жасушалық құрылымдарды зақымдайтын оттегінің белсенді түрлері (ОБТ) адамның көптеген ауруларының патогенезінде және канцерогенездің инициациясында маңызды роль атқарады [91-94]. Соңғысы оттегінің белсенді түрлерінің ДНҚ тотығушы зақымдалуының пайда болуына, соның нәтижесінде гендерде мутациялардың дамуына әкелуі мүмкін. Соған байланысты, жасушаларда ОБТ деңгейін төмендетуші антиоксидантты қосылыстардың негізінде тотығушы стресске байланысты туындаған түрлі патологиялық жағдайларды емдеу үшін және онкологиялық аурулардың алдын-алу үшін дәрілік заттар жасалады.

Тірі ағзалардың жасушалары мен тіндерінің функционалды белсенділігін реттеуде тиолдисульфидті жүйесіндегі тотығу-тотықсыздану жағдайы тербелістерінің рөлі туралы көптеген мәліметтер жинақталған [95]. Глутатион өте күшті антиоксиданттардың бірі болып табылады, ол жасушалардағы бос радикалдардың негізгі «жинаушысы», ол басқа антиоксиданттардың (С витамині, Е витамині және бетакаротин) белсенді формаларын тотықсыздандыруға қабілетті.

Тиолды топтар дисульфидтерді, сульфендерді, сульфиндерді немесе сульфокышқылдарын түзе отыра, оңай тотығады. Алайда дитиолдардың ерекше тотығу-тотықсыздану жүйесін қалыптастыру мүмкіндігінің болуы маңызды биологиялық рөл атқарады. Екі тиолды топтың жұмсақ тотығу нәтижесінде дисульфидті байланыстың түзілу феномені және дисульфидті байланыстың тотықсызданушы ыдырауы салдарынан осы SH-топтың әрі қарайғы регенерациясы ерекше тотығу-тотықсызданушы тиолдисульфидті жүйенің бар екенін дәлелдейді, бұл жүйенің қызмет етуі тиолдисульфидті тепе-теңдіктің тербелістерімен қатар жүреді [96].

Редокс-тәуелді тиолды белоктардың қатарына көптеген ферменттер, жасушалық мембран ферменттері, бұлшық ет тінінің жиырылғыш белоктары, жасушалық бөліну және гендік экспрессия белоктары, рецепторлы және сигналды белоктар, сонымен қатар өзгешелік қызметтер атқаратын көптеген белоктар жатады.

Бірқатар ферменттердің белсенді орталықтарының құрамына ене отыра, SH-топтар олардың каталитикалық әсеріне, субстраттарды, коферменттерді

және металдар иондарын байланыстыруға қатысады. Өзгешелік реагенттердің әсерінен SH-топтардың тежелуі көптеген ферменттердің белсенділігін жартылай немесе толық тежелуін тудырады.

Белоктардың тиолды топтарының реакциялық қабілеттілігіне кез-келген сыртқы фактор әсер етеді, мысалы, гормональды, ол конформациялық өзгерістер тудырады. Дисульфидті байланыстардың ыдырауы белоктардың нативті құрылымының бұзылуына және олардың биологиялық белсенділігін жоғалтуына әкеледі. Тиолдисульфидті жүйенің өзгеруіне тудыратын, өзінің табиғаты бойынша әртүрлі болатын химиялық, физикалық және биологиялық агенттер, биохимиялық және физиологиялық процестерге тура әсер көрсетеді, ол процестер редокс-жүйенің функционалды жағдайына байланысты болады [97,98].

Олай болса, тәжірибелік жануарлардың ағзасындағы тотығу-тотықсыздану процестерінің жағдайын антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігін зерттеусіз жүргізу мүмкін емес. Барлық мүшелер мен тіндердің функционалды белсенділігі ағзадағы алмасу процестерінің қарқындылығына, соның ішінде глутатионды антиоксидантты жүйеге де тығыз байланысты.

1.2 Селективті β_1 -адреноблокатордың ағзадағы мәні

Бета-адреноблокаторлар жүрек-қан тамырлары ауруларын емдеуде маңызды рөл атқарады және антиангинальды, антиаритмиялық және гипотензивті препараттар ретінде кеңінен қолданылады [99,100]. 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 [101,102].

Бета-адреноблокаторлар миокардтың, қан тамырларының және басқа мүшелер мен тіндердің бета-адренорецепторларының бәсекелес блокадасын тудырады. Миокардтың бета1-адренорецепторларының блокадасы миокардтың жиырылғыштығын және жүрек соғысының жиілігін азайтады, ритм жүргізушісінің қозуын төмендетеді, жүректің өткізгіш жүйесі бойынша импульстың тасымалдануын баяулатады. Бүйректің юктагломерулярлы аппаратының бета1-адренорецепторларының блокадасы нәтижесінде рениннің секрециясы тежеледі. Бета 2-адренорецепторлардың блокадасы перифериялық вазоконстрикция, бронхоспазм, гипергликемия тәрізді белгілердің пайда болуына әкеледі [103].

Бета-адреноблокаторлардың антиишемиялық белсенділігі жүрек жиырылуының жиілігі, миокардтың жиырылғыштығы және систолиялық артериалды қысымның төмендеуі арқылы көрініс береді [104]. Жүрек жиырылуының жиілігін төмендете 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 [105]. Бета-адреноблокаторлардың әсерінен сол жақ қарыншаның қызметі жақсарады, оның қуысының көлемі азаяды және шығару фракциясы жоғарылайды [106].

Бета-адреноблокаторлардың антиаритмиялық әсері – олардың тура электрофизиологиялық әсерінің нәтижесі (жүрек жиырылуының жиілігі және ритмді эктопиялық жүргізушілердің спонтанды деполяризациясының табалдырығы, атриовентрикулярлы түйіннің рефрактерлі кезеңінің ұлғаюы), сонымен қатар симпатикалық әсердің және миокард ишемиясының азаюының нәтижесі болып табылады.

Бета-адреноблокаторлардың гипотензивті әсері жүрек қағысының төмендеуімен, ренин және ангиотензиннің II өндірілуінің тежелуімен, орталық адренергиялық әсерлердің әлсіреуімен байланысты [107].

Бета-адреноблокаторлардың әсер етуінің басқа механизмдері кардиомиоциттердің апоптозын тежеумен байланысты, бұл процесс бета-адренергиялық жолдар арқылы белсендіріледі; тромбоциттер агрегациясының төмендеуі; атеросклеротикалық түйіндердің жарылуының алдын-алу процестерімен байланысты. Бета-адреноблокаторлар саркоплазматикалық ретикулумның Ca^{2+} -АТФазасының мРНК экспрессиясын және аденозиннің ауыр тізбегінің мРНК экспрессиясын жоғарылатады, бірақ бета-миозиннің ауыр тізбегінің мРНК экспрессиясын төмендетеді [108]; қан тамырлары тегіс бұлшық етті жасушаларының пролиферациясын ингибирлейді [109]. Катехоламиндердің тура кардиотоксикалық әсерлерінің тежелуі бета-адреноблокаторлардың әсерлерінің ішінде маңызды орын алады [110]. Сонымен қатар, бета-адреноблокаторлар барорефлекторлы қызмет атқарады [111].

Клиникалық тәжірибеде препараттың кардиоселективтілігіне, яғни миокардтың бета1-адренорецепторларын таңдамалы түрде тежеу қабілеттілігіне үлкен мән беріледі. Мұндай кардиоселективтілік бисопрололға, метопрололға, атенололға және т.б. препараттарға тән. Метопролол синусты түйіннің автоматизмін азайтады, атриовентрикулярлы өткізгіштікті баяулатады, миокардтың жиырылғыштығын және қоздырғыштығын төмендетеді. Катехоламиндердің жүрекке ынталандырушы әсерін тежейді. Миокард инфарктысы бар науқастар метапрололды қабылдаған кезде инфаркт аумағы шектеледі және фатальды аритмиялардың даму қаупі төмендейді. Орташа терапиялық дозаларда қолқаның және перифериялық артериялардың тегіс бұлшық етіне әсері төмен болады [112,113].

ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеу материалдарының сипаттамасы және сериялар бойынша бөлінуі

Зерттеу дизайны – экспериментальды зерттеу. Зерттеу объектісі - дене салмағы 225 (95% СА:203-238) грамм болатын, 3-3,5 айлық, аталық 190 ақ егеуқұйрықтар. 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 [114] сәйкес, Семей қаласының Мемлекеттік медицина университетінің Этикалық комитетінде қарастырылып, бекітілді (№ 2 хаттама 21.12.2016ж.). Тәжірибелік жануарларға белгіленген тәжірибелік сынақ жүргізулер және белгіленген сынақтан шығару кезінде Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау Министрлігінің 2007 жылдың 25 шілдедегі №442 «Қазақстан Республикасындағы клиникаға дейінгі, медициналық-биологиялық эксперименттерді және клиникалық сынақтарды жүргізу туралы Ережесі» [115] басшылыққа алынды. Жануарлар сериялар бойынша бөлінді және тәжірибелер келесі бағыттарда жүргізілді.

Кесте 1- Жануарларды эксперименттік топтарға бөлу

Зерттеу сериялары	Зерттеу барысы	Сериялар бойынша жануарлар саны
Бірінші серия	Интакты жануарлар (бақылау)	30
	Интакты жануарларға 0,1 мг АМФ енгізілді, 10 күн (қосынды доза 1 мг)	20
	Интакты жануарларға 0,1 мг аденозин енгізілді, 10 күн (қосынды доза 1 мг)	20
	Интакты жануарларға зерттеуге дейін 60минут бұрын 4 мг/кг дозасында адреналин ішперде ішіне енгізілді	20
Екінші серия	Интакты жануарлар (бақылау)	30
	Интакты жануарларға зерттеуге дейін 60минут бұрын 4 мг/кг дозасында адреналин ішперде ішіне енгізілді	20
	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	20
Үшінші	Интакты жануарлар (бақылау)	30

серия	Интактты жануарларға зерттеуге дейін 60минут бұрын 4 мг/кг дозасында адреналин ішперде ішіне енгізілді	20
	Интактты жануарларға 25мг/кг дозада метопролол per os енгізілді, 2 күн	20
	25мг/кг дозада метопролол per os енгізілді, 2 күн. Келесі күні зерттеуге дейін 60минут бұрын 4 мг/кг дозасында адреналин ішперде ішіне енгізілді	20

2.2 Тәжірибелік жануарлардың бауыры және жүрегінен гомогенаттар дайындау

Жануарлардың декапитациясынан соң, мүшелері алынды (500 мг). Суытқаннан соң, бауыр мен жүрек физиологиялық ерітіндімен шайылды және құрамында 0,25 М сахароза бар ортада тефлонды ыдыста гомогенделді. Жуылған және өлшенген мүшелер Петри ыдысында мұзға қойылды. Әрбір мүше кішкентай қайшының көмегімен ұсақталып, гомогенизация үшін пробиркаға салынды. Гомогенизация үшін 1,5 мл сахароза алынып, пластмасса пробиркаға құйылып, мүшелер центрифугада өңделді (жасушалардың және ядролық фракциялардың қалдығын алып тастау үшін). Гомогенизация ұзақтығы - 0,5 мин, айналу жылдамдығы - 800-900 айналым/мин. Осы уақыт аралығында пробирка жоғары және төмен айналдырылды. Бұдан соң пробиркаға тағы да 3 мл сахароза қосылды. Гомогенделген тіннің қалдығы алынып отырды.

Дайын гомогенат екі қабатталған дәке сүзгі арқылы пробиркаға сүзілді. Гомогенаттары бар пробиркалар мұзда ферменттер белсенділігін зерттеу кезінде сақталды [116, С.56].

Реактивтер: 1. Сахарозаның 0,25 М ерітіндісін дайындау (43 г сахароза - 500 мл H₂O)

Зерттеу әдістері:

Симпатикалық гиперактивация (гиперадреналинемия) 100 г дене салмағына есептегенде 0,4 мг дозада ішперде ішіне адреналинді енгізу арқылы жасалды. Аденозинмонофосфат (АМР) және аденозин (for biochemistry MERCK) 10 күн аралығында күніне 10 мкг дозада per os енгізілді (қосынды доза 100 мкг). Метопролол екі күн бойы 25 мг/кг дозада per os енгізілді. Метопрололды немесе аденозин мен АМФ-ты енгізгеннен кейін келесі күні жануарды декапитациялаудан 60 минут бұрын 4 мг/кг дозада ішперде ішіне адреналинді енгізілді.

Глутатионредуктаза (ГР) және глутатионпероксидазаның (ГПО) белсенділігі анықталды [117]. Пуринді нуклеотидтер алмасуының ферменттері: аденозиндезаминаза (АД), АМР-дезаминаза (АМРД) С.О. Тапбергенов [116, С.60] әдісі бойынша анықталды және минутына нмоль аммиактың мг белокқа қатынасы арқылы сипатталды. 5'-нуклеотидазаның (5'Н) белсенділігі АМР-

дезаминазаның аденозин мен фосфор қышқылына дейін гидролиз жылдамдығы бойынша қорытынды жасалды және минутына мкмоль H_3PO_4 мг белок мөлшері арқылы сипатталды. Белоктың мөлшері жалпы қабылданған Лоури әдісі бойынша анықталды. Каталазаның белсенділігі М.А. Королюк және авторлар әдісі бойынша зерттелді [118]. Иммуноқұзыретті жасушалардың қызметтерінің өзгеруін қаматамсыз етуші процестер 5'-нуклеотидаза, аденозиндезаминаза және АМФ-дезаминаза ферменттерінің белсенділігінің қатынастарына байланысты, бұл осы қатынасты А және В коэффициенттері арқылы сипаттауға мүмкіндік береді [119].

2.3 Биохимиялық зерттеу әдістері

С.О.Гапбергенов бойынша 5'-нуклеотидазаның белсенділігін анықтау әдісі

5'-нуклеотидаза – көптеген эукариотты жасушалардың плазматикалық мембраналарының интегралды ақуызы болып табылады, ол аденил қышқылының аденозин мен фосфатқа дейінгі қайтымсыз дефосфорлануын катализдейді [116, С.56]. Гомогенаттарда және қан сары суында 5'-нуклеотидазаның белсенділігі АМФ-н аденозин мен фосфор қышқылына дейін гидролиз жылдамдығы арқылы анықталды және алынған биоматериалдың 1 мг ақуызына мкмоль H_3PO_4 мөлшері арқылы белгіленді. Ақуыздың сандық мөлшері Lowry әдісі бойынша анықталды [120]. Фосфор қышқылының мөлшері калибровка калы сызық бойынша есептелді.

Реактивтер:

1. Буферлі-субстратты қоспа №1.

5мг бетта-глицерофосфат рН 7,5 болатын 0.2 М трис-буфер ерітіндісінің 10 мл –ды ерітілді (ерітінді тоңазытқышқа сақталды);

Трис-буфер жалпы кесте бойынша дайындалды.

2. Буферлі-субстратты қоспа №2.

10 мг АМФ 10 мл трис-буферде ерітілді (рН 7,5) (ерітінді тоңазытқышқа сақталды);

3. аскорбин қышқылының 0,2 % ерітіндісі (сараптама алдында дайындалды!)

0,02 г аскорбин қышқылы – 10 мл дистильденген су;

4. УХСҚ – үшхлосірке қышқылы 10% ерітінді

5. Фосфор қышқылын анықтауға арналған 2,5% күкірт қышқылындағы молибден реактиві:

А ерітіндісі - 2,5 г аммоний молибдаты $(NH_4)Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$ 100 мл колбада 60 мл дистильденген суда ерітіледі және сүзіледі;

Б ерітіндісі - 25 мл дистильденген суға 7,5 мл концентрацияланған H_2SO_4 қосылады.

Бұдан соң екі ерітінді де араластырылып, бөлме температурасында суытылады. Қоспа дистильденген сумен 100 мл-ге дейін жеткізіледі;

Ерітінді айына 1 рет дайындалып, тоңазытқышта сақталады. Егер түбінде тұнба пайда болса, ерітінді жарамсыз деп есептеледі.

Анықтау барысы:

2 пробирка алынады. Біріншіге (Тәжірибе – тәж) және екінші пробиркаға (Бақылау -Б) 0,1 мл биоматериал (плазма және қан сары суы) енгізіледі. Тәжірибелік пробиркаға 0,6 мл №2 буферлі-субстратты қоспаны, ал бақылау пробиркасына 0,6 мл №1 буферлі-субстратты қоспа қосылады. Ары қарай пробиркалар термостатқа 37⁰ С температураға 3 сағат бойы қойылады. Пробиркалар алынып, реакция 0,7 мл 10% ҮХСҚ ерітіндісімен тоқтатылады да, 2,5 айналым/мин 10 минут бойы центрифугаланады. Екі пробиркадан да таза пробиркаға 1 мл супернатант алынып, 0,1 мл-ден молибден реактиві мен аскорбин қышқылы қосылады. Пробиркалар 20 минутқа бөлме температурасына түсі пайда болу үшін қалтырылады. Ағып тұрған судың астында суытылып, тез арада 5 минут ішінде барлық сынамаларды колориметрлейді (түсі өте тұрақсыз!).

Колориметрия ФЭК қондырғысында 840 нм толқын ұзындығында, қызыл түсті фильтрмен, 0,5 см қалыңдығы бар кюветада дистильденген суға қарама-қарсы жасалады.

Есептеу: Тәжірибе және бақылау сынамаларының экстинциясы бойынша калибровкалы сызықта АМФ гидролизі кезінде пайда болған фосфаттың мкмоль мөлшері анықталады. Алынған нәтижелердің қорытындысы АМФ-тың сілтілі фосфатаза әсерінен өзгешелік емес гидролизі есебінен жоғарылауы салдарынан осы субстратқа қатысты өлшенген фермент белсенділігінен оның бета-глицерофосфатқа қатысты өлшенген белсенділігін алып тастайды.

$$\text{Белсенділігі} = \frac{\text{Е АМФ} - \text{Е (бетта-глицерофосфат)}}{\text{5'-нуклеотидазаның} \quad \text{мг ақуыз} \quad 180 \text{ мин.}}$$

Аденозинмонофосфатдезаминазаның (АМФ-дезаминаза) және аденозиндезаминазаның белсенділігін С.О. Тапбергенов әдісімен анықтау [116]

Әдістің мәні:

Аденилатдезаминаза (АДА) – пуринды нуклеотидтер метаболизмінде негізгі орын алатын фермент болып табылады, ол АМФ-ң ИМФ-қа гидролитикалық дезаминденуін катализдейді, ал аденозиндезаминаза (АД) аденозиннің инозинге дезаминденуін катализдейді.

Әдіс АМФ және аденозиннің аммиактың бөлінуіне әкелетін ферментті гидролизіне негізделген. АМФ және аденозин болуы түрде 10 күн ішінде 0,1 мг енгізілді.

30 минут ішінде бөлінген NH₃ мөлшері бойынша ферменттер белсенділігі туралы қорытынды жасайды. Аммиактың мөлшері Бертло түсті реакциясы арқылы алдын-ала өңдеусіз инкубация ортасында анықталады, барлық белгілі әдістердің ішінде аталған реакция ең сезімтал және өзгешелік болып табылады.

Бертло әдісі: әдіс сілтілі ортада фенол мен гипохлорид арасындағы реакцияға негізделген. Бұл кезде көк түске боялған индофено мен оның туындылары түзеледі деп болжанады. Катализатор ретінде натрий нитропруссиді қосылады, ол тек реакцияны үдетіп қана қоймай, сонымен қатар аммиактың шегіне жете түзілуін арттырады. Трис, оның қалдықтары – түсті реакция дамуын тежейді.

Анықтау барысы:

Бір анализ үшін 3 пробирка қажет.

Бірінші пробиркаға инкубациялық ортаның 1,5 мл, 0,1 мл биоматериал, 0,2 мл аденозин қосылады (аденозиндезаминазаның белсенділігі)

Екінші пробиркаға инкубациялық ортаның 1,5 мл, 0,1 мл биоматериал, 0,2 мл АМФ қосылады (АМФ-дезаминаза белсенділігі)

Үшінші пробиркаға (бақылау) 1,5 мл инкубациялық орта, 0,1 мл биоматериал қосылады (аммиактың мөлшеріне тіндерді бақылау үшін).

Барлық сынамалар 37°C температураға термостатқа инкубацияға қойылады, ары қарай, тез арада 2 мл №1 және №2 суық реактивтер қосылады. 30 минуттан соң 37°C термостатта 24 сағатқа тұрақты түс пайда болады, оның қарқындылығы түзілген аммиактың мөлшеріне тура пропорционал. барлық сынамалар 10 минут бойы 3000 айналым/мин центрифугада айналдырылады. Мөлдір тұнба үстіндегі ерітінді КФК қондырғысында 540 нм толқын ұзындығында, 10 мм кюветада, дистильденген суда колориметрленеді.

Сынамадағы аммиактың мөлшерін калибровкалы сызық бойынша есептейді, оны күкіртқышқылды аммонийдің стандартты ерітіндісі бойынша салады. Тәжірибелік және бақылау сынамаларының айырмашылығы бойынша фермент белсенділігі есептеледі.

Белсенділігін 1 мг ақуыз мөлшеріне аммиактың нмоль түрінде белгілейді. Әдіс жоғары аналитикалық және сезімталдық қасиеттерімен ерекшеленеді, бірақ оны пайдаланған кезде ферменттермен жұмыс істеудің барлық ережелерін сақтаған жөн.

Реактивтер:

1. 0,05М фосфатты буфер: 50 мл 0,2М KH_2PO_4 + 39,2 мл 0,2М NaOH дистильден су 200 мл-ге дейін.

2. 0,2М KH_2PO_4 : 27,22 г – 1000 мл дистильденген су немесе 13,61 г – 500 мл дистильденген су.

3. 0,2М NaOH : 8 г NaOH – 1000 мл дистильденген су немесе 4 г NaOH – 500 мл дистильденген су.

4. 0,05М MgCl_2 : 4,76 г MgCl_2 – 1000 мл дистильденген су немесе 2,38 г MgCl_2 – 500 мл дистильденген су.

5. 1М KCl : 74,56 г – 1000 мл дистильденген су немесе 37,28 г – 500 мл дистильденген су.

6. Реактив №1: 5 г фенол + 62,5 мг натрий нитропруссиді, дистильден судың 500 мл.

7. Реактив №2: 50 г $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ + 10 мл натрий гипохлориді дистильден судың 500 мл.

8. Натрий гипохлоридін (NaClO) дайындау сатылымдағы хлорлы ізбес пен көмірқышқылды натрий арасындағы реакцияға негізделген: $\text{CaOCl}_2 + \text{Na}_2\text{CO}_3 = \text{CaCO}_3 + \text{NaClO} + \text{NaCl}$

Құрамында 35-36 % белсенді хлоры бар хлорлы ізбесті 170 мл дистильденген сумен 15 минут бойы әбден араластырады да, қоспаны араластыра отыра 70 г Na_2CO_3 170 мл дистильден судағы ерітіндісін қосады. Қоспа алғашында қоюланып, соңынан қайтадан сұйылады. Сұйықтықты мата сүзгі арқылы тұнбадан бөліп алады. Нәтижесінде құрамында белсенді хлор мөлшері 71-100 г/л болатын 320 мл натрий гипохлориді ерітіндісі алынады.

Тәжірибе жасалатын күні дайындалуы керек:

1. Инкубациялық орта: 60 мл 0,05М MgCl_2 + 4,32 мл 1М KCl + 300 мл дейін фосфатты буфер (рН – 7,4).

2. Аденозин 0,4%: 20 мг + 5 мл фосфатты буфер.

3. АМФ 0,75%: 30 мг + 4 мл фосфатты буфер.

Есептеу:

Аденозиндезаминазаның (АД) салыстырмалы белсенділігі 1 мин (немесе секунд) ішінде 37⁰С температурада ақуыздың мг-на түзілген аммиактың (NH_3 калибровкалы сызық бойынша есептеледі) нмоль мөлшері бойынша төмендегі формуламен есептеледі:

$$\text{АД} = \frac{E_{\text{аденозин}} - E_{\text{бақылау}}}{30 \text{ мин (1800 сек) мг (ақуыз)}}$$

АМФ-дезаминазаның салыстырмалы белсенділігі 1 мин (немесе секунд) ішінде 37⁰С температурада ақуыздың мг-на түзілген аммиактың (NH_3 калибровкалы сызық бойынша есептеледі) нмоль мөлшері бойынша төмендегі формуламен есептеледі:

$$\text{АМФ} = \frac{E_{\text{АМФ}} - E_{\text{бақылау}}}{30 \text{ мин (1800 сек) мг (ақуыз)}}$$

Екі ферменттің де белсенділігін өлшеу бірлігі: нмоль NH_3 ,мин (мг) ақуызға.

Каталазаның белсенділігін анықтау

Әдістің мәні: Әдіс сутегінің асқын тотығының молибден тұздарымен тұрақты түсті комплекс түзуіне негізделген.

Каталаза – адам және жануарлар ағзасында кеңінен тараған ферменте болып табылады. Ол әсіресе эритроциттерде, бауырда және бүйректе көп мөлшерде анықталады. Ферменттің қызметі – супероксидті анионның дисмутациясы кезінде және тотықсызданған флавопротеидтердің аэробты тотығуы кезінде түзілген сутегінің асқын тотығының жинақталуының алдын – алу болып табылады.

Реактивтерді дайындау:натрий молибдатының 4% ерітіндісі ($\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)4г ерітінді – 100 мл H_2O 5г ерітінді – 125 мл H_2O 8г ерітінді – 200 мл H_2O 10г ерітінді – 250 мл H_2O 1. сутегінің асқын тотығы 0,3% ерітіндісі (H_2O_2)0,3г зат – 100 мл H_2O 2. натрий азиды 8мкМ (NaN_3)0,0117г – 100 мл H_2O 0,0234г – 200 мл H_2O 0,01755г – 150 мл H_2O 0,02925г – 250 мл H_2O

3. Буферлі ерітінді

а) 0,2М трис HCl ($\text{C}_4\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$)24,2г – 1000 мл H_2O 12,1г – 500 мл H_2O 2,422г – 100 мл H_2O б) 0,1н HCl 8,26 мл HCl – 1000 мл H_2O 4,13 мл HCl – 500 мл H_2O 0,826 мл HCl – 100 мл H_2O **Буфер үшін:** 25 мл трис HCl + 32,5 мл 0,1н HCl – 100 мл H_2O

Қолданар алдында дайындау керек:

а) 0,3% ерітінді H_2O_2 (1 мл конц. H_2O_2 - 100 мл H_2O (концентрация % байланысты)б) Гемолизат (1:100) – 0,1 мл қан эритроциттері + 9,9 мл H_2O в) Гомогенат (1:15) – 100 мг тін + 1 мл трис HCl буфер 0,05М, рН=7,8**Сызбанұсқасы:**

Кесте 2

Реактивтер	Бақылау	Тәжірибе
H_2O_2	2,0 мл	2,0 мл
Гемолизат (Гомогенат)	0,01 мл (10 мкл)	0,01 мл (10мкл)
Натрий азиді 1,8 мкМ	Натрий азидін біртіндеп енгізу	
	Инкубациядан бұрын 1,0 мл	Инкубациядан кейін 1,0 мл
Натрий молибдаты 4%	1,0 мл	1,0 мл

Тәжірибеге және бақылауға 2,0 мл H_2O_2 енгізіледі. Ары қарай бақылауға 1,0 мл натрий азиді, 10 мкл гемолизат қосылады. Натрий азидін қосқаннан кейін сынамаларды араластырған соң, көпіршіктер пайда болады, сондықтан сынамалар 2-3 минут тұруы қажет. Бұдан соң натрий молибдаты қосылады да, өрсеткіштер спектрофотометрде өлшенеді.

Тәжірибе сынамаларына ең алдымен гемолизат қосылады. Реакция (сутегінің асқын тотығының ыдырауы) 10 минут жүреді. Бұдан соң оны тоқтатып, натрий азидін қосады. Ары қарай натрий молибдатын қосады.

Молибденнің перекісті қосылыстарының тұрақсыздығына байланысты натрий молибдатын әрбір сынамаға жеке қосады да, көрсеткіштерді спектрофотометрде бірден өлшейді.

Жұмыс кюветасын әрбір сынамадан соң сумен және спиртпен шайқайды!!!

Натрий молибдатын қосқан соң сынамаларды шайқамайды, газдың көпіршіктері түзілмес үшін. Пробирканың ішіндегі сұйықтықтарды кювета қабырғасының бойымен абайлап құяды. Құйған кезде сұйықтық өзі араласады. Тез арада көрсеткіштерді өлшейді.

Инкубация кезінде тәжірибелік сынамаларды ара-тұра шайқап тұру керек.

Есептеу: Каталаның белсенділігін % түрінде есептейді, тәжірибелік сынамамен салыстырғанда тәжірибелік сынаманың оптикалық тығыздығының азаюы бойынша.

$$X = \frac{\text{тәж. сынама} * 100}{\text{Бақылау сынама}};$$

Бақылау сынамасы – 100%
Тәжірибе сынамасы – X %

МДА мөлшерін анықтау [121], диенді конъюгаттарды анықтау стандартты әдісі [122] бойынша жүргізілді.

Малонды диальдегидті анықтау

Әдістің мәні: Жоғары температурада малонды диальдегид 2-тиобарбитур қышқылымен әрекеттесіп, боялған кешен түзеді, 520 нм кезінде сіңіру максимумы бар, бұл кешен экстинциясының молярлы коэффициенті келесі түрде болады: $E = 1,56 * 10^5 \text{ м}^{-1} \text{ см}^{-1}$, нәтиже нмоль/ жалпы липидтердің мг есептеледі.

Анықтау барысы:

Тәжірибелік сынамаға 0,2 мл қан сары суына 0,8 мл $\text{H}_2\text{O}_{(д)}$, әрі қарай 1,0 мл 0,6% ТБК (тиобарбитур қышқылы) ерітіндісін қосамыз. Сынамаларды 30 минутқа қайнап тұрған су моншасына қояды да, әрі қарай бөлме температурасында суытады. Содан кейін 1,0 мл 5н КОН және 2,0 мл изопропил спиртіні қосады, 20 минут 8000 айн/мин кезінде центрифугалайды. Супернатантта (тұнба үстіндегі сұйықтық) $\lambda = 520$ нм толқын ұзындығында оптикалық тығыздықты спектрофотометрде анықтайды, бақылау сынамасына қарама-қарсы.

Бақылау сынамасында талдауды тәжірибелік сынамаға сәйкес жасайды, тек қан сары суының орнына дистильденген су қосады.

Сызбанұсқа

Кесте 3

Реактивтер	Тәжірибе	Бақылау
Қан сары суы	0,2 мл	---
$\text{H}_2\text{O}_{(д)}$	---	0,2 мл
$\text{H}_2\text{O}_{(д)}$	0,8 мл	0,8 мл
0,6% ТБК	1,0 мл	1,0 мл
Су моншасы 30 минут, бөлме температурасында суыту		
5н КОН	1,0 мл	1,0 мл
Изопропил спирті	2,0 мл	2,0 мл

Есептеу: Экстинцияның молярлы коэффициентінің көрсетілген шамасын пайдалана отыра, ($E = 1,56 * 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) МДА мөлшерін есептейді және 1 мг жалпы липидтерге наномольмен (нмоль) сипаттайды. .

1. $E = 1,56 * 10^5$ ---- моль/л

E_1 ----- x ; мұндағы x –МДА концентрациясы.

$$X = \frac{E_1 * \text{моль/л}}{1,56 * 10^5} = \frac{E_1 * \text{моль}}{1,56 * 10^5 \text{ л}} = \frac{E_1 * \text{моль}}{1,56 * 10^5 * 10^3 \text{ мл}} = \frac{E_1 * \text{моль}}{1,56 * 10^8 \text{ мл}} = \frac{E_1}{1,56 * 10^8} \text{ моль/мл}$$

$$\frac{1 \text{ Моль} = 10^6 \text{ мкмоль}}{E_1 * 10^6} = \frac{E_1 * 10^6}{E_1 * 10^6} \text{ мкмоль/л;}$$

$$\frac{1,56 * 10^5}{1,56} = 1,56$$

Мысалы:

$E_{\text{МДА}} (\text{қан сары суы}) = 0,171;$

$$A = \frac{0,171 * 10}{1,56} = \frac{1,71}{1,56} = 1,09 \frac{\text{мкмоль}}{\text{л}}; \text{ немесе } \frac{\text{нмоль}}{\text{мл}}$$

Кесте 4 - Реактивтер тізімі

Реактив	Формула	Квалификация
Тиобарбитур қышқылы		
Сірке қышқылы	CH ₃ COOH	
Изопропил спирті	(CH ₃) ₂ CHOH	ХТ
Калий гидроксиді	KOH	Т
Натрий гидроксиді	NaOH	ч. д. а. –т.ү.т. – талдау үшін таза

Кесте 5 - Диенді конъюгаттарды сандық тұрғыдан анықтау сызбанұсқасы

Реактивтер	Тәжірибе	Бақылау
Қан плазмасы	0,2 мл	-
H ₂ O	-	0,2 мл
Изопропил – гептан (1:1)	4,0 мл	4,0 мл
30 минут, шайқаймыз		
0,1н HCl	1,0 мл	1,0 мл
5 секунд, шайқаймыз		
Гептан	2,0 мл	2,0 мл
15 секунд, шайқаймыз		

1500 айн/мин кезінде, 10 минут центрифугалаймыз. Сынамалар 15-30 минут аралығында тұрады. Гептанды фазаны (жоғарғы) құрғақ пробиркаларға бөліп аламыз, СФ – 26, толқын ұзындығы – 232 нм, дейтерийлі лампа, гептанға қарама-қарсы.

Анықтау барысы: Зерттеу жүргізу үшін қан венадан алынады. Липидтердің босрадикалды тотығуының ингибиторы ретінде ЭДТА (1 мг/мл) антикоагулянт есебінде қолданылды. 0,2 мл плазмаға 4 мл гептан – изопропанол (1:1) қоспасын қосады және зертханалық шайқағышта 10-15 минут шайқайды. Әрі қарай пробиркаға рН = 2,0 болатын 1 мл HCl ерітіндісін және 2 мл гептанды қосады, қаттырақ шайқайды және біраз тұрып, қоспа бөлінгеннен соң, 20-30 минуттан кейін гептанды қабатты бөліп алады да, онда D_{233} өлшейді. Бақылаушы сынама ретінде құрамында плазманың орнына 0,2 мл су болатын және жоғарыда көрсетілгендей өңдеу жасалған үлгіні пайдаланады. ГПЛ мөлшерін есептеуді салыстармалы бірліктермен жүргізеді.

Гептанды қабат толығымен емес және өте мұқият алады, сулы қоспаны қоысп алмау үшін. Егер гептанды қабатқа су түсіп кетсе, ерітінді лайланады да, нәтиже шынайы болмайды (оптикалық тығыздық жоғарылайды).

Есептеу: Диенді конъюгаттарды есептеу формуласы:

$$D = \frac{E * U_3}{U_n};$$

мұндағы D – диенді конъюгаттарды есептеу (опт.бірл)

E – экстенция СФ – 26 қондырғысында, толқын ұзындығы (232 нм)

U_3 – гептанды экстракттың соңғы көлемі

U_n – алынған қан плазмасының көлемі.

Есептеу мысалы:

E – 0,146

U_3 – 4 мл

U_n – 0,2 мл

D - ?

Формула бойынша:

$$D = \frac{0,146 * 4}{0,2} = 2,92 \text{ опт.бірл.}$$

Кесте 6 - Реактивтер тізімі

Реактив	Формула	Квалификация
Гептан	C_7H_{16}	г
Изопропил спирті	$(CH_3)_2CHOH$	хт
Тұз қышқылы	HCl	ч. д. а. –т.ү.т. – талдау үшін таза

2.4 Иммунологиялық зерттеу әдістері

CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ жасушаларын FITC конъюгацияланған моноклоналды антиденелерді қолдану арқылы иммунофлуоресцентті талдау әдісімен анықтау

Анықтау жолы: егеуқұйрықтардың моноклоналды антиденелерімен флакондарда конъюгацияланбаған BSA (ірі қара бұқаның қан сарысуының альбумині) 4 мг/мл концентрацияда, 0,02 М фосфат натрий, 0,3 М хлорид натрий және 0,1% азид натрий бар. CALTAG Laboratories (USA) фирмасында жасалынған CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, FITS конъюгерленген егеуқұйрықтардың моноклоналды антиденелері қолданылды. Гепаринделген қаннан лимфоциттерді центрифугалау арқылы 1,077 г/мл тығыздықты фикокол-верографин қосу арқылы ажыратылды.

Алдымен лимфоциттер саны анықталды, қажетіне қарай PBS лимфоциттер фракциясы 1 мл-де 2×10^6 жиынтығына дейін жеткізілді. Центрифугалдық 12x75 мм пробиркаларға, 0,5 мл жақсы араласқан лимфоциттер қоспасы құйылды. Жасушалар 5 минут бойы 200 g центрифугалану арқылы тұнбаға түсірілді. Жасушалардың тұнбасы мейілінше құрғақ болуы үшін Пастердің пипеткасы арқылы супернатантты абайлап алады. 50 мкл PBS және 5 мкл CALTAG Laboratories фирмасында жасалынған конъюгирленбеген егеуқұйрықтардың моноклоналды антиденелері араластырылып, 20 минут бойы 4°C қараңғыда инкубацияланады.

0,2% BSA және 0,1% азид натрий бар PBS екі рет жуылды (5 минут бойы 200 g-да айналыста центрифугаланды). Соңғы рет жуғаннан соң жасушалар тұнбасы мейілінше құрғақ болуы үшін Пастер пипеткасы арқылы супернатанттан айырды. CALTAG Laboratories (USA, каталогтық нөмірі M35001) шығарған FITS конъюгирленген 50 мкл сұйытылған PBS ЛАТиклонды антиденесі F иммуноглобулиніне Ig (H+L) қосылды, араластырып болғаннан соң 20 минут бойы мұзда инкубацияланып ұсталды.

Поликлонды антиденелер бар флакондардың 1 мл буферінің құрамында 700 мкг реагенті бар. FITS конъюгирленген 1 мкг ЛАТиклонды антиденелер 1×10^6 жасушаларды бояуға қолданылды. 0,2% BSA және 0,1% азид натрий бар PBS екі рет жуылды. Жасушалар 100 мкл PBS қоспасында ресуспензияланды: глицерин (1:1), 25 мкл жасушалар суспензиясы суытылған затты әйнекке құйылып, жабынды шынымен жабылды. Боялған жасушалар иммерсиялық (объектив x 90) флуоросцентті микроскоп арқылы қаралып, иммерсиялық май қолданылды [123-125]. Бақылау қараңғыланған бөлмеде зерттелінді.

Лейкоциттердің миограциясының тежелу реакциясы (РТМЛ) заманауи әдістер көмегімен анықталды [126].

Нитрокөк тетразолий тестісімен (НКТ) иммунитеттің бейарнаулы фагоцитарлық буынының қызметтік белсенділігін анықтау әдісі

Нитрокөк тетразолий тестісімен иммунитеттің бейарнаулы буынының қызметтік белсенділігін анықтау Б.С. Нагоев және М.Г.Шубич (1981) тәсілі бойынша жүргізілді [127].

Анықтау жолы: 0,2 мл гепаринделінген қанды пробиркаға құйып, оған 0,1 мл нитрокөк тетразолия қосылады. Термостатқа (37°C) 90 минутқа қойылады. Центрифугада 5 минут 1500 айн/мин. өткізілгеннен соң, сұйықтықтан жұғынды жасалды. Сафронинмен боялған және эфир мен спирт түзіндісінде ұстап толық

кептірілгеннен соң 20 минуттан соң ағынды суда жуылады. Нитрокөк тетразолий тестісі жасушалардың боялған гранулалар санының барлық фагоциттерге пайыздық қатынасымен сипатталып, бақылау тобында пайызды құрады.

НСТ-тест (нитрокөк тетразолиймен тест) – қанның белсендірілмеген гранулоциттерінің антигенді қозуының дәрежесін бағалауға мүмкіндік береді. Ол жасушаішілік антибактериалды жүйелердің белсендірілу дәрежесін сипаттайды.

Лейкоциттер мөлшерін санау

Ақ егеуқұйрықтардың иммунологиялық статусын бағалау үшін лейкоциттердің мөлшері саналды, ары қарай лейкоцитарлы формула негізінде қанда лимфоциттердің салыстырмалы және абсолютті мөлшері анықталды [128].

2.5 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 - M (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, Уэлчтың және Браун – Форсайттың робасты тесттері, жұп емес таңдаулар үшін параметрлік критерийлер, апостериорлық салыстырулар үшін t Даннеттың критерийі қолданылды (2- жақты) [1290].

3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛДАУ

3.1 Аденозиннің, АМФ-ң және гипердреналинемияның иммунды статусқа, пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттеріне және антиоксидантты қорғау жүйесіне әсер етуінің ерекшеліктері

Зерттеу барысында алынған сандық мәліметтерінің қалыпты таралуын ескере отырып, салыстырмалы талдау ANOVA дисперсиялық талдауын қолданумен жүргізілді. Бұл талдау нәтижесі бойынша бақылау, адреналин, АМР және аденозин енгізудің иммунды статус деңгейінің негізгі көрсеткіштер бойынша топтар арасында статистикалық мәнді айырмашылық бар екендігін көрсетті (кесте 7). Негізінен бұл айырмашылықтар егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы лейкоциттер, лимфоциттер, CD3, CD4, CD8, ЛМТР ФГА %, НСТ-тест, В коэффициенті (AD/ AMPD), МДА нмоль/л, ДК менш.бірл./мл деңгейі бойынша анықталды. ANOVA мәліметтері 6 кестеде көрсетілген.

Кесте 7 – ANOVA бойынша зерттеу топтарында, яғни адреналиннің, АМФ және аденозинді енгізудің бақылау тобымен салыстырғанда иммунды статусқа әсері

Көрсеткіштер	Топтар	M	SD	95% СА	Дисперсияның біртектілік критериясы	
					F	P
Лейкоциттер (10 ⁹ /л) жалпы саны (WBC)	Бақылау	7,20	0,48	6,90-7,55	20,5	0,05
	Адреналин	9,35	0,62	8,95-9,75		
	АМР	8,91	0,29	8,71-9,15		
	Аденозин	8,45	0,49	8,15-8,76		
Лимфоциттер % (LYM)	Бақылау	41,40	2,39	39,21-43,63	3,2	0,12
	Адреналин	40,93	3,02	38,03-43,82		
	АМР	42,07	1,41	40,95-43,19		
	Аденозин	41,80	2,08	39,85-43,75		
Лимфоциттер, абс. мөлшері 10 ⁹ /л	Бақылау	2,79	0,46	2.49-3.09	10.5	0.05
	Адреналин	3,77	0,14	3.65-3.89		
	АМР	3,73	0,16	3.61-3.85		
	Аденозин	3,51	0,24	3.32-3.70		
CD3, %	Бақылау	38.47	1.67	37.14-39.80	1.15	0.06
	Адреналин	36.73	1.94	35.28-38.18		
	АМР	39.60	1.63	38.25-41.05		
	Аденозин	42.40	1.65	40.28-43.69		
CD3, абс. мөлшері 10 ⁹ /л	Бақылау	1,12	0,12	0.99-0.15	15.2	0.05
	Адреналин	1,38	0,10	1.24-1.45		
	АМР	1,48	0,07	1.38-1.57		
	Аденозин	1,49	0,11	1.35-1.59		
CD4, %	Бақылау	22.47	3.04	19.58-25.87	2.58	0.07
	Адреналин	20.07	1.32	19.24-21.05		
	АМР	23.40	1.27	21.92-24.12		
	Аденозин	20.93	1.42	19.62-22.35		
CD4, абс.	Бақылау	0,66	0,07	0.61-0.72	10.57	0.05
	Адреналин	0,76	0,05	0.73-0.80		

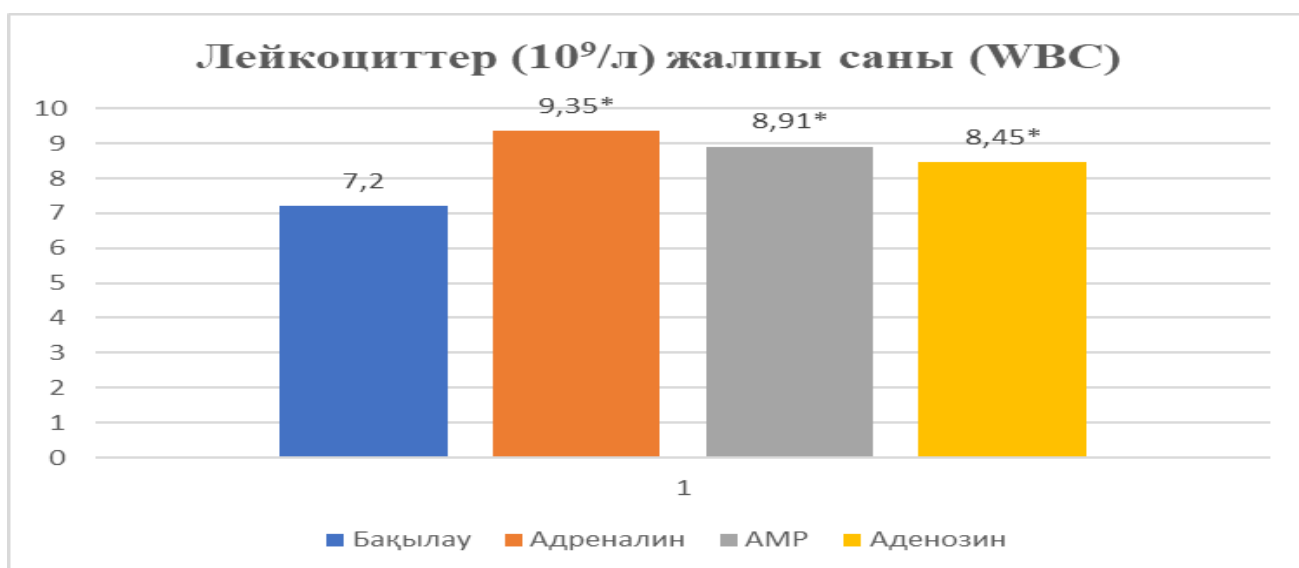
мөлшері 10 ⁹ /л	АМР	0,87	0,05	0,82-0,92		
	Аденозин	0,73	0,05	0,65-0,82		
CD8, %	Бақылау	14,53	2,54	12,23-16,88	0,24	0,25
	Адреналин	15,47	1,92	14,02-16,98		
	АМР	14,53	1,50	12,35-16,03		
	Аденозин	13,53	1,35	12,28-14,78		
CD8, абс. мөлшері 10 ⁹ /л	Бақылау	0,77	0,40	0,47-1,07	35,2	0,05
	Адреналин	0,55	0,08	0,47-0,63		
	АМР	0,54	0,06	0,49-0,59		
	Аденозин	0,48	0,06	0,43-0,52		
CD20, %	Бақылау	21,0	2,09	18,91-22,96	1,64	0,09
	Адреналин	20,53	1,87	18,75-22,14		
	АМР	19,93	1,47	18,47-21,45		
	Аденозин	20,93	1,29	19,58-22,01		
CD20, абс. мөлшері 10 ⁹ /л	Бақылау	0,63	0,13	0,55-0,72	2,57	0,07
	Адреналин	0,77	0,08	0,69-0,82		
	АМР	0,74	0,07	0,65-0,83		
	Аденозин	0,74	0,07	0,66-0,83		
РТМЛ ФГА %	Бақылау	21,0	2,01	19,25-23,0	35,8	0,01
	Адреналин	15,47	1,87	13,85-17,51		
	АМР	16,33	1,87	14,87-18,05		
	Аденозин	16,27	1,33	15,24-17,21		
НСТ-тест	Бақылау	7,53	1,08	6,46-8,47	24,1	0,05
	Адреналин	4,40	1,62	2,78-6,02		
	АМР	5,53	1,83	3,78-7,36		
	Аденозин	5,27	1,46	3,94-6,60		
А коэффициенті (5'Н/АМРD)	Бақылау	0,06	0,02	0,04-0,08	2,54	0,45
	Адреналин	0,07	0,05	0,03-0,12		
	АМР	0,04	0,02	0,02-0,05		
	Аденозин	0,06	0,02	0,05-0,07		
В коэффициенті (AD/ АМРD)	Бақылау	1,26	0,27	0,98-1,45	45,9	0,01
	Адреналин	2,34	0,40	1,96-2,74		
	АМР	1,23	0,02	1,12-1,41		
	Аденозин	3,69	0,18	3,58-3,75		
МДА нмоль/л	Бақылау	0,73	0,11	0,62-0,83	20,8	0,05
	Адреналин	0,63	0,05	0,58-0,74		
	АМР	0,44	0,02	0,42-0,46		
	Аденозин	0,46	0,05	0,41-0,51		
ДК менш.бірл./мл	Бақылау	1,18	0,23	0,98-1,28	10,5	0,05
	Адреналин	1,60	0,13	1,51-0,74		
	АМР	1,35	0,12	1,23-1,45		
	Аденозин	1,14	0,13	1,01-1,25		

Зерттеу барысында анықталған статистикалық мәнді айырмашылықтардың бақылау тобымен салыстырғанда нақты қай зерттеу тобында болғанын анықтау үшін топтар арасында апостериорлы салыстыру жүргізілді. Топтар арасында апостериорлы салыстыру жүргізу үшін t Даннеттің (2-жақты) критерийі қолданылды.

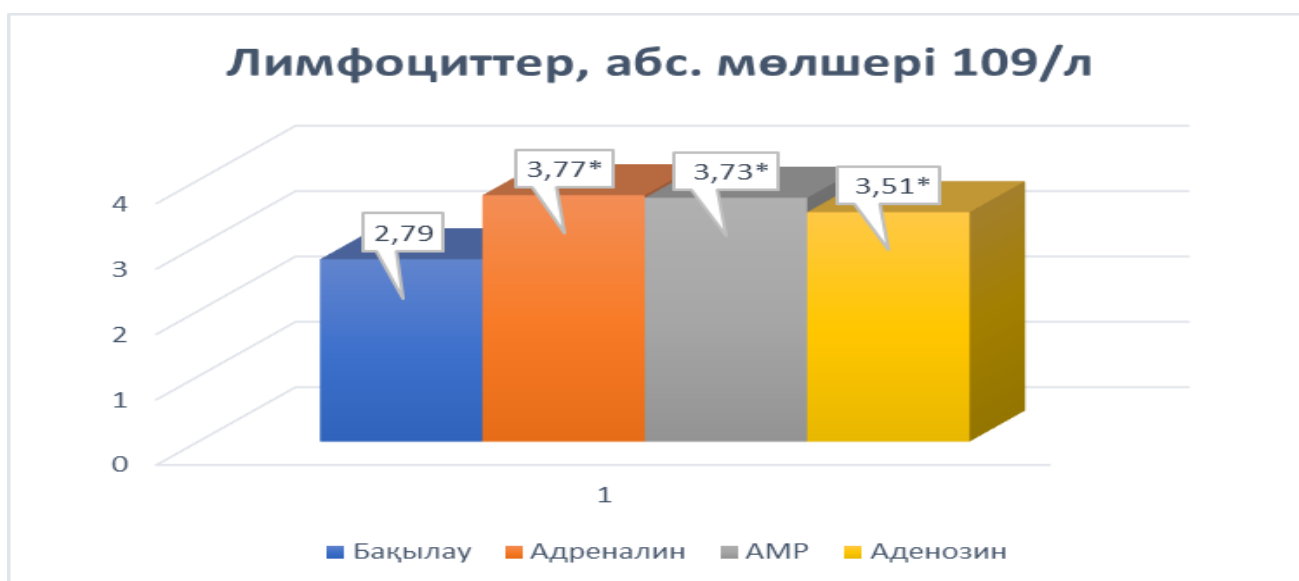
Кесте 8 - Тәжірибелік топтарда адреналиннің, АМФ және аденозинді енгізудің бақылау тобымен салыстырғанда иммунды статус көрсеткіштерінің орташа мәнін апостериорлы салыстыру

Лейкоциттер (10⁹/л) жалпы саны(WBC)					
Критерий	Топтар(I)	Салыстыру жүргізілетін топтар(J)	P	95% ДИ	
				Төменгі шекара	Жоғарғы шекара
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,05	-2,65	-1,33
		АМР	0,05	-1,75	-0,25
		Аденозин	0,05	-1,25	-0,16
Лимфоциттер, абс. мөлшері 10⁹/л					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,05	-0,46	-0,12
		АМР	0,05	-0,64	-0,27
		Аденозин	0,05	-0,12	-0,24
CD3, абс. мөлшері 10⁹/л					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,068	-0,10	0,28
		АМР	0,049	-0,13	-0,23
		Аденозин	0,050	-0,16	-0,12
CD4, абс. мөлшері 10⁹/л					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,067	1,23	-0,28
		АМР	0,048	-1,17	-0,83
		Аденозин	0,047	-1,36	-0,48
CD8, абс. мөлшері 10⁹/л					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,05	-1,27	-0,66
		АМР	0,05	-1,15	-0,57
		Аденозин	0,05	-1,26	-0,58
PTML ФГА %					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,01	-0,31	-0,26
		АМР	0,05	-0,18	-0,26
		Аденозин	0,05	-0,25	-0,23
НСТ-тест					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,05	-0,63	-0,26
		АМР	0,09	-0,10	0,27
		Аденозин	0,08	-0,13	0,25
В коэффициенті (AD/ AMPD)					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,05	1,20	0,33
		АМР	0,12	-0,48	2,02
		Аденозин	0,01	-0,74	-0,79
МДА нмоль/л					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,25	-1,54	1,00
		АМР	0,05	-2,06	-0,47
		Аденозин	0,05	-0,43	-0,11
ДК менш.бірл./мл					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,05	-0,14	-0,27
		АМР	0,12	-0,10	0,25
		Аденозин	0,08	-0,10	0,23

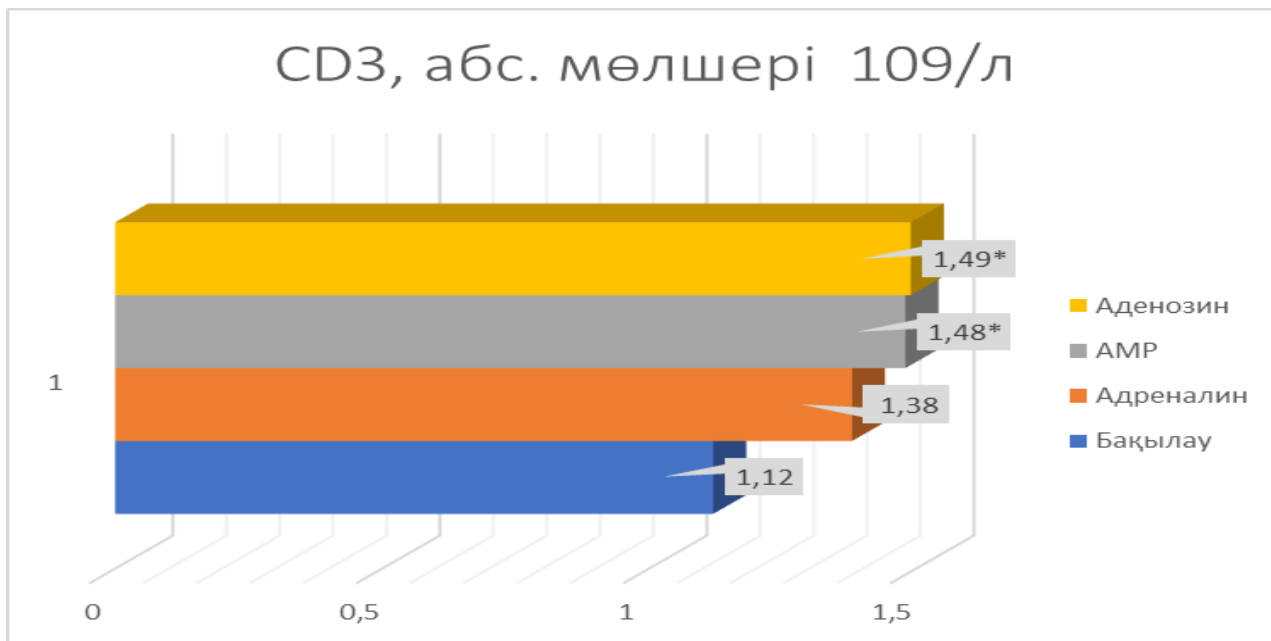
*. Орташа мәннің айырмашылығы 0,05 деңгейінде мәнді.
а. Даннеттың t-критеріі бақылау тобын басқа топтармен салыстырады



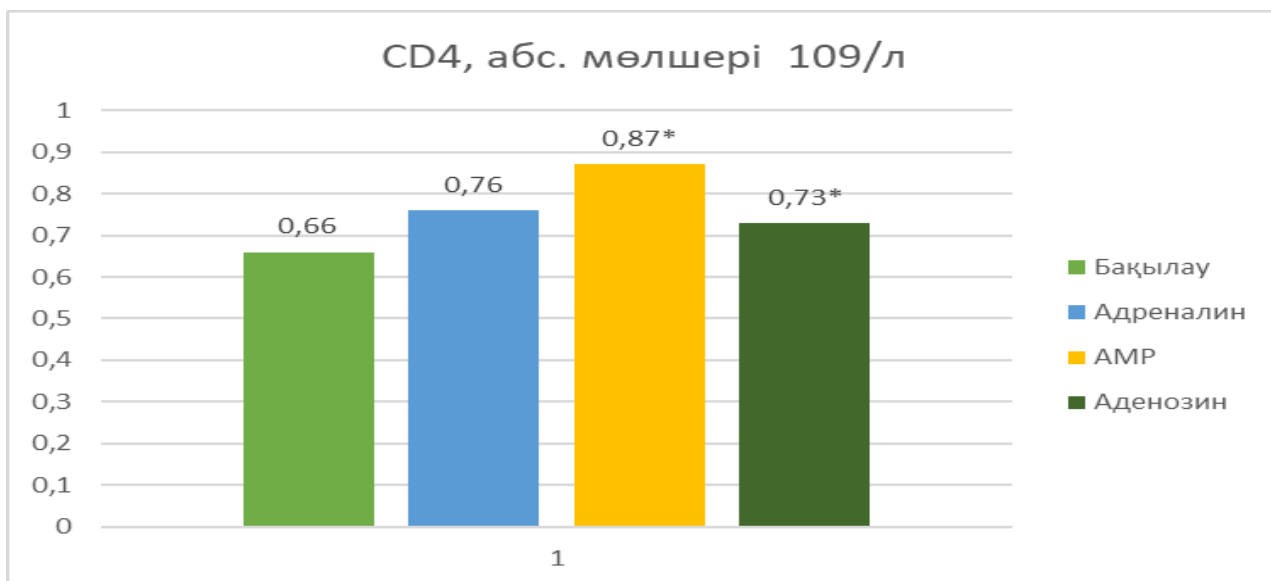
Сурет 1 - Тәжірибелік топтарда адреналиннің, АМФ және аденозинді енгізудің бақылау тобымен салыстырғанда лейкоциттердің орташа мәнін апостериорлы салыстыру



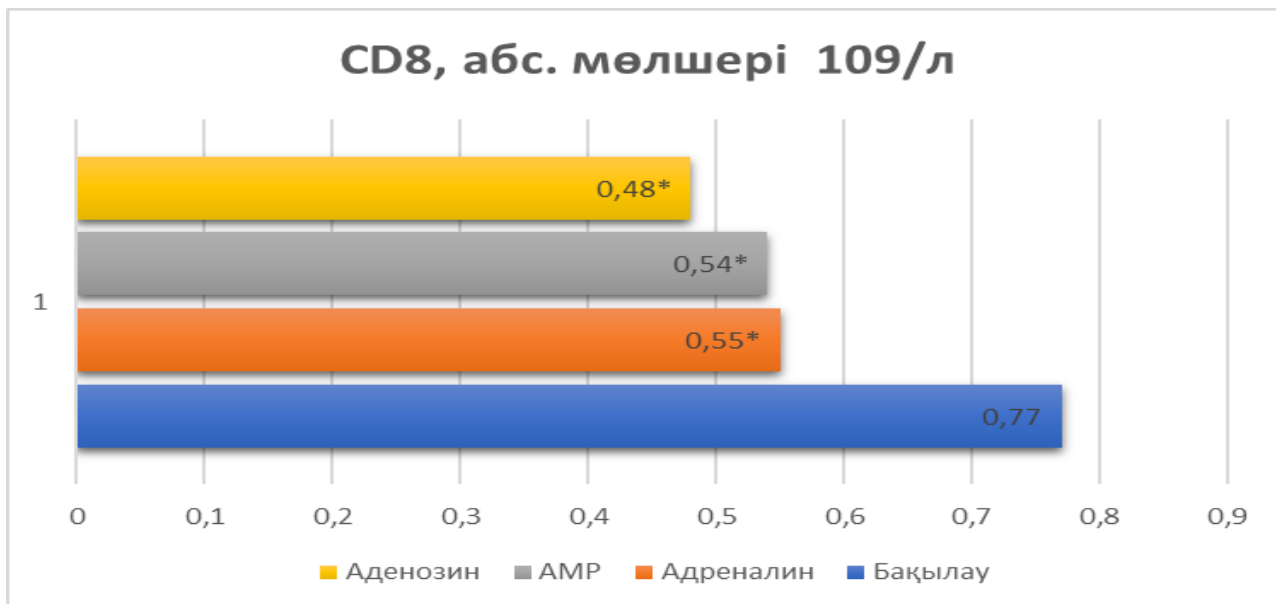
Сурет 2 - Тәжірибелік топтарда адреналиннің, АМФ және аденозинді енгізудің бақылау тобымен салыстырғанда лимфоциттердің абсолютті мөлшерінің орташа мәнін апостериорлы салыстыру



Сурет 3 - Тәжірибелік топтарда адреналиннің, АМФ және аденозинді енгізудің бақылау тобымен салыстырғанда CD3, абс. мөлшерінің орташа мәнін апостериорлы салыстыру



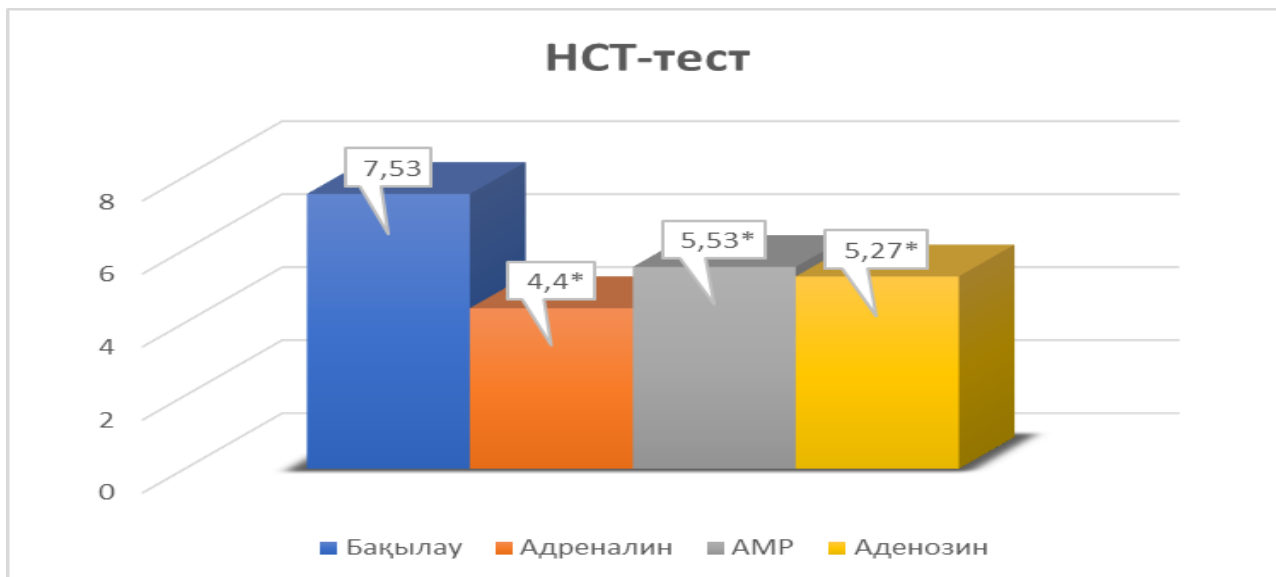
Сурет 4 - Тәжірибелік топтарда адреналиннің, АМФ және аденозинді енгізудің бақылау тобымен салыстырғанда CD4, абс. мөлшерінің орташа мәнін апостериорлы салыстыру



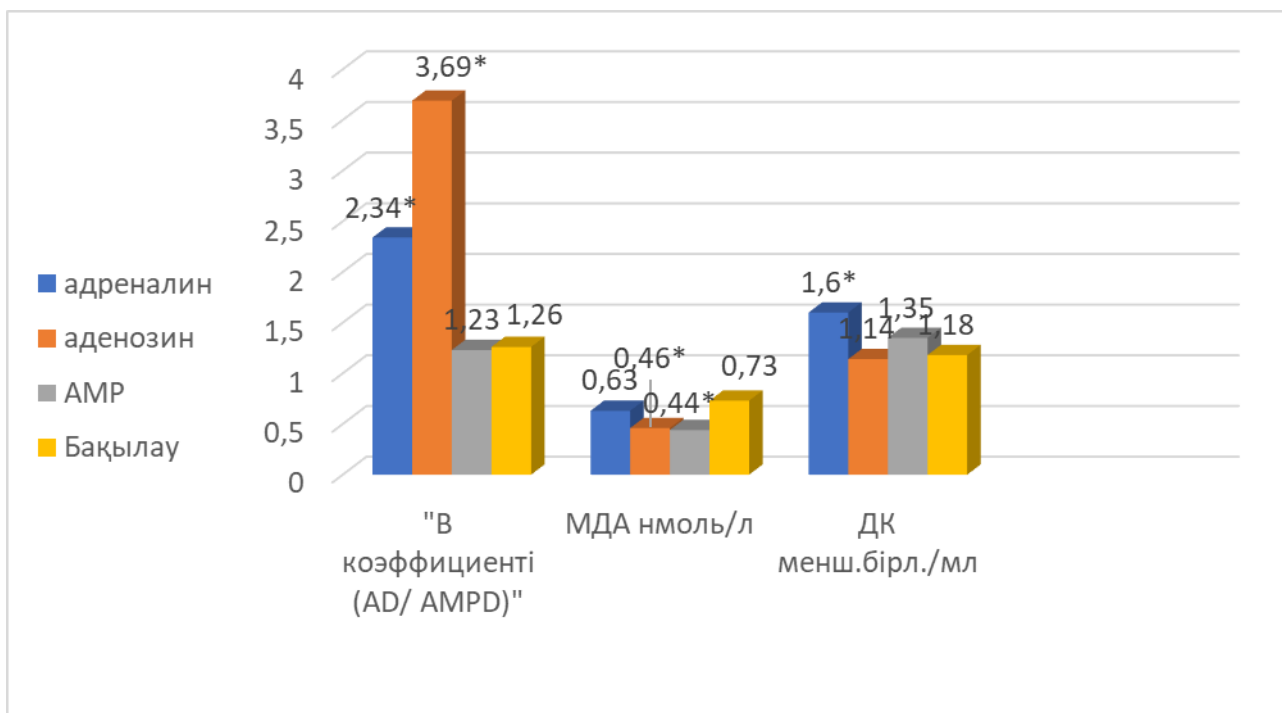
Сурет 5 - Тәжірибелік топтарда адреналиннің, АМФ және аденозинді енгізудің бақылау тобымен салыстырғанда CD8, абс. мөлшерінің орташа мәнін апостериорлы салыстыру



Сурет 6 - Тәжірибелік топтарда адреналиннің, АМФ және аденозинді енгізудің бақылау тобымен салыстырғанда РТМЛ ФГА мөлшерінің орташа мәнін апостериорлы салыстыру



Сурет 7 - Тәжірибелік топтарда адреналиннің, АМФ және аденозинді енгізудің бақылау тобымен салыстырғанда РТМЛ ФГА мөлшерінің орташа мәнін апостериорлы салыстыру



Сурет 8 - Тәжірибелік топтарда адреналиннің, АМФ және аденозинді енгізудің бақылау тобымен салыстырғанда В коэффициенті (AD/AMPD), МДА және ДК мөлшерінің орташа мәнін апостериорлы салыстыру

Адреналинді 4 мг/кг дозада, зерттеуге 60 минут қалғанда енгізу арқылы жасалған симпатикалық гиперактивация (кесте 7) лейкоциттердің ($p=0,05$) (сурет 1), лимфоциттердің ($p=0,05$) жалпы санының артуымен (Сурет 2), CD8+ лимфоциттер ($p=0,05$) (сурет 4), РТМЛ ($p=0,01$) және НСТ санының ($p=0,05$) төмендеуімен (сурет 5,6) сипатталады.

ДК (диенді конъюгаттардың) деңгейі жоғарылайды ($p=0,05$) және аденозиндезаминаза (AD) белсенділігінің артуы есебінен «В» коэффициенті (AD/AMPD белсенділігінің қатынасы) жоғарылайды ($p=0,05$) (сурет 7,8).

Жануарларға АМФ және аденозинді енгізген кезде лейкоциттердің ($p=0,05$), лимфоциттердің ($p=0,05$), CD3+ ($p=0,049$), CD4+ лимфоциттердің ($p=0,048$) жалпы саны жоғарылайды, МДА ($p=0,05$), РТМЛ ($p=0,05$) деңгейі және CD8+ лимфоциттердің ($p=0,05$) жалпы саны төмендейді (кесте 7,8). Адреналинді енгізген кезде де, аденозинді енгізген кезде де «В» коэффициенті (AD/AMPD белсенділігінің қатынасы) ($p=0,01$) жоғарылайды. Осыған дейін белгілі болғандай, қанда «В» коэффициентінің жоғарылауы иммунитеттің Т- және В-бөліктерінің функционалды өзара байланысының күшеюін көрсетеді. Жүргізілген зерттеулерден анықталғандай, иммунитеттің Т- және В-бөліктерінің функционалды өзара байланысының күшеюі адреналинді де, аденозинді де енгізген кезде орын алады. Бірақ мұндай өзара байланыстың күшеюі жануарларға аденозинді енгізгеннен кейін байқалады.

Жүректегі антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігінің көрсеткіштері тұрақсыз шама болып табылады. Негізінен белгілердің таралуында қалыптыдан айырмашық болды, соның салдарынан орташа мәндерді есептеу кезінде медиана және кватиль аралық интервал пайдаланылды. Краскел-Уолиссстің критерийі топтардың арасындағы жүректегі антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігінің салыстырмалы көрсеткішінде айырмашылықтардың болуы туралы гипотезаны қабылдауға немесе қабылдамауға шешім қабылдау үшін қолданылды. Бұл критерий 4 топ арасында (адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің және бақылау) статистикалық мәнді айырмашылықтарды анықтауда қолданылды (кесте 9).

Кесте 9 - Адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің жүректе антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігіне әсері

Көрсеткіштер	Топтар	n	Me	Кватиль аралық интервал		Краскела-Уоллис өлшемі			
				Q1	Q3	Рангтар	χ^2	Ст. св.	P
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ГР мкмоль NADPH / г мин	Бақылау	20	32,13	30,35	33,91	20,13	37,26	4	0,050
	Адреналин	15	35,31	33,92	36,75	37,50			
	АМР	15	17,36	16,33	18,39	16,50			
	Аденозин	15	18,83	16,98	20,68	15,83			
ГПО мкмоль тотыққан. глутатион / г мин	Бақылау	20	2,69	2,39	2,99	28,50	48,13	4	0,050
	Адреналин	15	3,12	2,91	3,33	39,51			
	АМР	15	1,25	1,20	1,30	26,66			
	Аденозин	15	1,74	1,49	1,99	25,79			
Каталаза	Бақылау	20	69,85	67,57	72,13	42,17			

моль/г мин	Адреналин	15	81,58	78,50	84,66	18,00	55,51	4	0,032
	АМР	15	52,66	50,47	54,85	38,83			
	Аденозин	15	57,77	54,37	61,17	26,62			
МДА нмоль/г	Бақылау	20	0,04	0,03	0,05	35,12	39,58	4	0,051
	Адреналин	15	0,05	0,04	0,06	28,02			
	АМР	15	0,01	0,00	0,02	45,53			
	Аденозин	15	0,01	0,00	0,02	36,52			
ДК менш.бірл./г	Бақылау	20	0,02	0,01	0,03	7,25	5,85	4	0,125
	Адреналин	15	0,02	0,01	0,03	5,89			
	АМР	15	0,01	0,00	0,02	8,47			
	Аденозин	15	0,01	0,00	0,02	10,25			
AD мкмоль/мг мин	Бақылау	20	0,19	0,18	0,20	25,87	35,25	4	0,050
	Адреналин	15	0,26	0,24	0,28	86,45			
	АМР	15	0,26	0,23	0,29	45,23			
	Аденозин	15	0,31	0,28	0,34	39,49			
AMPD мкмоль/мг мин	Бақылау	20	0,09	0,08	0,10	32,21	36,02	4	0,052
	Адреналин	15	0,13	0,12	0,14	51,87			
	АМР	15	0,23	0,22	0,24	45,65			
	Аденозин	15	0,11	0,10	0,12	28,45			
5'Н мкмоль/мг мин	Бақылау	20	0,02	0,01	0,03	25,65	25,28	4	0,050
	Адреналин	15	0,01	0,00	0,01	54,15			
	АМР	15	0,02	0,01	0,03	36,98			
	Аденозин	15	0,02	0,00	0,01	41,01			
AD+AMPD/5' Н	Бақылау	20	14,0	13,85	14,15	35,61	48,68	4	0,012
	Адреналин	15	39,02	38,81	39,23	43,21			
	АМР	15	23,50	23,35	23,65	42,85			
	Аденозин	15	22,0	21,88	22,12	28,61			

Зерттеу нәтижесі бойынша топтар арасында статистикалық мәнді айырмашылықтар жүректегі антиоксидантты жүйе мен пулинді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігінің барлық көрсеткіштері бойынша анықталды (тек ДК көрсеткішінен басқа). Бұл статистикалық мәнді айырмашылықтар нақты бақылау тобымен салыстырғанда қай топта (адреналинді, АМР және аденозинді енгізу) болғанын анықтау үшін топтар арасында апостериорлы салыстыру жүргізілді. Топтар арасында орташа мәнді апостериорлы салыстыру үшін Манна – Уитни параметрлік емес критерийі қолданылды, онда ортаншы мән ретінде медиана (Me) пайдаланылды (кесте 10).

Зерттеу нәтижесі бойынша жүректегі гипердреналемия антиоксидантты қорғау ферменттерінің, яғни ГПО және каталазаның белсендірілуін тудыратындығы анықталды (кесте 10).

Осы кезде адреналин аденозиндезаминазаны (AD) және аденозинмонофосфатдезаминазаны (AMPD) белсендіреді және 5'Н ферментінің белсенділігін төмендетеді, бірақ дезаминделу жолымен аденозиннің және АМР катаболизмінің белсендірілуі жағына қарай AD+AMPD/5'Н ферменттерінің белсенділік қатынастарының күрт жоғарылауын тудырады.

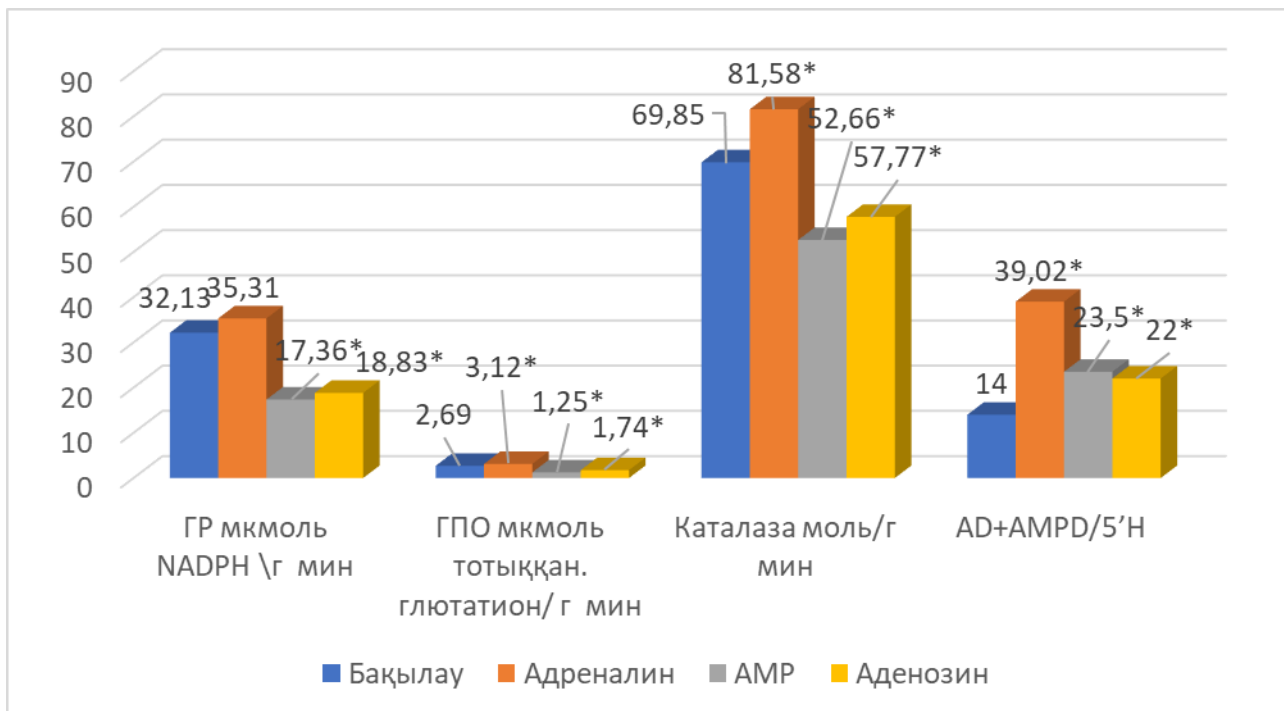
Кесте 10 - Адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің жүректе антиоксидантты жүйе және пулинді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігі көрсеткіштерін бақылау тобымен салыстырғанда орташа мәнін апостериорлы зерттеу

ГР мкмоль NADPH\г мин							
Зерттеу топтары	N	Me	Квартиль аралық интервал		Манна-Уитни өлшемі		
			Q1	Q3	U	Z	P
Адреналин	15	35,31	33,92	36,75	54	-0.45	0.34
Бақылау	20	32,13	30,35	33,91			
АМР	15	17,36	16.33	18.39	38	-1.57	0.05
Бақылау	20	32,13	30,35	33,91			
Аденозин	15	18,83	16.98	20,68	35	-1.45	0.05
Бақылау	20	32,13	30,35	33,91			
ГПО мкмоль тотыққан. глутатион/ г мин							
Адреналин	15	3,12	2,91	3,33	28	-1.37	0.05
Бақылау	20	2,69	2,39	2,99			
АМР	15	1,25	1,20	1,30	31	-1.58	0.05
Бақылау	20	2,69	2,39	2,99			
Аденозин	15	1,74	1,49	1,99	33	-1.89	0.05
Бақылау	20	2,69	2,39	2,99			
Каталаза моль/г мин							
Адреналин	15	81,58	78,50	84,66	27	-2.58	0.01
Бақылау	20	69,85	67,57	72,13			
АМР	15	52,66	50,47	54,85	36	-1.98	0.05
Бақылау	20	69,85	67,57	72,13			
Аденозин	15	57,77	54,37	61,17	38	-1.46	0.05
Бақылау	20	69,85	67,57	72,13			
МДА нмоль/г							
Адреналин	15	0,05	0,04	0,06	56	-0,93	0,35
Бақылау	20	0,04	0,03	0,05			
АМР	15	0,01	0,00	0,02	39	-1.67	0.05
Бақылау	20	0,04	0,03	0,05			
Аденозин	15	0,01	0,00	0,02	40	-1.55	0.05
Бақылау	20	0,04	0,03	0,05			
ДК менш.бірл./г							
Адреналин	15	0,02	0,01	0,03	64	-0.46	0.342
Бақылау	20	0,02	0,01	0,03			
АМР	15	0,01	0,00	0,02	48	-1.40	0.159
Бақылау	20	0,02	0,01	0,03			
Аденозин	15	0,01	0,00	0,02	47	-1.42	0.162
Бақылау	20	0,02	0,01	0,03			
АД мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	0,26	0,24	0,28	29	-1.74	0.05
Бақылау	20	0,19	0,18	0,20			
АМР	15	0,26	0,23	0,29	31	-1.68	0.05
Бақылау	20	0,19	0,18	0,20			

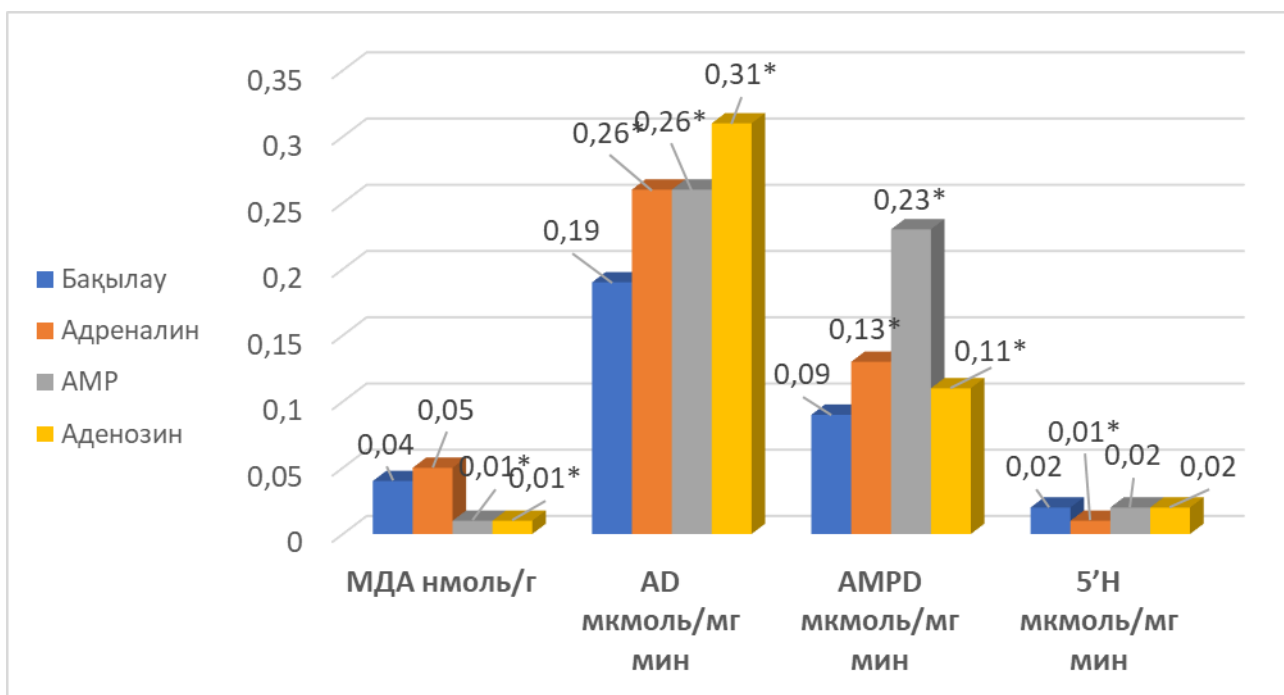
Аденозин	15	0,31	0,28	0,34	35	-1.84	0.05
Бақылау	20	0,19	0,18	0,20			
АМРДмкмоль/мг мин							
Адреналин	15	0,13	0,12	0,14	37	-1.58	0.05
Бақылау	20	0,09	0,08	0,10			
АМР	15	0,13	0,12	0,14	25	-1.19	0.05
Бақылау	20	0,09	0,08	0,10			
Аденозин	15	0,13	0,12	0,14	32	-1.42	0.05
Бақылау	20	0,09	0,08	0,10			
5'Н мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	0,01	0,00	0,01	27	-2.08	0.05
Бақылау	20	0,02	0,01	0,03			
АМР	15	0,02	0,01	0,03	61	-0.36	0.62
Бақылау	20	0,02	0,01	0,03			
Аденозин	15	0,02	0,00	0,01	65	-0,23	0,51
Бақылау	20	0,02	0,01	0,03			
AD+АМРД/5'Н							
Адреналин	15	39,02	38,81	39,23	25	-2.68	0.01
Бақылау	20	14,0	13,85	14,15			
АМР	15	23,50	23,35	23,65	38	-1.28	0.05
Бақылау	20	14,0	13,85	14,15			
Аденозин	15	22,0	21,88	22,12	36	-1.45	0.05
Бақылау	20	14,0	13,85	14,15			

Аденозин және АМР метаболиттерінің зәр қышқылына дейін катаболизмінің ксантиоксидазды реакциясында оттегінің токсикалық формалары пайда болатыны белгілі, олар липидтердің пероксидті тотығу процестеріне ықпал етеді.

Бұл, антиоксидазды қорғау ферменттері – глутатионпероксидаза және каталаза ферменттерінің белсендірілуіне әкеледі, олар адреналинді жүрекке енгізген кезде анықталады.



Сурет 9 - Адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің жүректе антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігіне әсері



Сурет 10 - Адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің жүректе антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігіне әсері

Аденозинмонофосфатты және аденозинді енгізу жүректе біртекті өзгерістер тудырады: ГР (p=0,05), ГПО (p=0,05), каталаза (p=0,01) белсенділігі

төмендейді, МДА ($p=0,05$) деңгейі азаяды, АД және АМРD белсенділігі жоғарылайды ($p=0,05$). Адреналинді енгізумен салыстырғанда, АД+АМРD/5'Н ферменттерінің ($p=0,05$) белсенділік қатынасы артады.

Олай болса, көрсетілген дозалардағы АМР және аденозин жүректе белгілі-бір мөлшерде пероксидация процесін азайтады және соған адекватты түрде антиоксидантты қорғау ферменттерінің белсенділігі төмендейді.

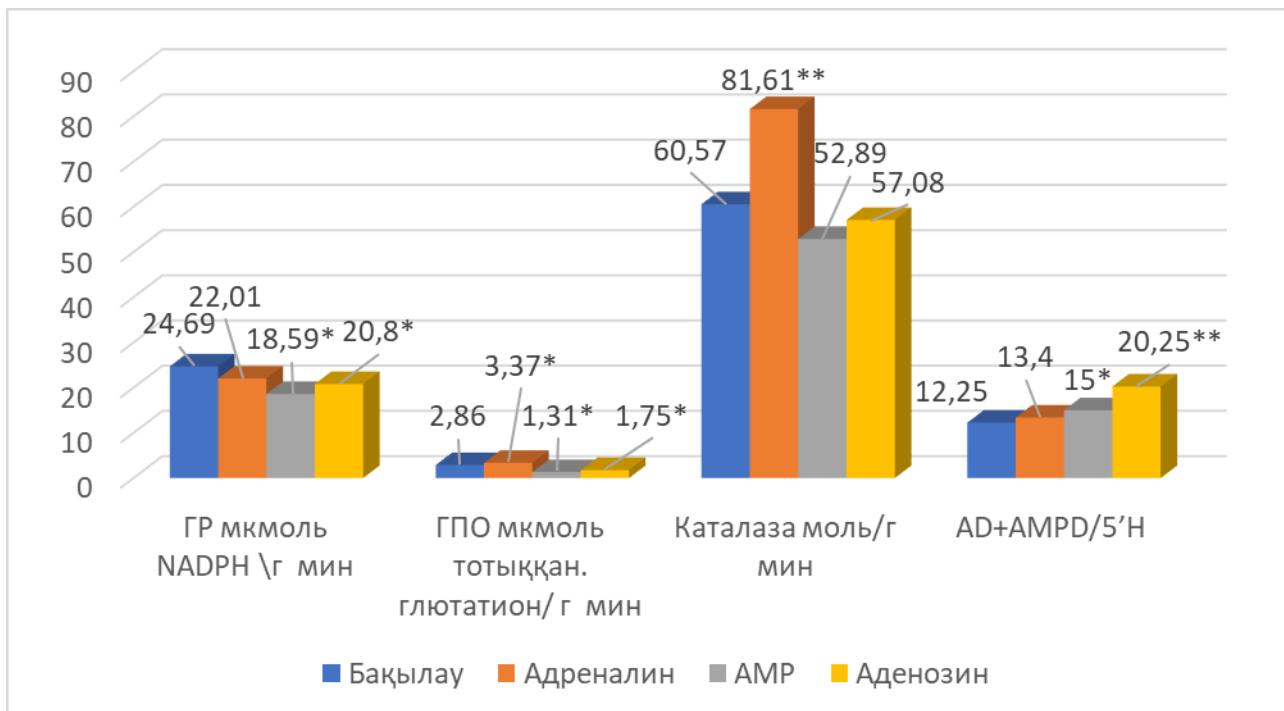
Адреналиннің, АМФ және аденозиннің әсерінен егеуқұйрықтардың бауырындағы антиоксидантты жүйе және пулинді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігін зерттеу жүргізілді. Бауырындағы антиоксидантты жүйе және пулинді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігінің көрсеткіштері тұрақсыз шама болып табылады. Негізінен белгілердің таралуында қалыптыдан айырмашық болды, соның салдарынан орташа мәндерді есептеу кезінде медиа және квантиль аралық интервал пайдаланылды. Краскел-Уолисснің критерийі топтардың арасындағы бауырдағы антиоксидантты жүйе және пулинді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігінің салыстырмалы көрсеткішінде айырмашылықтардың болуы туралы гипотезаны қабылдауға немесе қабылдамауға шешім қабылдау үшін қолданылды. Бұл критерий 4 топ арасында (адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің және бақылау) статистикалық мәнді айырмашылықтарды анықтауда қолданылды (кесте 11).

Кесте 11 - Адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің бауырда антиоксидантты жүйе және пулинді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігіне әсері

Көрсеткіштер	Топтар	n	Me	Квантиль аралық интервал		Краскела-Уоллис өлшемі			
				Q1	Q3	Рангтар	χ^2	Ст. св.	P
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ГР мкмоль NADPH /г мин	Бақылау	20	24,69	22,58	23,51	22,33	36,15	4	0,050
	Адреналин	15	22,01	21,05	23,87	35,50			
	АМР	15	18,59	16,97	20,12	26,02			
	Аденозин	15	20,80	19,87	21,55	28,03			
ГПО мкмоль тотыққан. глутатион/ г мин	Бақылау	20	2,86	2,46	3,25	38,12	51,32	4	0,051
	Адреналин	15	3,37	3,02	3,89	28,51			
	АМР	15	1,31	1,18	1,57	29,63			
	Аденозин	15	1,75	1,49	2,01	35,91			
Каталаза моль/г мин	Бақылау	20	60,57	53,45	66,87	29,27	53,11	4	0,054
	Адреналин	15	81,61	76,18	87,21	28,19			
	АМР	15	52,89	49,58	56,09	37,58			
	Аденозин	15	57,08	54,14	58,74	35,52			
МДА нмоль/г	Бақылау	20	0,04	0,04	0,04	45,58	37,28	4	0,051
	Адреналин	15	0,05	0,04	0,06	38,67			
	АМР	15	0,01	0,00	0,02	42,25			
	Аденозин	15	0,01	0,00	0,02	37,98			

ДК менш.бірл./г	Бақылау	20	0,02	0,02	0,02	6,58	6,59	4	0,132
	Адреналин	15	0,03	0,02	0,04	5,25			
	АМР	15	0,01	0,00	0,02	6,84			
	Аденозин	15	0,01	0,00	0,02	9,28			
AD мкмоль/мг мин	Бақылау	20	0,29	0,08	0,41	35,86	39,18	4	0,050
	Адреналин	15	0,40	0,38	0,43	66,42			
	АМР	15	0,46	0,43	0,50	54,34			
	Аденозин	15	0,47	0,41	0,52	27,41			
AMPD мкмоль/мг мин	Бақылау	20	0,20	0,18	0,22	42,21	36,02	4	0,052
	Адреналин	15	0,27	0,25	0,29	41,87			
	АМР	15	0,29	0,27	0,31	35,65			
	Аденозин	15	0,24	0,23	0,25	38,45			
5'Н мкмоль/мг мин	Бақылау	20	0,04	0,04	0,04	5,84	5,28	4	0,158
	Адреналин	15	0,05	0,04	0,06	8,25			
	АМР	15	0,05	0,04	0,06	6,35			
	Аденозин	15	0,04	0,04	0,04	9,25			
AD+AMPD/5' Н	Бақылау	20	12,25	11,28	13,05	45,87	58,25	4	0,018
	Адреналин	15	13,4	12,54	13,98	53,14			
	АМР	15	15,0	14,67	15,78	22,45			
	Аденозин	15	20,25	18,97	21,58	24,58			

Зерттеу нәтижесі бойынша топтар арасында статистикалық мәнді айырмашылықтар бауырдағы антиоксидантты жүйе мен пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігінің барлық көрсеткіштері бойынша анықталды (тек, 5'Н және ДК көрсеткіштерінен басқа). Бұл статистикалық мәнді айырмашылықтар нақты бақылау тобымен салыстырғанда қай топта (адреналинді, АМР және аденозинді енгізу) болғанын анықтау үшін топтар арасында апостериорлы салыстыру жүргізілді. Топтар арасында орташа мәнді апостериорлы салыстыру үшін Манна – Уитни параметрлік емес критерийі қолданылды, онда ортаншы мән ретінде медиана (Me) пайдаланылды (кесте 12).



Сурет 11 - Адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің бауырда антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігіне әсері

Адреналинді енгізу бауырда (кесте 12) ГПО, каталаза белсендірілуін, пуриндер алмасуы ферменттері – AD және АМРD ферменттерінің белсендірілуін тудырады. Бұл мәліметтер жануарлардың бауырында тотығушы стресс жағдайына жуық ығысулар өтетінін дәлелдейді. Жануарларға АМР және аденозин енгізу бауырда ГР, ГПО белсенділігінің және МДА деңгейінің төмендеуіне, AD және АМРD белсенділігінің жоғарылауына әкеледі, AD+АМРD/5'H ферменттері белсенділігінің қатынасы артады.

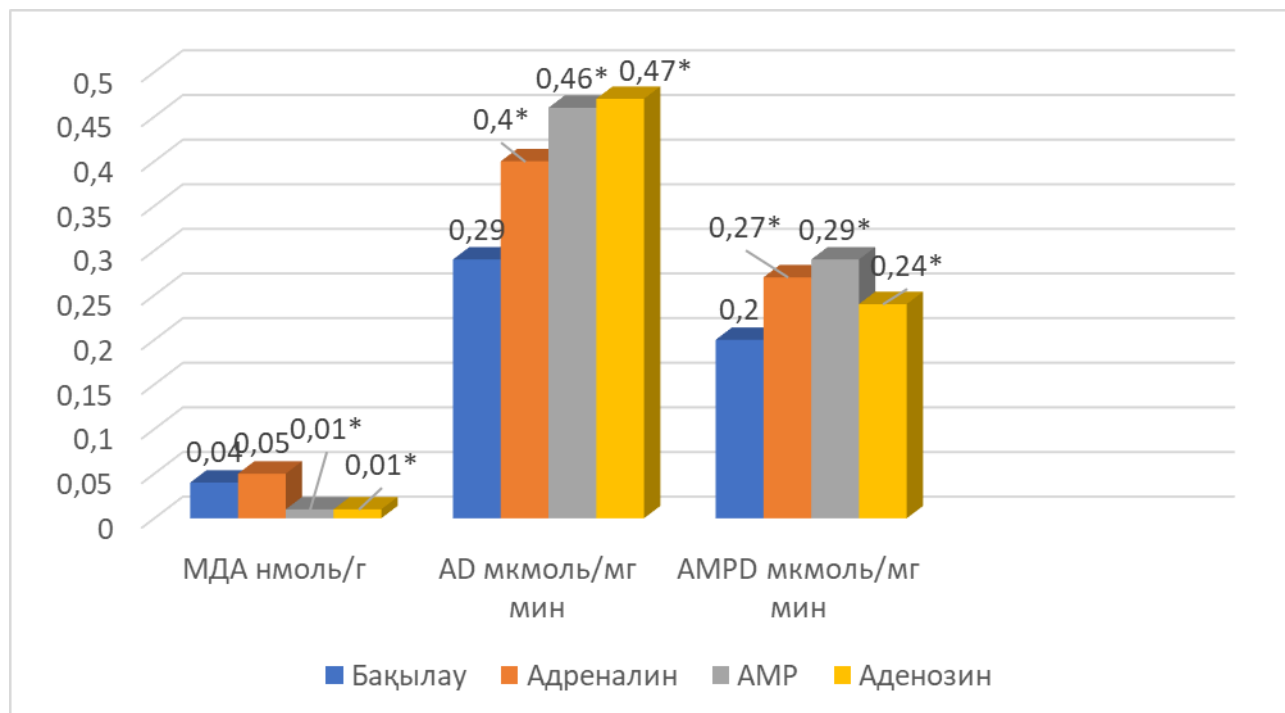
Олай болса, бауырда АМР және аденозин пероксидация процесін төмендетеді (МДА азаяды) және соған адекватты түрде антиоксидантты қорғау ферменттерінің белсенділігін (ГР, ГПО) төмендетеді.

Кесте 12 - Адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің бауырда антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігі көрсеткіштерін бақылау тобымен салыстырғанда орташа мәнін апостериорлы зерттеу

ГР мкмоль NADPH \г мин							
Зерттеу топтары	N	Me	Квартиль аралық интервал		Манна-Уитни өлшемі		
			Q1	Q3	U	Z	P
1	2	3	4	5	6	7	8
Адреналин	15	22,01	21,05	23,87	65	-0.45	0.34
Бақылау	20	24,69	22,58	23,51			
АМР	15	18,59	16,97	20,12	38	-1.65	0.05
Бақылау	20	24,69	22,58	23,51			

Аденозин	15	20,80	19,87	21,55	39	-1.45	0.05
Бақылау	20	24,69	22,58	23,51			
ГПО мкмоль тотыққан. глутатион/ г мин							
Адреналин	15	3,37	3,02	3,89	27	-1.45	0.05
Бақылау	20	2,86	2,46	3,25			
АМР	15	1,31	1,18	1,57	31	-1.47	0.05
Бақылау	20	2,86	2,46	3,25			
Аденозин	15	1,75	1,49	2,01	38	-1.77	0.05
Бақылау	20	2,86	2,46	3,25			
Каталаза моль/г мин							
Адреналин	15	81,61	76,18	87,21	26	-2.67	0.01
Бақылау	20	60,57	53,45	66,87			
АМР	15	52,89	49,58	56,09	48	-1.42	0.125
Бақылау	20	60,57	53,45	66,87			
Аденозин	15	57,08	54,14	58,74	47	-1.45	0.187
Бақылау	20	60,57	53,45	66,87			
МДА нмоль/г							
Адреналин	15	0,05	0,04	0,06	59	-0,85	0,27
Бақылау	20	0,04	0,04	0,04			
АМР	15	0,01	0,00	0,02	39	-1.57	0.05
Бақылау	20	0,04	0,04	0,04			
Аденозин	15	0,01	0,00	0,02	38	-1.65	0.05
Бақылау	20	0,04	0,04	0,04			
ДК менш.бірл./г							
Адреналин	15	0,03	0,02	0,04	61	-0.38	0.252
Бақылау	20	0,02	0,02	0,02			
АМР	15	0,01	0,00	0,02	58	-1.52	0.169
Бақылау	20	0,02	0,02	0,02			
Аденозин	15	0,01	0,00	0,02	57	-1.56	0.128
Бақылау	20	0,02	0,02	0,02			
АД мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	0,40	0,38	0,43	28	-1.76	0.05
Бақылау	20	0,29	0,08	0,41			
АМР	15	0,46	0,43	0,50	30	-1.55	0.05
Бақылау	20	0,29	0,08	0,41			
Аденозин	15	0,47	0,41	0,52	32	-1.73	0.05
Бақылау	20	0,29	0,08	0,41			
АМРД мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	0,27	0,25	0,29	35	-1.47	0.05
Бақылау	20	0,20	0,18	0,22			
АМР	15	0,29	0,27	0,31	29	-1.29	0.05
Бақылау	20	0,20	0,18	0,22			
Аденозин	15	0,24	0,23	0,25	31	-1.31	0.05
Бақылау	20	0,20	0,18	0,22			
5'Н мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	0,05	0,04	0,06	58	-0.54	0.35
Бақылау	20	0,04	0,04	0,04			
АМР	15	0,05	0,04	0,06	61	-0.37	0.32
Бақылау	20	0,04	0,04	0,04			

Аденозин	15	0,04	0,04	0,04	65	-0,35	0,31
Бақылау	20	0,04	0,04	0,04			
AD+AMPD/5'H							
Адреналин	15	13,4	12,54	13,98	54	-0,57	0,25
Бақылау	20	12,25	11,28	13,05			
АМР	15	15,0	14,67	15,78	39	-1.58	0.05
Бақылау	20	12,25	11,28	13,05			
Аденозин	15	20,25	18,97	21,58	23	-2.72	0.01
Бақылау	20	12,25	11,28	13,05			



Сурет 12 - Адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің бауырда антиоксидантты жүйе және пулинді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігіне әсері

Жүргізілген зерттеулер көрсеткендей, адреналинді 4 мг/кг дозасында зерттеуге дейін 60 минут бұрын енгізу арқылы жасалған симпатикалық гиперактивация кезінде лейкоциттердің ($p=0,05$), лимфоциттердің ($p=0,05$) жалпы саны артады, CD8+ лимфоциттердің ($p=0,05$), РТМЛ ($p=0,05$) және НСТ саны ($p=0,05$) төмендейді, ДК (диенді конъюгаттардың) деңгейі ($p=0,05$) жоғарылайды. Аденозиндезаминаза (AD) белсенділігінің жоғарылауы есебінен «В» коэффициенті (AD/AMPD белсенділіктерінің қатынасы) ($p=0,05$) артады, бұл иммунитеттің Т- және В-бөліктерінің функционалды өзара байланысын дәлелдейді. Аталған мәліметтер ағзада антиоксидантты қорғаныс жүйесінің пулинді нуклеотидтер метаболизмі ферменттерімен және иммунды статуспен функционалды өзара байланысының орын алатыны туралы қағиданы дәлелдейді.

Жануарларға АМР және аденозинді енгізген кезде лейкоциттердің ($p=0,05$), лимфоциттердің ($p=0,05$), CD3+ лимфоциттердің ($p=0,05$), CD4+

лимфоциттердің ($p=0,05$) жалпы саны жоғарылайды, МДА ($p=0,05$), РТМЛ деңгейі ($p=0,05$) және CD8+ лимфоциттердің саны ($p=0,05$) төмендейді, сонымен қатар иммунитеттің Т- және В-бөліктерінің функционалды өзара байланысының күшеюі орын алады.

Адреналинді енгізу жүректе және бауырда ГПО ($p=0,05$), каталаза ($p=0,01$), пуриндер метаболизмі АД және АМРD ферменттерінің белсенділігін тудырады ($p=0,01$). Аденозин және АМР метаболиттерінің зәр қышқылына дейін катаболизмінің ксантинооксидазды реакциясында оттегінің токсикалық формалары пайда болатыны белгілі, олар липидтердің асқын тотығу процесіне ықпал етеді. Бұл, әдетте, адреналинді енгізу кезінде жүректе және бауырда, біз анықтағандай, антиоксидантты қорғаныстың ГПО және каталаза ферменттерінің белсендірілуін тудырады [130].

Тотықтырушы стресс дегеніміз – биологиялық жүйеде оксиданттардың жоғарылауы жағына қарай оксиданттар мен антиоксиданттардың арасындағы дисбаланс жағдайы екендігін ескерер болсақ, адреналинді енгізгеннен кейін жануарлардың жүрегі мен бауырында тотықтырушы стресске жуық жағдай дамиды деп есептеуге болады.

Бауырда АМР және аденозин деңгейі ГР ($p=0,05$), ГПО ($p=0,05$) белсенділігін төмендетеді, МДА түзілу процесін ($p=0,05$) азайтады, АД және АМРD ($p=0,01$) белсенділігін жоғарылатады. Қорытындысында, аденозин және АМФ енгізген кезде жүректе және бауырда пероксидация процесі төмендейді және осыған адекватты түрде антиоксидантты қорғаныс жүйесі ферменттерінің белсенділігі де төмендейді [131].

Алынған мәліметтер симпатикалық гиперактивация әсерлерінің, аденозин және АМФ-ң иммунды статуска, антиоксидантты қорғаныс жүйесіне және пуринді нуклеотидтер метаболизмі ферменттеріне әсерлерінің ерекшеліктерін көрсетеді:

1. Адреналинді енгізу арқылы жасалған симпатикалық гиперактивация кезінде және АМФ пен аденозинді енгізу кезінде пуринді нуклеотидтер метаболизмі ферменттерінің белсендірілуі және иммунитеттің Т- және В-бөліктерінің функционалды өзара байланысының күшеюі орын алады.

2. Сау жануарларға АМР және аденозинді енгізу, адреналинмен салыстырғанда, стрессорлы реакция тудырмайды. Жүректе және бауырда АМР және аденозин әсерлері антиоксидантты қорғаныс жүйесін сақтауға және тотықтырушы гомеостаз жүйесінің тепе-теңдігін қамтамасыз етуге бағытталған.

3.2 Гиперадреналинемия кезінде АМФ және аденозинді қосынды енгізудің метаболитикалық әсерлері

Ғылыми жұмыстың жетінші сериясында егеуқұйрықтарға АМФ және аденозин 0,1 мг дозада (қосынды доза 1 мг) енгізіліп, 10 күн және тәжірибенің соңғы күні зерттеуге дейін 60 минут бұрын 4 мг/кг дозасында адреналин ішперде ішіне енгізіліп ең алдымен оның иммунды статуска әсері анықталды .

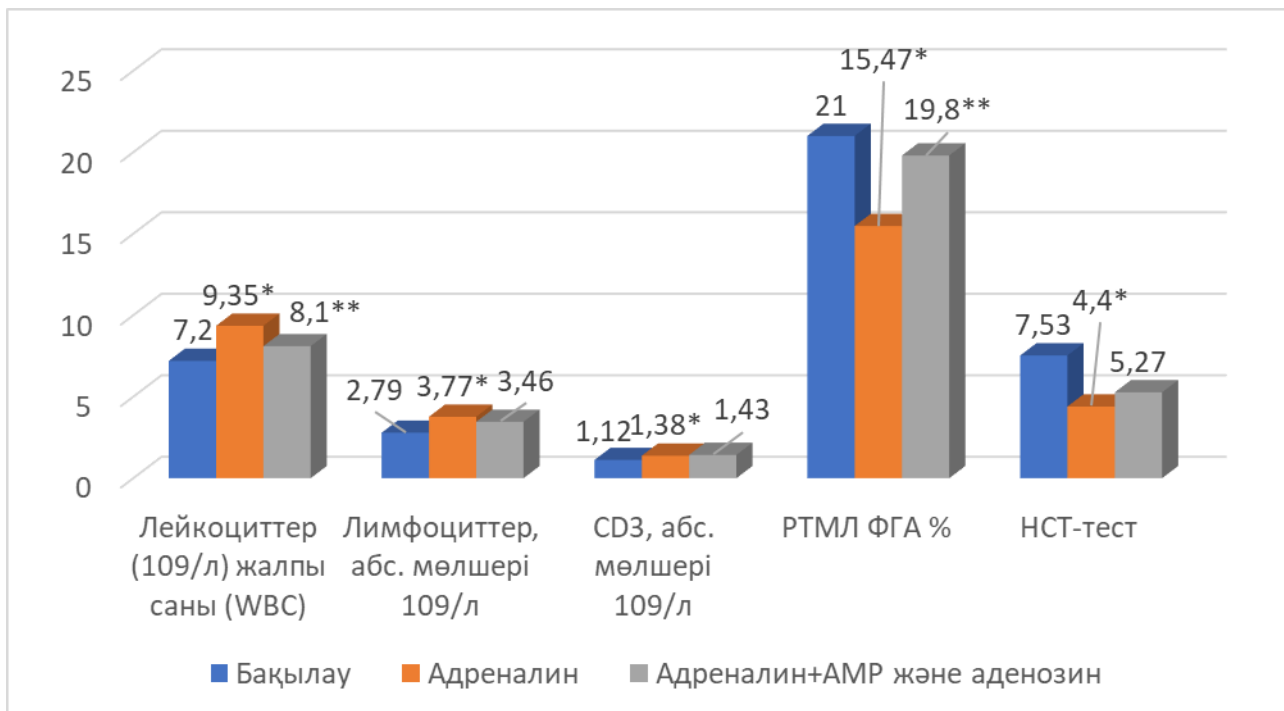
Егеуқұйрықтардың иммунды статус көрсеткіштерінің сандық мәліметтерінің қалыпты таралуын ескере отырып, салыстырмалы талдау ANOVA дисперсиялық талдауын қолданумен жүргізілді. Бұл талдау нәтижесі бақылау, адреналин, Адреналин+АМР және аденозин енгізудің иммунды статус деңгейінің негізгі көрсеткіштер бойынша топтар арасында статистикалық мәнді айырмашылық бар екендігін көрсетті (кесте 13). Негізінен бұл айырмашылықтар егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы лейкоциттер, лимфоциттер, CD3, CD8, РТМЛ ФГА %, НСТ-тест деңгейі бойынша анықталды. ANOVA мәліметтері 13 кестеде көрсетілген.

Кесте 13 – ANOVA зерттеу топтарында, яғни адреналинді, АМР және аденозинді қосынды енгізудің бақылау тобымен салыстырғанда иммунды статусқа әсері

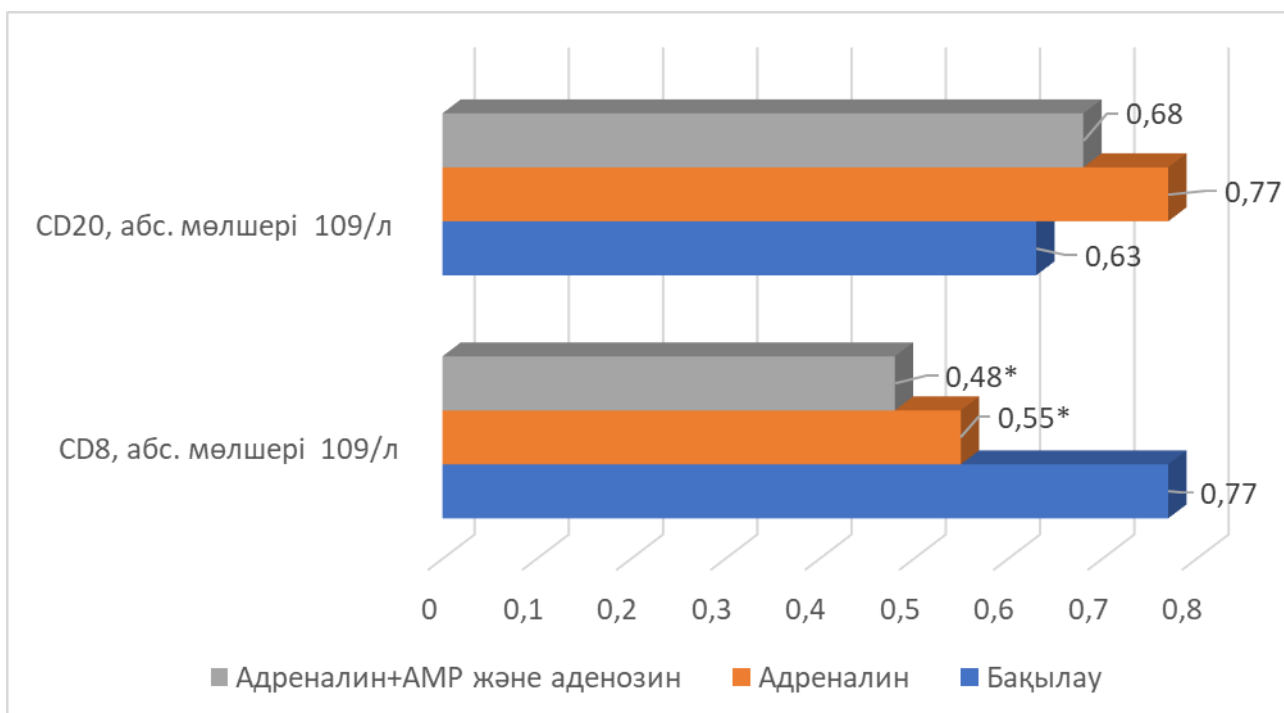
Көрсеткіштер	Топтар	M	SD	95% CA	Дисперсияның біртектілік критериясы	
					F	P
1	2	3	4	5	6	7
Лейкоциттер (10 ⁹ /л) жалпы саны (WBC)	Бақылау	7,20	0,48	6,90-7,55	21,4	0,05
	Адреналин	9,35	0,62	8,95-9,75		
	Адреналин+ АМР және аденозин	8,10	0,45	7,66-8,56		
Лимфоциттер % (LYM)	Бақылау	41,40	2,39	39,21-43,63	4,1	0,13
	Адреналин	40,93	3,02	38,03-43,82		
	Адреналин+ АМР және аденозин	42,87	1,44	40,82-44,28		
Лимфоциттер, абс. мөлшері 10 ⁹ /л	Бақылау	2,79	0,46	2.49-3.09	22.6	0.05
	Адреналин	3,77	0,14	3.65-3.89		
	Адреналин+ АМР және аденозин	3,46	0,20	3.26-3.66		
CD3, %	Бақылау	38.47	1.67	37.14-39.80	1.02	0.04
	Адреналин	36.73	1.94	35.28-38.18		
	Адреналин+ АМР және аденозин	41,33	1.72	37.52-44.15		
CD3, абс. мөлшері 10 ⁹ /л	Бақылау	1,12	0,12	0.99-0.15	31.3	0.05
	Адреналин	1,38	0,10	1.24-1.45		
	Адреналин+ АМР және аденозин	1,43	0,09	1.40-1.53		
CD4, %	Бақылау	22.47	3.04	19.58-25.87	3.28	0.12
	Адреналин	20.07	1.32	19.24-21.05		
	Адреналин+АМР және аденозин	22,73	1.37	21.41-24.07		
CD4, абс. мөлшері 10 ⁹ /л	Бақылау	0.66	0.07	0.61-0.72	12.21	0.27
	Адреналин	0.76	0.05	0.73-0.80		
	Адреналин+ АМР және аденозин	0.83	0.08	0.75-0.91		
CD8, %	Бақылау	14.53	2.54	12,23-16,88	1.45	0.25
	Адреналин	15.47	1.92	14,02-16,98		
	Адреналин+	13,93	1.45	11,38-15,53		

	АМР және аденозин					
CD8, абс. мөлшері 10 ⁹ /л	Бақылау	0,77	0,40	0,47-1,07	35,5	0,05
	Адреналин	0,55	0,08	0,47-0,63		
	Адреналин+ АМР және аденозин	0,48	0,05	0,43-0,53		
CD20, %	Бақылау	21,0	2,09	18,91-22,96	1,82	0,18
	Адреналин	20,53	1,87	18,75-22,14		
	Адреналин+ АМР және аденозин	19,80	1,51	18,29-21,29		
CD20, абс. мөлшері 10 ⁹ /л	Бақылау	0,63	0,13	0,55-0,72	2,16	0,09
	Адреналин	0,77	0,08	0,69-0,82		
	Адреналин+ АМР және аденозин	0,68	0,05	0,63-0,72		
PTMЛ ФГА %	Бақылау	21,0	2,01	19,25-23,0	45,2	0,03
	Адреналин	15,47	1,87	13,85-17,51		
	Адреналин+АМР және аденозин	19,80	1,46	18,34-21,26		
HCT-тест	Бақылау	7,53	1,08	6,46-8,47	14,1	0,05
	Адреналин	4,40	1,62	2,78-6,02		
	Адреналин+ АМР және аденозин	5,27	1,20	4,07-6,47		

Зерттеу барысында анықталған статистикалық мәнді айырмашылықтардың бақылау тобымен салыстырғанда нақты қай зерттеу тобында болғанын анықтау үшін топтар арасында апостериорлы салыстыру жүргізілді. Топтар арасында апостериорлы салыстыру жүргізу үшін t Даннеттің (2-жақты) критерийі қолданылды (кесте 14).



Сурет 13 - Зерттеу топтарында, яғни адреналинді, АМР және аденозинді қосынды енгізудің бақылау тобымен салыстырғанда иммунды статусқа әсері



Сурет 15 - Зерттеу топтарында, яғни адреналинді, АМР және аденозинді қосынды енгізудің бақылау тобымен салыстырғанда иммунды статусқа әсері

Кесте 14 - Тәжірибелік топтарда адреналинді, АМР және аденозинді қосынды енгізудің бақылау тобымен салыстырғанда иммунды статус көрсеткіштерінің орташа мәнін апостериорлы салыстыру

Лейкоциттер (10 ⁹ /л) жалпы саны(WBC)				
Критерий	Топтар(I)	Салыстыру жүргізілетін топтар(J)	P	95% ДИ

				Төменгі шекара	Жоғарғы шекара
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,05	-2,28	-1,22
		Адреналин+АМР және аденозин	0,01	-1,55	-0,58
Лимфоциттер %, (LYM)					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,13	1,25	0,35
		Адреналин+АМР және аденозин	0,15	0,98	0,23
Лимфоциттер, абс. мөлшері 10⁹/л					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,05	-0,43	-0,13
		Адреналин+АМР және аденозин	0,25	1,58	-0,26
CD3, %					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,07	-1,25	-0,28
		Адреналин+АМР және аденозин	0,01	-0,89	0,74
CD3, абс. мөлшері 10⁹/л					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,05	-1,10	-0,22
		Адреналин+АМР және аденозин	0,09	1,25	0,26
CD4, %					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,12	-0,57	2,15
		Адреналин+АМР және аденозин	0,13	-0,42	1,97
CD4, абс. мөлшері 10⁹/л					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,06	1,23	-0,28
		Адреналин+АМР және аденозин	0,23	1,15	-0,75
CD8, %					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,28	1,87	0,57
		Адреналин+АМР және аденозин	0,27	1,64	0,45
CD8, абс. мөлшері 10⁹/л					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,05	-1,27	-0,66
		Адреналин+АМР және аденозин	0,05	-1,25	-0,48
CD20, %					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,18	1,22	0,34
		Адреналин+АМР және аденозин	0,18	1,45	0,87
CD20, абс. мөлшері 10⁹/л					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,08	-0,15	0,22
		Адреналин+АМР және аденозин	0,09	-0,26	0,21
PTMЛ ФГА %					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,05	-0,17	-0,26
		Адреналин+АМР және аденозин	0,01	-0,31	-0,26
НСТ-тест					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,05	-0,63	-0,26
		Адреналин+АМР және аденозин	0,09	-0,15	0,22
*. Орташа мәннің айырмашылығы 0,05 деңгейінде мәнді.					
а. Даннеттың t-критеріі бақылау тобын басқа топтармен салыстырады					

Жануарларға күніне 100 мкг-нан қосынды доза 1000 мкг дейін 10 күн бойы АМР + аденозин кешенін енгізу адреналин фонында лейкоциттердің (p=0,01), CD8+ лимфоциттердің жалпы санын төмендетеді (p=0,05), CD3 лимфоциттерді (p=0,01) және PTMЛ (p=0,01) жоғарылатады (кесте 14).

Сонымен қатар, егеуқұйрықтардың қан сары суында пулинді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің қосынды әрекетінің әсері зерттелді. Қан сарысуындағы метаболиттер алмасуының көрсеткіштері тұрақсыз шама болып табылады. Негізінен белгілердің таралуында қалыптыдан айырмашық болды, соның салдарынан орташа мәндерді есептеу кезінде медиа және кватиль аралық интервал пайдаланылды. Краскел-Уолисстің критерийі қан сары суында пулинді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің қосынды әрекетінің салыстырмалы көрсеткішінде айырмашылықтардың болуы туралы гипотезаны қабылдауға немесе қабылдамауға шешім қабылдау үшін қолданылды. Бұл критерий 3 топ арасында статистикалық мәнді айырмашылықтарды анықтауда қолданылды (кесте 15).

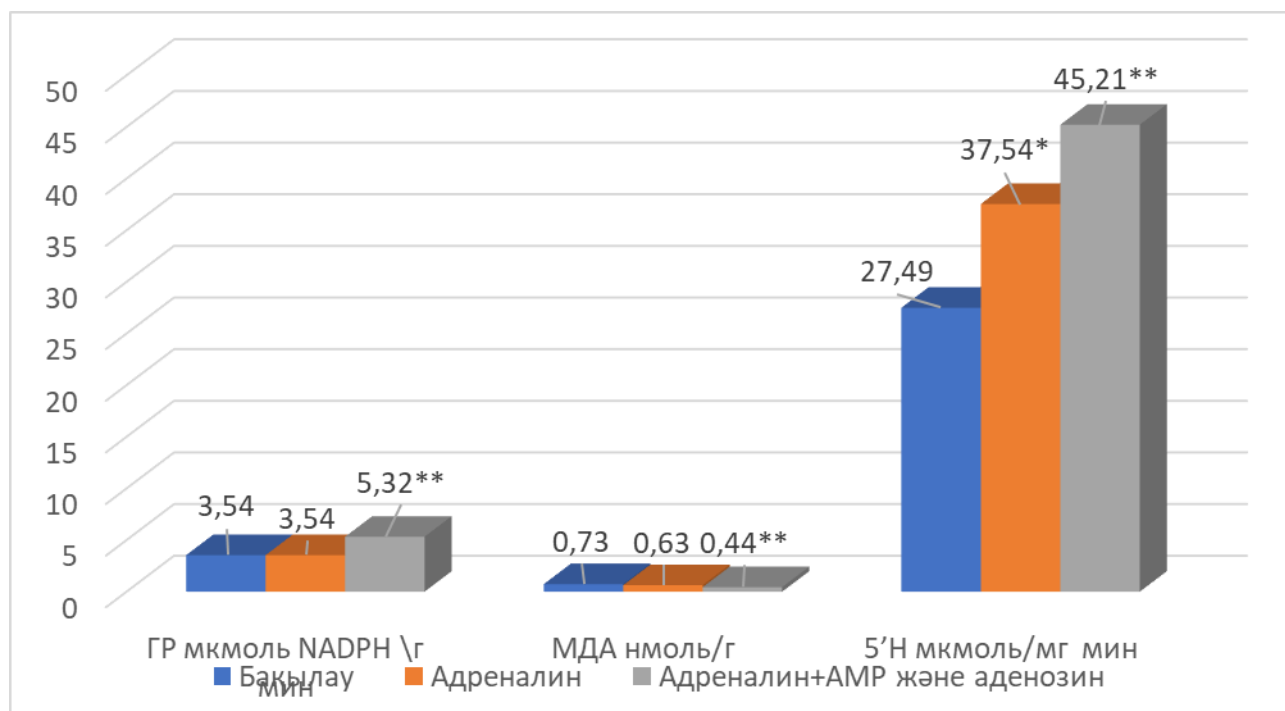
Кесте 15 - Қан сарысуында пулинді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің қосынды әрекетінің әсері

Көрсеткіште р	Топтар	Ме	Кватиль аралық интервал		Краскел-Уоллис өлшемі			
			Q1	Q3	Ранг ар	χ^2	Ст. св.	P
1	2	4	5	6	7	8	9	10
ГР мкмоль NADPH \г мин	Бақылау	3,54	2,92	4,12	20,13	36,17	4	0,05
	Адреналин	3,54	3,21	3,92	37,50			
	Адреналин+АМР және аденозин	5,32	4,93	5,74	16,50			
ГПО мкмоль тотыққан. глютатион/г мин	Бақылау	469,7	438,45	500,12	27,14	59,22	4	0,05
	Адреналин	570,09	554,78	586,24	36,47			
	Адреналин+АМР және аденозин	247,67	224,98	271,52	37,58			
Каталаза моль/г мин	Бақылау	81,62	77,58	85,69	38,27	52,18	4	0,03
	Адреналин	80,01	77,05	82,67	28,18			
	Адреналин+АМР және аденозин	58,87	52,37	65,81	32,27			
МДА нмоль/г	Бақылау	0,73	0,62	0,84	36,32	47,27	4	0,05
	Адреналин	0,63	0,58	0,68	38,58			
	Адреналин+АМР және аденозин	0,44	0,39	0,49	43,91			
ДК менш.бірл./г	Бақылау	1,18	0,92	1,42	18,27	17,28	4	0,06
	Адреналин	1,60	1,48	1,78	19,19			
	Адреналин+АМР және аденозин	1,73	1,58	1,95	21,28			
AD мкмоль/мг мин	Бақылау	532,6	511,2	558,7	25,87	46,12	4	0,04
	Адреналин	1309,0	1148,2	1459,2	86,45			
	Адреналин+АМР және аденозин	1765,3	1728,5	1806,2	45,23			
AMPD	Бақылау	419,83	375,23	471,28	31,98			

мкмоль/мг мин	Адреналин	558,29	508,34	609,57	56,81	36,02	4	0,03
	Адреналин+АМР және аденозин	644,49	614,26	675,01	48,28			
5'Н мкмоль/мг мин	Бақылау	27,49	26,05	28,97	35,66	25,28	4	0,04
	Адреналин	37,54	34,48	41,08	43,25			
	Адреналин+АМР және аденозин	45,21	43,15	47,07	34,18			
А коэффициенті (5'Н /АМФД)	Бақылау	0,06	0,04	0,08	5,91	8,17	4	0,17
	Адреналин	0,07	0,02	0,12	9,78			
	Адреналин+АМР және аденозин	0,07	0,05	0,09	10,22			
В коэффициенті (AD/ AMPD)	Бақылау	1,26	0,98	1,53	6,45	5,28	4	0,28
	Адреналин	2,34	1,91	2,74	5,22			
	Адреналин+АМР және аденозин	2,73	2,41	3,05	6,74			

Зерттеу нәтижесі бойынша топтар арасында статистикалық мәнді айырмашылықтар қан сары суында пуринді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігінің бірнеше көрсеткіштері бойынша анықталды. Бұл статистикалық мәнді айырмашылықтар нақты бақылау тобымен салыстырғанда қай топта (адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің қосынды әрекеті) болғанын анықтау үшін топтар арасында апостериорлы салыстыру жүргізілді. Топтар арасында орташа мәнді апостериорлы салыстыру үшін Манна – Уитни параметрлік емес критерийі қолданылды, онда ортаншы мән ретінде медиана (Me) пайдаланылды (кесте 16).

Жануарларға күніне 100 мкг-нан қосынды доза 1000 мкг дейін 10 күн бойы АМР + аденозин кешенін енгізу адреналин фонында пуриндер метаболизмінің AD ($p=0,01$), AMPD ($p=0,01$), 5'Н ферменттері ($p=0,01$) белсенділігінің деңгейін жоғарылатады, ГПО ($p=0,05$), каталаза ($p=0,01$) белсенділігін және МДА деңгейін төмендетеді ($p=0,01$), қан сары суында ГР ($p=0,01$) белсенділігін арттырады (кесте 17).



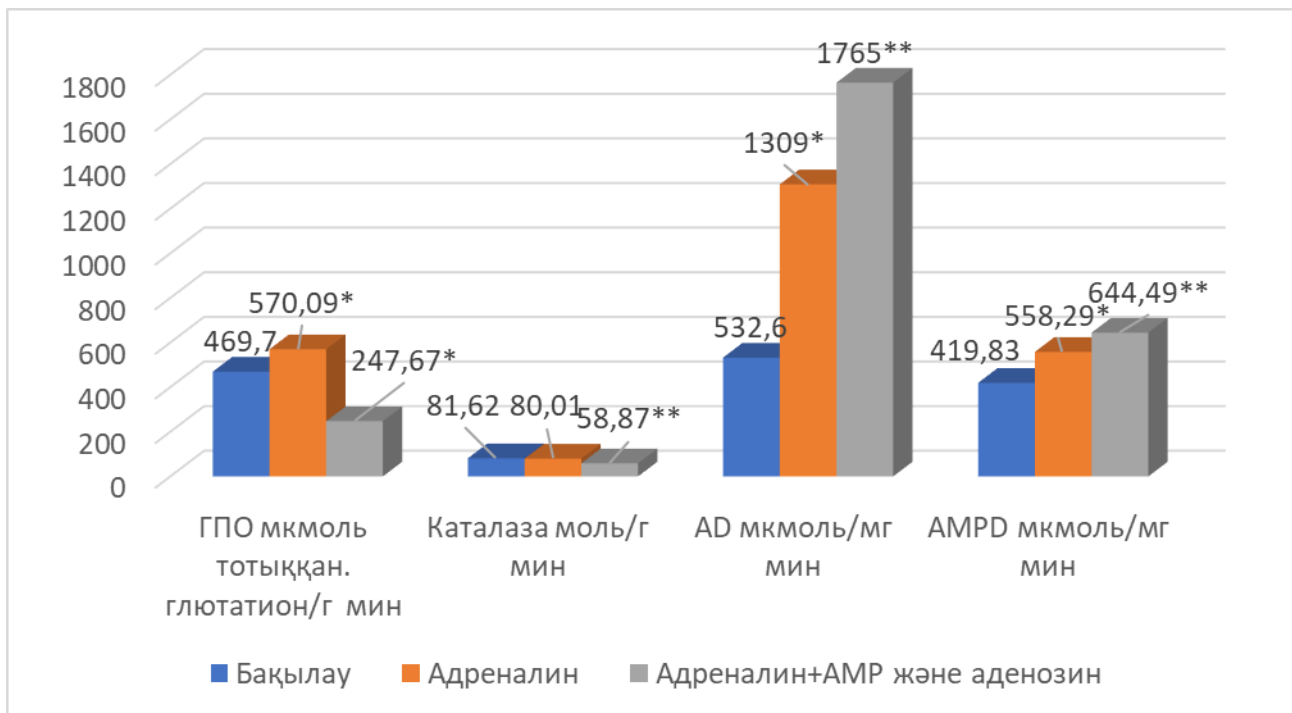
Сурет 16 - Қан сары суында пуринді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің қосынды әрекетінің әсері

Олай болса, қан сары суында жануарларға адреналинді енгізу кезінде АМР және аденозинді енгізудің қосынды әрекеті пероксидация процестерінің төмендеуіне әкеледі және осыған адекватты түрде ГПО және каталаза белсенділігінің деңгейі және ГР (глутатионның деңгейін қалпына келтіруші фермент) белсендірілуі төмендейді.

Кесте 16 - Қан сары суында пуринді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің қосынды әрекеті көрсеткіштерінің бақылау тобымен салыстырғанда орташа мәнін апостериорлы зерттеу

ГР мкмоль NADPH \г мин							
Зерттеу топтары	N	Me	Квартиль аралық интервал		Манна-Уитни өлшемі		
			Q1	Q3	U	Z	P
Адреналин	15	3,54	3,21	3,92	56	-0.32	0.15
Бақылау	20	3,54	2,92	4,12			
Адреналин+АМР және аденозин	15	5,32	4,93	5,74	28	-1.23	0.01
Бақылау	20	3,54	2,92	4,12			
ГПО мкмоль тотыққан. глутатион/ г мин							
Адреналин	15	570,09	554,78	586,24	31	-1.19	0.05
Бақылау	20	469,7	438,45	500,12			
Адреналин+АМР және аденозин	15	247,67	224,98	271,52	33	-1.28	0.05
Бақылау	20	469,7	438,45	500,12			

Каталаза моль/г мин							
Адреналин	15	80,01	77,05	82,67	37	-0.19	0,14
Бақылау	20	81,62	77,58	85,69			
Адреналин+АМР және аденозин	15	58,87	52,37	65,81	26	-2.34	0.01
Бақылау	20	81,62	77,58	85,69			
МДА нмоль/г							
Адреналин	15	0,63	0,58	0,68	64	-0,87	0,15
Бақылау	20	0,73	0,62	0,84			
Адреналин+АМР және аденозин	15	0,44	0,39	0,49	28	-2.57	0.01
Бақылау	20	0,73	0,62	0,84			
ДК менш.бірл./г							
Адреналин	15	1,60	1,48	1,78	37	-1.43	0.05
Бақылау	20	1,18	0,92	1,42			
Адреналин+АМР және аденозин	15	1,73	1,58	1,95	63	-0.40	0.19
Бақылау	20	1,18	0,92	1,42			
АД мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	1309,0	1148,2	1459,2	27	-1.64	0.05
Бақылау	20	532,6	511,2	558,7			
Адреналин+АМР және аденозин	15	1765,3	1728,5	1806,2	19	-2.81	0.01
Бақылау	20	532,6	511,2	558,7			
АМРД мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	558,29	508,34	609,57	38	-1.75	0.05
Бақылау	20	419,83	375,23	471,28			
Адреналин+АМР және аденозин	15	644,49	614,26	675,01	24	-2.39	0.01
Бақылау	20	419,83	375,23	471,28			
5'Н мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	37,54	34,48	41,08	28	-2.01	0.05
Бақылау	20	27,49	26,05	28,97			
Адреналин+АМР және аденозин	15	45,21	43,15	47,07	21	-2.66	0.01
Бақылау	20	27,49	26,05	28,97			
А коэффициенті (5'Н /АМФД)							
Адреналин	15	0,07	0,02	0,12	65	-0.15	0.26
Бақылау	20	0,06	0,04	0,08			
Адреналин+АМР және аденозин	15	0,07	0,05	0,09	68	-0.27	0.25
Бақылау	20	0,06	0,04	0,08			
В коэффициенті (АД/ АМРД)							
Адреналин	15	2,34	1,91	2,74	28	-2.01	0,05
Бақылау	20	1,26	0,98	1,53			
Адреналин+АМР және аденозин	15	2,73	2,41	3,05	72	-1,08	0,24
Бақылау	20	1,26	0,98	1,53			



Сурет 17 - Қан сары суында пуринді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің қосынды әрекетінің әсері

Осыған дейін біз анықтағандай [11, с.94], адреналинді енгізу жүректе AD ($p=0,05$), AMPD ($p=0,05$), каталазаның белсендірілуімен ($p=0,01$), МДА деңгейінің ($p=0,05$) жоғарылауымен, 5'Н белсенділігінің төмендеуімен ($p=0,05$) және аденозин мен АМФ дезаминденуінің күшеюі жағына қарай AD+AMPD/5'Н ферменттерінің белсенділіктерінің қатынасы жоғарылауымен ($p=0,05$) қатар жүреді.

Келесі серияларда жүректе пуринді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің қосынды әрекетінің әсері зерттелді (кесте 17).

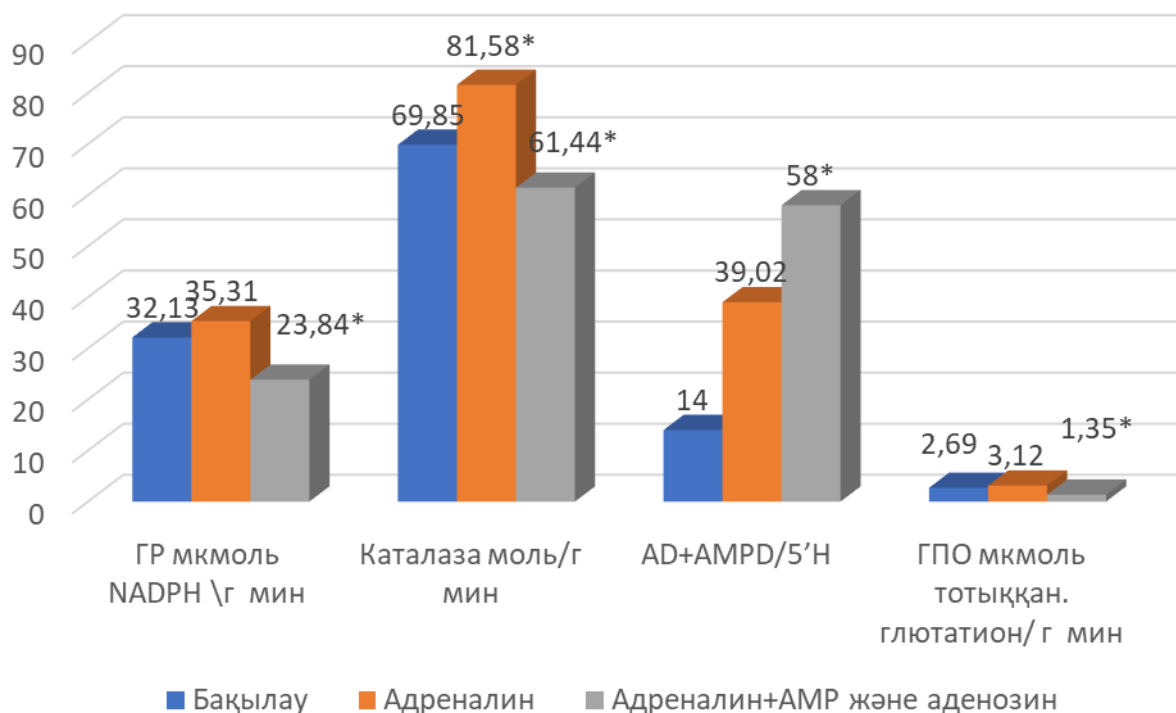
Жүректегі антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігінің көрсеткіштері тұрақсыз шама болып табылады. Негізінен белгілердің таралуында қалыптыдан айырмашық болды, соның салдарынан орташа мәндерді есептеу кезінде медиа және кватиль аралық интервал пайдаланылды. Краскел-Уолиссстің критерийі топтардың арасындағы жүректегі антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігінің салыстырмалы көрсеткішінде айырмашылықтардың болуы туралы гипотезаны қабылдауға немесе қабылдамауға шешім қабылдау үшін қолданылды. Бұл критерий 3 топ арасында (адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің қосынды әрекетінің әсері және бақылау тобы) статистикалық мәнді айырмашылықтарды анықтауда қолданылды (кесте 17).

Кесте 17 - Жүректе пуринді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің қосынды әрекетінің әсері

Көрсеткіште р	Топтар	Ме	Квартиль аралық интервал		Краскела-Уоллис өлшемі			
			Q1	Q3	Рангтар	χ^2	Ст. св.	P
1	2	4	5	6	7	8	9	10
ГР мкмоль NADPH \г мин	Бақылау	32,13	30,35	33,91	14,13	27,26	4	0,050
	Адреналин	35,31	33,92	36,75	17,50			
	Адреналин+АМР және аденозин	23,84	22,14	25,54	46,80			
ГПО мкмоль тотыққан. глутатион/ г мин	Бақылау	2,69	2,39	2,99	28,50	47,58	4	0,050
	Адреналин	3,12	2,91	3,33	39,51			
	Адреналин+АМР және аденозин	1,35	1,27	1,43	26,66			
Каталаза моль/г мин	Бақылау	69,85	67,57	72,13	42,17	45,69	4	0,054
	Адреналин	81,58	78,50	84,66	18,00			
	Адреналин+АМР және аденозин	61,44	52,78	70,13	28,17			
МДА нмоль/г	Бақылау	0,04	0,03	0,05	35,12	39,58	4	0,051
	Адреналин	0,05	0,04	0,06	28,02			
	Адреналин+АМР және аденозин	0,01	0,01	0,01	44,28			
ДК менш.бірл./г	Бақылау	0,02	0,01	0,03	7,25	25,53	4	0,058
	Адреналин	0,02	0,01	0,03	5,89			
	Адреналин+АМР және аденозин	0,01	0,01	0,01	37,14			
AD мкмоль/мг мин	Бақылау	0,19	0,18	0,20	25,87	35,25	4	0,050
	Адреналин	0,26	0,24	0,28	86,45			
	Адреналин+АМР және аденозин	0,40	0,39	0,41	45,23			
AMPD мкмоль/мг мин	Бақылау	0,09	0,08	0,10	32,21	36,02	4	0,052
	Адреналин	0,13	0,12	0,14	51,87			
	Адреналин+АМР және аденозин	0,18	0,17	0,19	45,65			
5'Н мкмоль/мг мин	Бақылау	0,02	0,01	0,03	5,75	7,83	4	0,258
	Адреналин	0,01	0,00	0,01	7,24			
	Адреналин+АМР және аденозин	0,01	0,01	0,01	9,72			
AD+AMPD/ 5'Н	Бақылау	14,0	13,85	14,15	37,01	45,68	4	0,051
	Адреналин	39,02	38,81	39,23	46,58			
	Адреналин+АМР және аденозин	58,00	57,98	58,01	39,25			

Статистикалық зерттеулер бойынша жүректе пулинді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің қосынды әрекетінің әсері бар топтар арасында статистикалық мәнді айырмашылықтардың бар екендігін көрсетті. Бұл статистикалық мәнді айырмашылықтар нақты бақылау тобымен салыстырғанда қай топта (адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің қосынды әрекетінің әсері) болғанын анықтау үшін топтар арасында апостериорлы салыстыру жүргізілді. Топтар арасында орташа мәнді апостериорлы салыстыру үшін Манна – Уитни параметрлік емес критерийі қолданылды, онда ортаншы мән ретінде медиана (Me) пайдаланылды (кесте 18).

Адреналин фонында жануарларға АМР және аденозинді енгізу жүректе АД ($p=0,05$) және АМРD ($p=0,05$) белсендірілуіне әкеледі, МДА ($p=0,05$) мен ДК ($p=0,05$) санының төмендеуін тудырады және осыған адекватты түрде ГР ($p=0,05$), ГПО ($p=0,05$) және каталаза ($p=0,05$) мөлшері төмендейді, бұл осы мүшеде пероксидация процестерінің төмендеуін дәлелдейді. Осымен бір мезетте аденозин және АМР катаболизмінің күшеюі жағына қарай АД+АМРD/5'Н белсенділіктерінің қатынасы да жоғарылайды ($p=0,05$) (кесте 18).

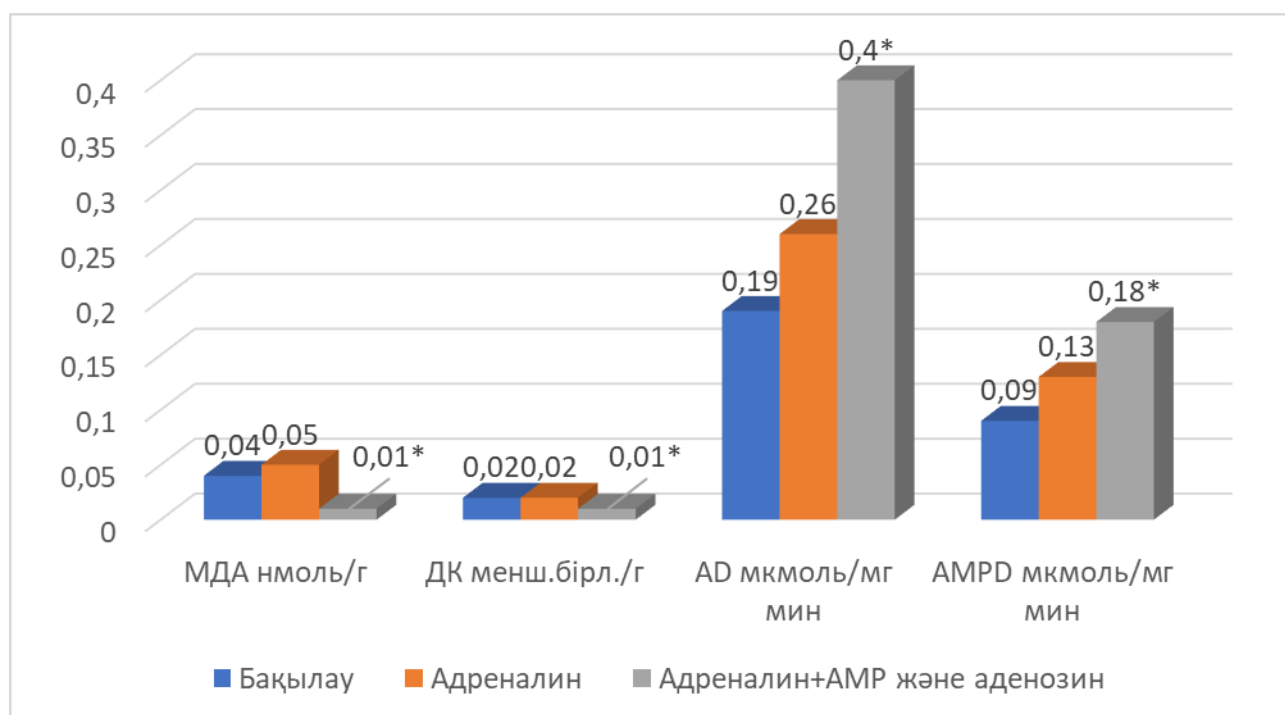


Сурет 18 – Жүректе адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің қосынды әрекетінің жүректе антиоксидантты жүйе және пулинді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігі көрсеткіштерін бақылау тобымен салыстырғанда орташа мәнін апостериорлы зерттеу

Кесте 18 – Жүректе адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің қосынды әрекетінің жүректе антиоксидантты жүйе және пулинді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігі көрсеткіштерін бақылау тобымен салыстырғанда орташа мәнін апостериорлы зерттеу

ГР мкмоль NADPH/г мин							
Зерттеу топтары	N	Me	Квартиль аралық интервал		Манна-Уитни өлшемі		
			Q1	Q3	U	Z	P
Адреналин	15	35,31	33,92	36,75	54	-0.45	0.34
Бақылау	20	32,13	30,35	33,91			
Адреналин+АМР және аденозин	20	23,84	22,14	25,54	27	-1.62	0.05
Бақылау	20	32,13	30,35	33,91			
ГПО мкмоль тотыққан. глутатион/ г мин							
Адреналин	15	3,12	2,91	3,33	48	-0.72	0,12
Бақылау	20	2,69	2,39	2,99			
Адреналин+АМР және аденозин	20	1,35	1,27	1,43	29	-1.82	0.05
Бақылау	20	2,69	2,39	2,99			
Каталаза моль/г мин							
Адреналин	15	81,58	78,50	84,66	24	-1.58	0,05
Бақылау	20	69,85	67,57	72,13			
Адреналин+АМР және аденозин	20	61,44	52,78	70,13	31	-1.82	0.05
Бақылау	20	69,85	67,57	72,13			
МДА нмоль/г							
Адреналин	15	0,05	0,04	0,06	56	-0,93	0,35
Бақылау	20	0,04	0,03	0,05			
Адреналин+АМР және аденозин	15	0,01	0,01	0,01	32	-1.77	0.05
Бақылау	20	0,04	0,03	0,05			
ДК менш.бірл./г							
Адреналин	15	0,02	0,01	0,03	64	-0.46	0.34
Бақылау	20	0,02	0,01	0,03			
Адреналин+АМР және аденозин	15	0,01	0,01	0,01	29	-1.87	0.05
Бақылау	20	0,02	0,01	0,03			
АД мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	0,26	0,24	0,28	48	-1.01	0.15
Бақылау	20	0,19	0,18	0,20			
Адреналин+АМР және аденозин	20	0,40	0,39	0,41	31	-1.68	0.05
Бақылау	20	0,19	0,18	0,20			
АМРD мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	0,13	0,12	0,14	17	-0,95	0,28
Бақылау	20	0,09	0,08	0,10			
Адреналин+АМР және аденозин	15	0,18	0,17	0,19	36	-1.37	0.05
Бақылау	20	0,09	0,08	0,10			

5'Н мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	0,01	0,00	0,01	38	-1.07	0,12
Бақылау	20	0,02	0,01	0,03			
Адреналин+АМР және аденозин	15	0,01	0,01	0,01	58	-0.36	0.47
Бақылау	20	0,02	0,01	0,03			
AD+AMPD/5'Н							
Адреналин	15	39,02	38,81	39,23	55	-0.98	0.24
Бақылау	20	14,0	13,85	14,15			
Адреналин+АМР және аденозин	15	58,00	57,98	58,01	28	-1.82	0.05
Бақылау	20	14,0	13,85	14,15			



Сурет 19 – Жүректе адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің қосынды әрекетінің жүректе антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігі көрсеткіштерін бақылау тобымен салыстырғанда орташа мәнін апостериорлы зерттеу

Бұл мәліметтердің барлығы жүректе адреналинді енгізу кезінде, жануарларға АМР және аденозинді көрсетілген дозаларда қосынды енгізу кезінде пероксидация процестерінің төмендеуін дәлелдейді және осыған адекватты түрде антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігі де төмендейді.

Адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің қосынды әсерінен егеуқұйрықтардың бауырындағы антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігін зерттеу жүргізілді. Бауырындағы антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігінің көрсеткіштері тұрақсыз шама болып табылады.

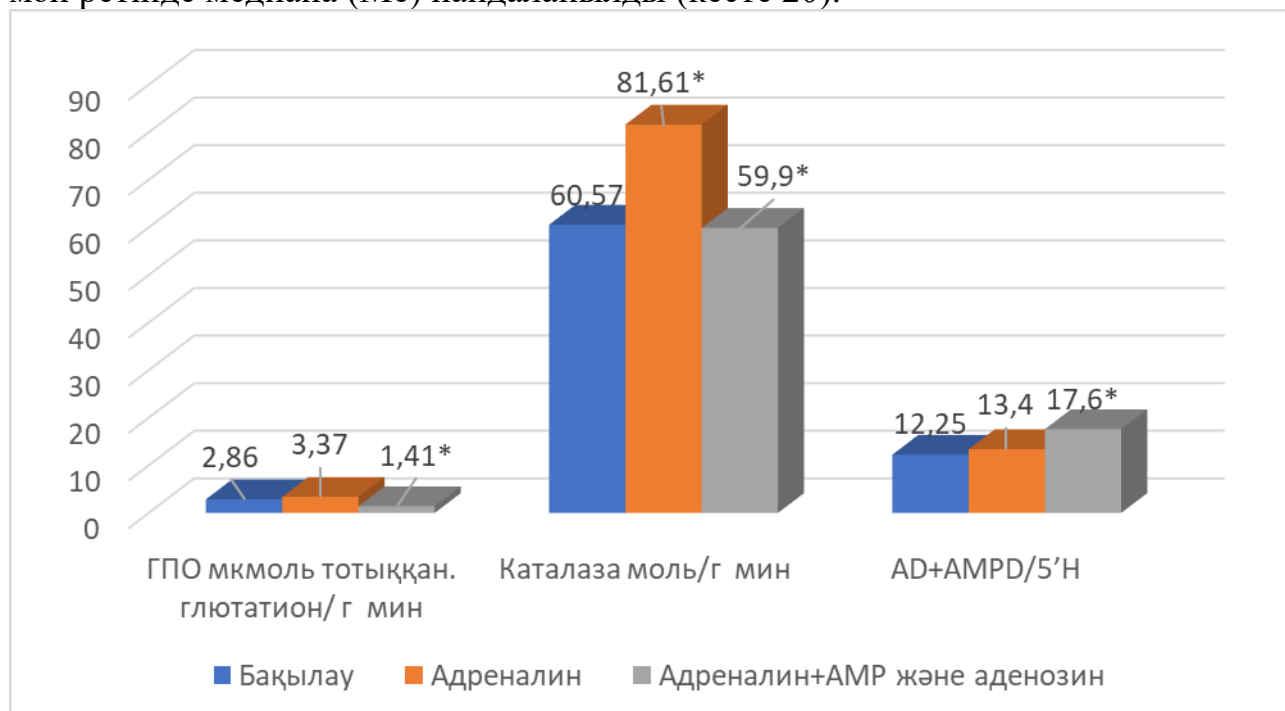
Негізінен белгілердің таралуында қалыптыдан айырмашық болды, соның салдарынан орташа мәндерді есептеу кезінде медиа және квантиль аралық интервал пайдаланылды. Краскел-Уолиссстің критерийі топтардың арасындағы бауырдағы антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігінің салыстырмалы көрсеткішінде айырмашылықтардың болуы туралы гипотезаны қабылдауға немесе қабылдамауға шешім қабылдау үшін қолданылды. Бұл критерий 3 топ арасында (адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің қосынды әсері және бақылау тобы) статистикалық мәнді айырмашылықтарды анықтауда қолданылды (кесте 19).

Кесте 19 - Адреналинді, АМР және аденозинді қосарлана енгізудің бауырда антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігіне әсері

Көрсеткіште р	Топтар	Me	Квантиль аралық интервал		Краскела-Уоллис өлшемі			
			Q1	Q3	Рангтар	χ^2	Ст. св.	P
1	2	4	5	6	7	8	9	10
ГР мкмоль NADPH /г мин	Бақылау	24,69	22,58	23,51	22,33	36,15	4	0,251
	Адреналин	22,01	21,05	23,87	15,50			
	Адреналин+АМР және аденозин	22,07	20,17	23,90	6,02			
ГПО мкмоль тотыққан. глутатион/ г мин	Бақылау	2,86	2,46	3,25	38,12	42,87	4	0,051
	Адреналин	3,37	3,02	3,89	28,51			
	Адреналин+АМР және аденозин	1,41	1,26	1,58	32,31			
Каталаза моль/г мин	Бақылау	60,57	53,45	66,87	29,27	42,91	4	0,050
	Адреналин	81,61	76,18	87,21	28,19			
	Адреналин+АМР және аденозин	59,90	53,13	66,67	27,81			
МДА нмоль/г	Бақылау	0,04	0,04	0,04	45,58	43,57	4	0,051
	Адреналин	0,05	0,04	0,06	38,67			
	Адреналин+АМР және аденозин	0,01	0,01	0,01	9,71			
ДК менш.бірл./г	Бақылау	0,02	0,02	0,02	6,58	37,19	4	0,057
	Адреналин	0,03	0,02	0,04	25,58			
	Адреналин+АМР және аденозин	0,01	0,01	0,01	29,15			
АД мкмоль/мг мин	Бақылау	0,29	0,08	0,41	35,86	42,27	4	0,050
	Адреналин	0,40	0,38	0,43	66,42			
	Адреналин+АМР және аденозин	0,48	0,47	0,50	53,28			
АМРD мкмоль/мг мин	Бақылау	0,20	0,18	0,22	42,21	46,58	4	0,052
	Адреналин	0,27	0,25	0,29	41,87			
	Адреналин+АМР және аденозин	0,31	0,31	0,31	36,18			

5'Н мкмоль/мг мин	Бақылау	0,04	0,04	0,04	5,84	5,28	4	0,052
	Адреналин	0,05	0,04	0,06	8,25			
	Адреналин+АМР және аденозин	0,05	0,05	0,05	7,22			
AD+AMPD/ 5'Н	Бақылау	12,25	11,28	13,05	45,87	38,51	4	0,059
	Адреналин	13,4	12,54	13,98	53,14			
	Адреналин+АМР және аденозин	17,6	15,60	19,6	22,45			

Зерттеу нәтижесі бойынша топтар арасында статистикалық мәнді айырмашылықтар бауырдағы антиоксидантты жүйе мен пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігінің барлық көрсеткіштері бойынша анықталды. Бұл статистикалық мәнді айырмашылықтар нақты бақылау тобымен салыстырғанда қай топта (адреналинді, АМР және аденозинді қосарлана енгізу) болғанын анықтау үшін топтар арасында апостериорлы салыстыру жүргізілді. Топтар арасында орташа мәнді апостериорлы салыстыру үшін Манна – Уитни параметрлік емес критерийі қолданылды, онда ортаншы мән ретінде медиана (Me) пайдаланылды (кесте 20).



Сурет 20 - Адреналинді, АМР және аденозинді қосарлана енгізудің бауырда антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігі көрсеткіштерін бақылау тобымен салыстырғанда орташа мәнін апостериорлы зерттеу

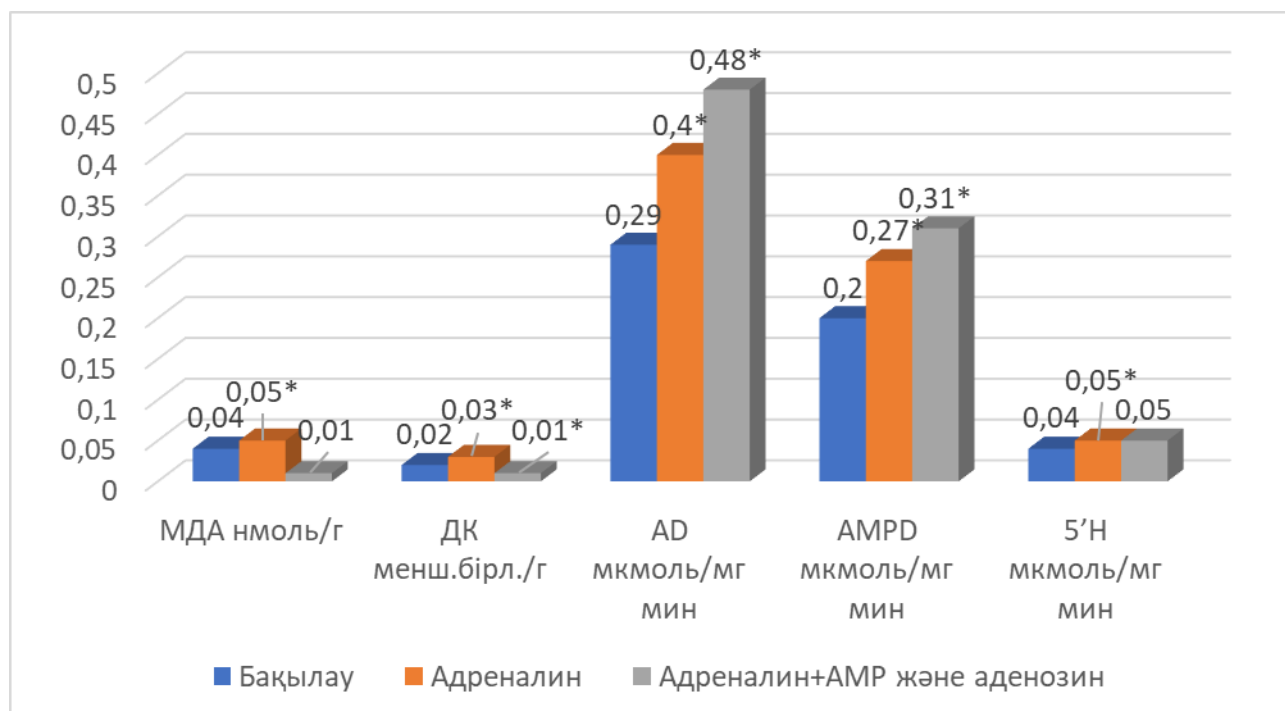
Адреналинді енгізу бауырда (кесте 20) МДА және ДҚ деңгейінің жоғарылауын, каталаза және пуриндер метаболизмі ферменттерінің AD, AMPD және 5'Н белсендірілуін тудырады. Бұл мәліметтер адреналинді енгізу кезінде жануарлардың бауырында тотықтырғыш стресс жағдайына жуық өзгерістердің жүретінін дәлелдейді.

Адреналин фонында жаунарларға аденозинді және АМР енгізу бауырда МДА және ДК деңгейін төмендетеді (кесте 20) және осыған адекватты түрде ГПО және каталаза белсенділігін төмендетеді, AD, AMPD белсенділіктерінің және AD+AMPD/5'Н ферменттерінің белсенділіктерінің қатынасы жоғарылауын тудырады да, сол арқылы адреналинді енгізу арқылы пайда болған тотықтырғыш стресс жағдайын азайтады.

Кесте 20 - Адреналинді, АМР және аденозинді қосарлана енгізудің бауырда антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігі көрсеткіштерін бақылау тобымен салыстырғанда орташа мәнін апостериорлы зерттеу

ГР мкмоль NADPH \г мин							
Зерттеу топтары	N	Me	Квартиль аралық интервал		Манна-Уитни өлшемі		
			Q1	Q3	U	Z	P
1	2	3	4	5	6	7	8
Адреналин	15	22,01	21,05	23,87	65	-0.45	0.34
Бақылау	20	24,69	22,58	23,51			
Адреналин+АМР және аденозин	20	22,07	20,17	9,84	57	-0.52	0.25
Бақылау	20	24,69	22,58	23,51			
ГПО мкмоль тотыққан. глутатион/ г мин							
Адреналин	15	3,37	3,02	3,89	22	-0.45	0.08
Бақылау	20	2,86	2,46	3,25			
Адреналин+АМР және аденозин	20	1,41	1,26	1,58	33	-1.74	0.05
Бақылау	20	2,86	2,46	3,25			
Каталаза моль/г мин							
Адреналин	15	81,61	76,18	87,21	36	-1.67	0.05
Бақылау	20	60,57	53,45	66,87			
Адреналин+АМР және аденозин	20	59,90	53,13	66,67	48	-1.45	0.05
Бақылау	20	60,57	53,45	66,87			
МДА нмоль/г							
Адреналин	15	0,05	0,04	0,06	29	-1,85	0,05
Бақылау	20	0,04	0,04	0,04			
Адреналин+АМР және аденозин	20	0,01	0,01	0,01	55	-0.72	0.18
Бақылау	20	0,04	0,04	0,04			
ДК менш.бірл./г							
Адреналин	15	0,03	0,02	0,04	35	-1.82	0.05
Бақылау	20	0,02	0,02	0,02			
Адреналин+АМР және аденозин	20	0,01	0,01	0,01	38	-1.63	0.05
Бақылау	20	0,02	0,02	0,02			
AD мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	0,40	0,38	0,43	28	-1.76	0.05
Бақылау	20	0,29	0,08	0,41			

Адреналин+АМР және аденозин	20	0,48	0,47	0,50	32	-1.75	0.05
Бақылау	20	0,29	0,08	0,41			
АМРДмкмоль/мг мин							
Адреналин	15	0,27	0,25	0,29	35	-1.47	0.05
Бақылау	20	0,20	0,18	0,22			
Адреналин+АМР және аденозин	20	0,31	0,31	0,31	42	-1.58	0.05
Бақылау	20	0,20	0,18	0,22			
5'Н мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	0,05	0,04	0,06	48	-1.56	0.05
Бақылау	20	0,04	0,04	0,04			
Адреналин+АМР және аденозин	20	0,05	0,05	0,05	63	-0.38	0.15
Бақылау	20	0,04	0,04	0,04			
AD+АМРD/5'Н							
Адреналин	15	13,4	12,54	13,98	54	-0,57	0,25
Бақылау	20	12,25	11,28	13,05			
Адреналин+АМР және аденозин	20	17,6	15,60	19,6	28	-1.88	0.05
Бақылау	20	12,25	11,28	13,05			



Сурет 21 - Адреналинді, АМР және аденозинді қосарлана енгізудің бауырда антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігі көрсеткіштерін бақылау тобымен салыстырғанда орташа мәнін апостериорлы зерттеу

Олай болса, алынған мәліметтер жануарларға адреналинді енгізу фонында аденозин мен АМФ-ң метаболитикалық әсерлерінің кейбір ерекшеліктерін

ашады. Атап айтқанда, жануарларға адреналин фонында 1000 мкг қосынды дозасында АМР және аденозинді енгізу қан сары суында лейкоциттердің ($p=0,05$), CD3+ лимфоциттердің ($p=0,05$) және CD8+ лимфоциттердің ($p=0,05$) жалпы санын төмендетеді, РТМЛ деңгейін ($p=0,05$), пуриндер метаболизмі ферменттерінің AD, AMPD, 5'Н, ГР белсенділіктерін ($p=0,05$) арттырады және ГПО ($p=0,05$), каталаза белсенділігін ($p=0,05$) және МДА деңгейін ($p=0,05$) төмендетеді.

Жоғарыда атап көрсетілген нәтижелер адреналинді енгізген кезде, жануарларға АМР және аденозинді қосынды енгізу қан сары суында пероксидация процесін төмендететінін және осыған адекватты түрде антиоксидантты жүйе ферменттерінің белсенділігі төмендейтінін дәлелдейді. Жүректе адреналинді енгізу AD ($p=0,05$), AMPD ($p=0,05$), каталаза белсендірілуімен ($p=0,05$), МДА деңгейінің жоғарылауымен ($p=0,05$), 5'Н белсенділігінің төмендеуімен ($p=0,05$) және аденозин мен АМФ дезаминденуінің күшеюі жағына қарай AD+AMPD/5'Н ферменттерінің белсенділік қатынастарының жоғарылауымен қатар жүреді ($p=0,05$) [132].

Тотықтырушы стресс дегеніміз биологиялық жүйеде оксиданттардың жоғарылауы жағына қарай оксиданттар мен антиоксиданттардың арасындағы дисбаланс жағдайы екендігін ескерер болсақ, осыған байланысты жануарларға адреналинді енгізу тотықтырушы стресске жуық жағдайды тудырады деп есептеуге болады.

Алынған мәліметтерді талдау гипердреналинемия кезінде жануарларға АМР және аденозинді қосынды енгізудің жүректе пероксидация процестерінің төмендеуіне әкелетіні туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді және осыған адекватты түрде антиоксидантты қорғаныс жүйесі ферменттерінің белсенділігі де төмендейді.

Жануарларға адреналинді енгізу бауырда МДА ($p=0,05$) және ДК деңгейінің жоғарылауын ($p=0,05$), каталаза ($p=0,05$) және пуриндер метаболизмі ферменттерінің AD ($p=0,05$), AMPD ($p=0,05$), 5'Н белсендірілуін ($p=0,05$) тудырады. Бұл мәліметтер жүректегі тәрізді, жануарлардың бауырында да тотықтырғыш стресс жағдайына жуық өзгерістердің жүретінін дәлелдейді. Адреналин фонында аденозин және АМР бауырда МДА ($p=0,05$) және ДК деңгейін төмендетеді ($p=0,05$) және осыған адекватты түрде ГПО ($p=0,05$) мен каталаза белсенділігі де төмендейді ($p=0,05$).

Олай болса, антиоксидантты қорғаныс үшін, әртүрлі табиғаты бар тотықтырғыш стресс кезінде иммунды жүйе қызметі мен пуринді нуклеотидтер метаболизмі қызметін түзету үшін аденозинді және АМФ-ті пайдалануға болады.

3.3 Адреналинді және бета-адренорецепторлардың тежеушісі метапрололды қосынды енгізудің метаболитикалық әсерлері

Адреналинді және бета-адренорецепторлардың тежеушісі метапрололды қосынды енгізудің метаболикалық әсерлерін зерттеу үшін егеуқұйрықтардың бірінші тобына зерттеуге дейін 60 минут бұрын 4 мг/кг дозасында адреналин ішперде ішіне енгізілді, екінші топтағы интактілі жануарларға 2 күн 25мг/кг дозада метопролол per os енгізілді және үшінші топтағы егеуқұйрықтарға 2 күн 25мг/кг дозада метопролол per os енгізіліп, келесі күні зерттеуге дейін 60 минут бұрын 4 мг/кг дозасында адреналин ішперде ішіне енгізілді.

Егеуқұйрықтардың иммунды статус көрсеткіштерінің сандық мәліметтерінің қалыпты таралуын ескере отырып, салыстырмалы талдау ANOVA дисперсиялық талдауын қолданумен жүргізілді. Бұл талдау нәтижесі бақылау, адреналин, метопролол және адреналин+метопролол енгізудің иммунды статус деңгейінің негізгі көрсеткіштер бойынша топтар арасында статистикалық мәнді айырмашылық бар екендігін көрсетті (кесте 21). Негізінен бұл айырмашылықтар егеуқұйрықтардың қан сарысуындағы лейкоциттер, лимфоциттер, CD8, PTMJ ФГА %, НСТ-тест деңгейі бойынша анықталды. ANOVA мәліметтері 21 кестеде көрсетілген.

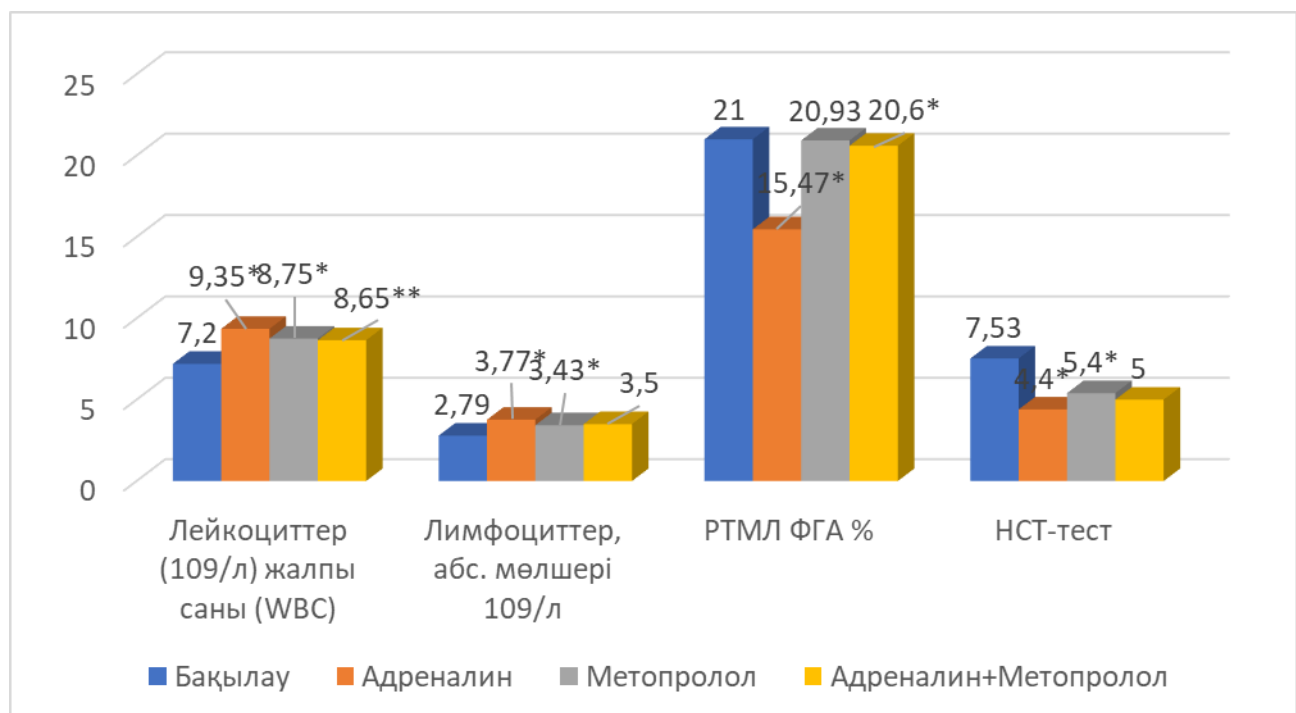
Кесте 21 – ANOVA зерттеу топтарында, яғни адреналин және метапролол енгізген кездегі иммунды статусың жағдайы

Көрсеткіштер	Топтар	M	SD	95% CA	Дисперсияның біртектілік критериясы	
					F	P
1	2	3	4	5	6	7
Лейкоциттер (10 ⁹ /л) жалпы саны (WBC)	Бақылау	7,20	0,48	6,90-7,55	45,1	0,01
	Адреналин	9,35	0,62	8,95-9,75		
	Метопролол	8,75	0,40	8,36-9,15		
	Адреналин+Метопролол	8,65	0,20	8,45-4,85		
Лимфоциттер % (LYM)	Бақылау	41,40	2,39	39,21-43,63	7,8	0,27
	Адреналин	40,93	3,02	38,03-43,82		
	Метопролол	39,33	1,62	37,91-41,08		
	Адреналин+Метопролол	40,40	1,03	38,74-41,48		
Лимфоциттер, абс. мөлшері 10 ⁹ /л	Бақылау	2,79	0,46	2,49-3,09	32,5	0,05
	Адреналин	3,77	0,14	3,65-3,89		
	Метопролол	3,43	0,19	3,28-3,62		
	Адреналин+Метопролол	3,50	0,14	3,38-3,67		
CD3, %	Бақылау	38,47	1,67	37,14-39,80	6,01	0,06
	Адреналин	36,73	1,94	35,28-38,18		
	Метопролол	40,00	1,46	38,56-41,52		
	Адреналин+Метопролол	40,53	1,48	38,91-41,93		
CD3, абс. мөлшері 10 ⁹ /л	Бақылау	1,12	0,12	0,99-0,15	11,4	0,08
	Адреналин	1,38	0,10	1,24-1,45		
	Метопролол	1,37	0,08	1,29-1,44		
	Адреналин+	1,42	0,09	1,31-1,51		

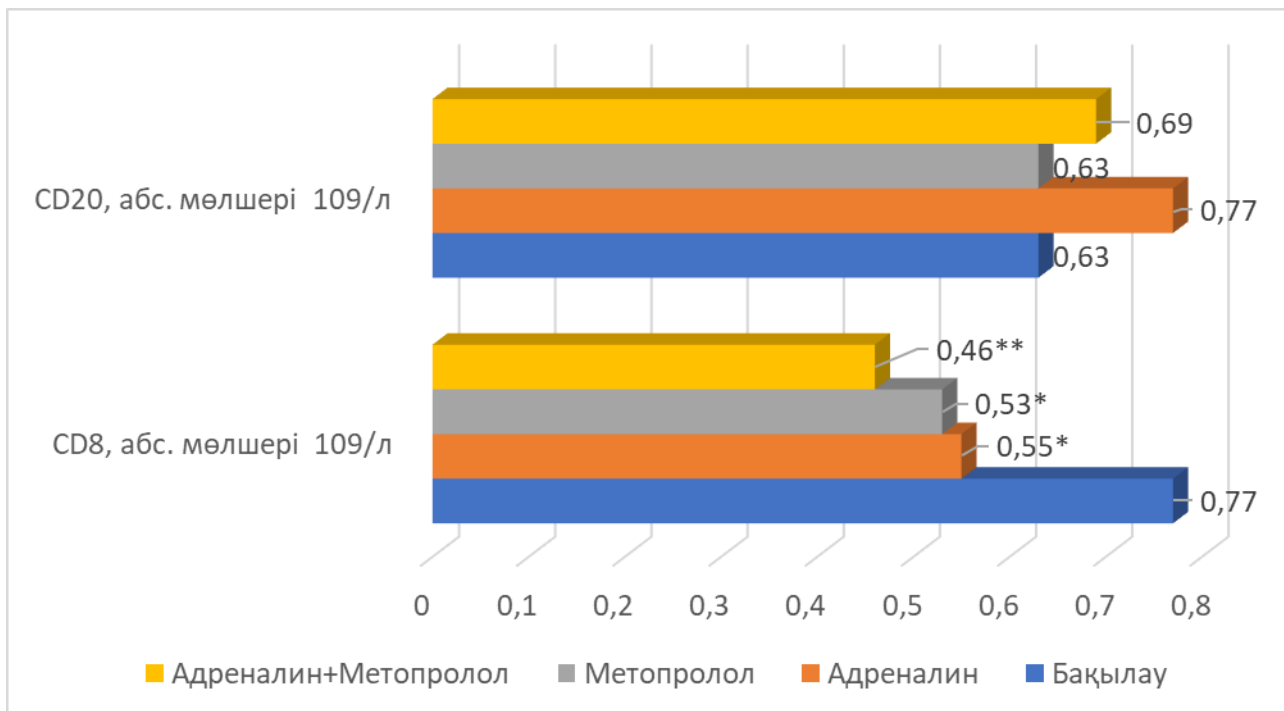
	Метопролол					
CD4, %	Бақылау	22,47	3,04	19,58-25,87	8,11	0,12
	Адреналин	20,07	1,32	19,24-21,05		
	Метопролол	20,27	1,49	18,63-21,76		
	Адреналин+ Метопролол	21,67	1,31	20,36-22,98		
CD4, абс. мөлшері 10 ⁹ /л	Бақылау	0,66	0,07	0,61-0,72	12,95	0,24
	Адреналин	0,76	0,05	0,73-0,80		
	Метопролол	0,69	0,05	0,64-0,74		
	Адреналин+ Метопролол	0,75	0,05	0,70-0,80		
CD8, %	Бақылау	14,53	2,54	12,23-16,88	10,51	0,21
	Адреналин	15,47	1,92	14,02-16,98		
	Метопролол	15,73	1,85	13,18-17,58		
	Адреналин+ Метопролол	13,13	1,35	11,74-14,48		
CD8, абс. мөлшері 10 ⁹ /л	Бақылау	0,77	0,40	0,47-1,07	45,9	0,01
	Адреналин	0,55	0,08	0,47-0,63		
	Метопролол	0,53	0,06	0,47-0,59		
	Адреналин+Метопро лол	0,46	0,04	0,42-0,50		
CD20, %	Бақылау	21,00	2,09	18,91-22,96	7,24	0,15
	Адреналин	20,53	1,87	18,75-22,14		
	Метопролол	18,47	1,67	16,24-20,14		
	Адреналин+ Метопролол	19,87	1,48	18,39-21,25		
CD20, абс. мөлшері 10 ⁹ /л	Бақылау	0,63	0,13	0,55-0,72	2,19	0,10
	Адреналин	0,77	0,08	0,69-0,82		
	Метопролол	0,63	0,07	0,56-0,70		
	Адреналин+ Метопролол	0,69	0,05	0,64-0,74		
PTMЛ ФГА %	Бақылау	21,0	2,01	19,25-23,0	45,1	0,03
	Адреналин	15,47	1,87	13,85-17,51		
	Метопролол	20,93	2,45	18,48-23,26		
	Адреналин+ Метопролол	20,60	1,70	17,90-22,10		
HCT-тест	Бақылау	7,53	1,08	6,46-8,47	34,2	0,05
	Адреналин	4,40	1,62	2,78-6,02		
	Метопролол	5,40	1,10	4,37-6,67		
	Адреналин+ Метопролол	5,0	1,19	3,81-6,20		
Фаг-з %	Бақылау	46,80	3,16	42,15-50,22	8,78	0,18
	Адреналин	46,67	3,34	42,87-49,98		
	Метопролол	44,13	3,44	41,25-47,82		
	Адреналин+ Метопролол	42,33	2,53	39,54-44,88		
Фаг.саны	Бақылау	3,90	2,12	1,58-5,02	15,28	0,09
	Адреналин	2,51	0,38	2,15-2,89		
	Метопролол	2,25	0,23	2,05-2,48		

	Адреналин+ Метопролол	2,25	0,14	2,11-2,39		
ЦИК	Бақылау	76,55	8,00	68,25-83,14	2,47	0,25
	Адреналин	82,16	3,32	78,82-85,56		
	Метопролол	80,34	4,37	75,98-84,75		
	Адреналин+ Метопролол	79,39	4,66	74,65-83,21		

Зерттеу барысында анықталған статистикалық мәнді айырмашылықтардың бақылау тобымен салыстырғанда нақты қай зерттеу тобында болғанын анықтау үшін топтар арасында апостериорлы салыстыру жүргізілді. Топтар арасында апостериорлы салыстыру жүргізу үшін t Даннеттің (2-жақты) критерийі қолданылды (кесте 22).



Сурет 22 – Тәжірибелік топтарда адреналин және метапролол енгізген кезде бақылау тобымен салыстырғанда иммунды статус көрсеткіштерінің орташа мәнін апостериорлы салыстыру



Сурет 23 – Тәжірибелік топтарда адреналин және метапролол енгізген кезде бақылау тобымен салыстырғанда иммунды статус көрсеткіштерінің орташа мәнін апостериорлы салыстыру

Адреналинді 4 мг/кг дозада, зерттеуге 60 минут қалғанда енгізу арқылы жасалған симпатикалық гиперактивация (кесте 22) лейкоциттердің ($p=0,05$), лимфоциттердің жалпы санының артуымен ($p=0,05$), CD8+ лимфоциттердің ($p=0,05$), РТМЛ ($p=0,05$) және НСТ ($p=0,05$) санының төмендеуімен сипатталады.

Адреналин тәрізді, метапролол да, лейкоциттердің ($p=0,05$), лимфоциттердің ($p=0,05$) жалпы санын арттырады, CD8+ лимфоциттердің ($p=0,05$), НСТ ($p=0,05$) санын төмендетеді.

Зерттеудің келесі серияларында біз симпатикалық гиперактивациясы бар жануарларға метапролол енгізген кезде иммунды статусың жағдайын зерттедік (кесте 22). Гиперадреналемияға дейін екі күн аралығында жануарларға 25 мг/кг дозада енгізілген метапролол лейкоциттердің ($p=0,01$), CD8+ лимфоциттердің ($p=0,01$) санын төмендетеді, РТМЛ ($p=0,01$) жоғарылатады.

Кесте 22 - Тәжірибелік топтарда адреналин және метапролол енгізген кезде бақылау тобымен салыстырғанда иммунды статус көрсеткіштерінің орташа мәнін апостериорлы салыстыру

Лейкоциттер (10^9 /л) жалпы саны(WBC)					
Критерий	Топтар(I)	Салыстыру жүргізілетін топтар(J)	P	95% ДИ	
				Төменгі шекара	Жоғарғы шекара
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,05	-2,28	-1,22
		Метопролол	0,05	-1,85	-0,51
		Адреналин+Метопролол	0,01	-1,58	0,58

Лимфоциттер %, (LYM)					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,13	1,25	0,35
		Метопролол	0,18	0,98	0,37
		Адреналин+Метопролол	0,25	1,87	0,28
Лимфоциттер, абс. мөлшері 10⁹/л					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,05	-0,43	-0,13
		Метопролол	0,05	-1,11	-0,45
		Адреналин+Метопролол	0,15	1,05	1,79
CD3, %					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,07	-1,25	-0,28
		Метопролол	0,11	-0,19	0,81
		Адреналин+Метопролол	0,10	1,25	0,44
CD3, абс. мөлшері 10⁹/л					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,12	-1,10	-0,22
		Метопролол	0,09	1,15	0,36
		Адреналин+Метопролол	0,16	1,28	0,97
CD4, %					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,12	-0,57	2,15
		Метопролол	0,13	-0,42	1,97
		Адреналин+Метопролол	0,12	-0,48	1,77
CD4, абс. мөлшері 10⁹/л					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,06	1,23	-0,28
		Метопролол	0,07	1,17	-0,75
		Адреналин+Метопролол	0,10	1,48	0,85
CD8, %					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,28	1,87	0,57
		Метопролол	0,27	1,84	0,45
		Адреналин+Метопролол	0,09	1,05	0,84
CD8, абс. мөлшері 10⁹/л					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,05	-1,27	-0,66
		Метопролол	0,05	-1,21	-0,44
		Адреналин+Метопролол	0,01	-1,28	-0,27
CD20, %					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,18	1,22	0,34
		Метопролол	0,18	1,45	0,87
		Адреналин+Метопролол	0,20	1,24	0,92
CD20, абс. мөлшері 10⁹/л					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,08	-0,15	0,22
		Метопролол	0,09	-0,36	0,22
		Адреналин+Метопролол	0,08	1,05	0,35
РТМЛ ФГА %					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,05	-0,17	-0,26
		Метопролол	0,10	1,81	0,26
		Адреналин+Метопролол	0,01	-0,84	-0,28
НСТ-тест					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,05	-0,63	-0,26
		Метопролол	0,05	-0,18	0,12
		Адреналин+Метопролол	0,08	1,24	0,87
Фаг-з %					

t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,12	1,31	0,74
		Метопролол	0,12	1,44	0,88
		Адреналин+Метопролол	0,12	1,82	0,68
Фаг.саны					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,21	1,12	0,47
		Метопролол	0,14	1,41	0,58
		Адреналин+Метопролол	0,15	1,93	0,74
ЦИК					
t Даннетта (2-жақты) ^b	Бақылау	Адреналин	0,09	1,21	0,22
		Метопролол	0,08	1,26	0,92
		Адреналин+Метопролол	0,10	1,27	0,87
*. Орташа мәннің айырмашылығы 0,05 деңгейінде мәнді. а. Даннеттың t-критеріі бақылау тобын басқа топтармен салыстырады					

Сонымен қатар, егеуқұйрықтардың қан сары суында пуринді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді, метапрололды қосынды енгізудің метаболитикалық әсерлері зерттелді. Қан сарысуындағы метаболиттер алмасуының көрсеткіштері тұрақсыз шама болып табылады. Негізінен белгілердің таралуында қалыптыдан айырмашық болды, соның салдарынан орташа мәндерді есептеу кезінде медиа және кватиль аралық интервал пайдаланылды. Краскел-Уолисстің критерийі қан сары суында пуринді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді, метапрололды қосынды енгізудің енгізудің қосынды әрекетінің салыстырмалы көрсеткішінде айырмашылықтардың болуы туралы гипотезаны қабылдауға немесе қабылдамауға шешім қабылдау үшін қолданылды. Бұл критерий 4 топ арасында статистикалық мәнді айырмашылықтарды анықтауда қолданылды (кесте 23).

Кесте 23 – Қан сарысуында пуринді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді және метапрололды енгізудің қосынды әрекетінің әсері

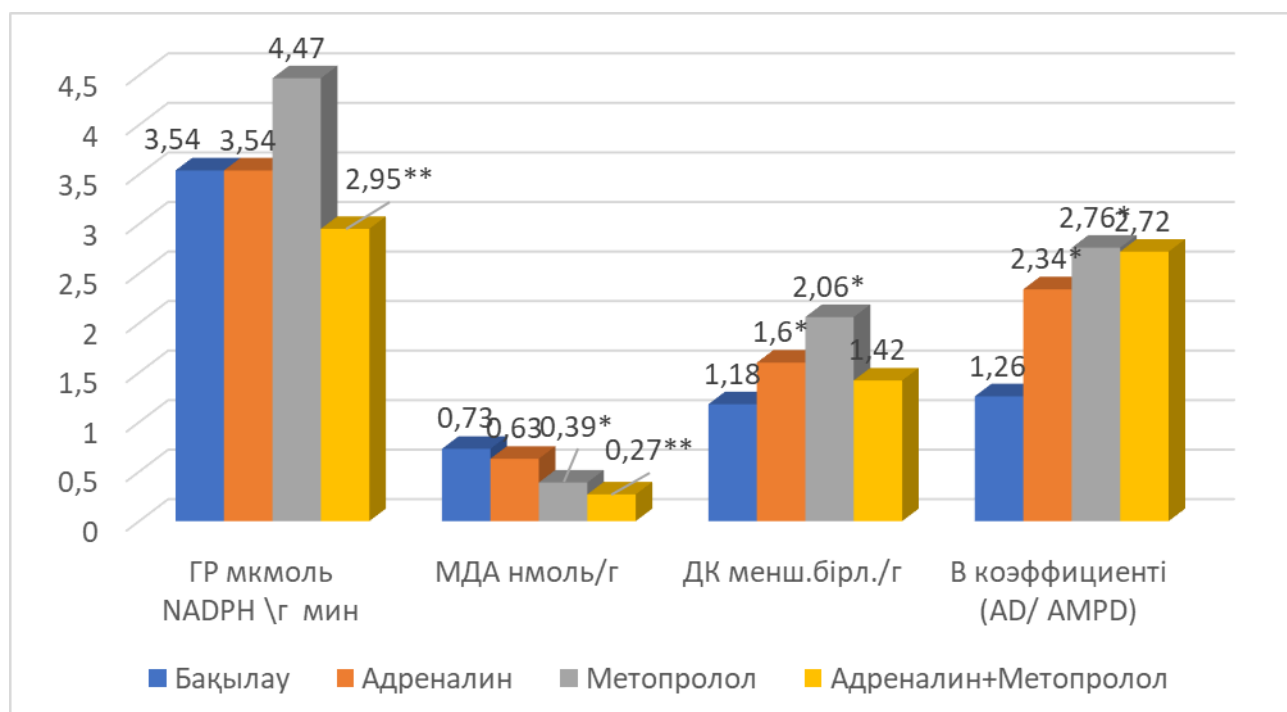
Көрсеткіштер	Топтар	Ме	Кватиль аралық интервал		Краскела-Уоллис өлшемі			
			Q1	Q3	Рангта р	χ^2	Ст. св.	P
1	2	4	5	6	7	8	9	10
ГР мкмоль NADPH / г мин	Бақылау	3,54	2,92	4,12	20,13	37,18	4	0,047
	Адреналин	3,54	3,21	3,92	37,50			
	Метопролол	4,47	3,92	5,02	12,57			
	Адреналин+Метопролол	2,95	2,66	3,24	65,36			
ГПО мкмоль тотыққан. глутатион/ г мин	Бақылау	469,7	438,45	500,12	27,14	46,07	4	0,048
	Адреналин	570,09	554,78	586,24	36,47			
	Метопролол	253,80	238,80	271,80	37,26			
	Адреналин+Метопролол	244,73	218,94	270,52	35,18			
Каталаза	Бақылау	81,62	77,58	85,69	38,27			

моль/г мин	Адреналин	80,01	77,05	82,67	28,18	64, 12	4	0,032
	Метопролол	59,91	54,12	63,87	31,48			
	Адреналин+ Метопролол	51,69	48,71	56,01	57,12			
МДА нмоль/г	Бақылау	0,73	0,62	0,84	36,32	47, 05	4	0,019
	Адреналин	0,63	0,58	0,68	38,58			
	Метопролол	0,39	0,34	0,44	32,15			
	Адреналин+ Метопролол	0,27	0,25	0,29	48,14			
ДК менш.бірл./г	Бақылау	1,18	0,92	1,42	18,27	35, 52	4	0,050
	Адреналин	1,60	1,48	1,78	19,19			
	Метопролол	2,06	1,85	2,26	34,72			
	Адреналин+ Метопролол	1,42	1,33	1,54	18,64			
AD мкмоль/мг мин	Бақылау	532,6	511,2	558,7	25,87	35, 25	4	0,012
	Адреналин	1309,0	1148,2	1459,2	86,45			
	Метопролол	1912,37	1876,2	1949,4	55,47			
	Адреналин+ Метопролол	2073,61	2071,5	2075,6	16,28			
AMPD мкмоль/мг мин	Бақылау	419,83	375,23	471,28	31,98	36, 02	4	0,031
	Адреналин	558,29	508,34	609,57	56,81			
	Метопролол	691,14	661,5	720,74	53,11			
	Адреналин+ Метопролол	760,65	736,38	784,08	62,71			
5'Н мкмоль/мг мин	Бақылау	27,49	26,05	28,97	35,66	25, 28	4	0,021
	Адреналин	37,54	34,48	41,08	43,25			
	Метопролол	48,99	48,21	49,27	51,78			
	Адреналин+ Метопролол	51,38	50,73	52,14	78,21			
А коэффициенті (5'Н /AMФД)	Бақылау	0,06	0,04	0,08	5,91	48, 68	4	0,142
	Адреналин	0,07	0,02	0,12	9,78			
	Метопролол	0,07	0,05	0,09	11,91			
	Адреналин+ Метопролол	0,06	0,04	0,08	9,34			
В коэффициенті (AD/ AMPD)	Бақылау	1,26	0,98	1,53	6,45	35, 21	4	0,050
	Адреналин	2,34	1,91	2,74	25,99			
	Метопролол	2,76	2,74	2,78	28,12			
	Адреналин+ Метопролол	2,72	2,54	2,90	7,54			

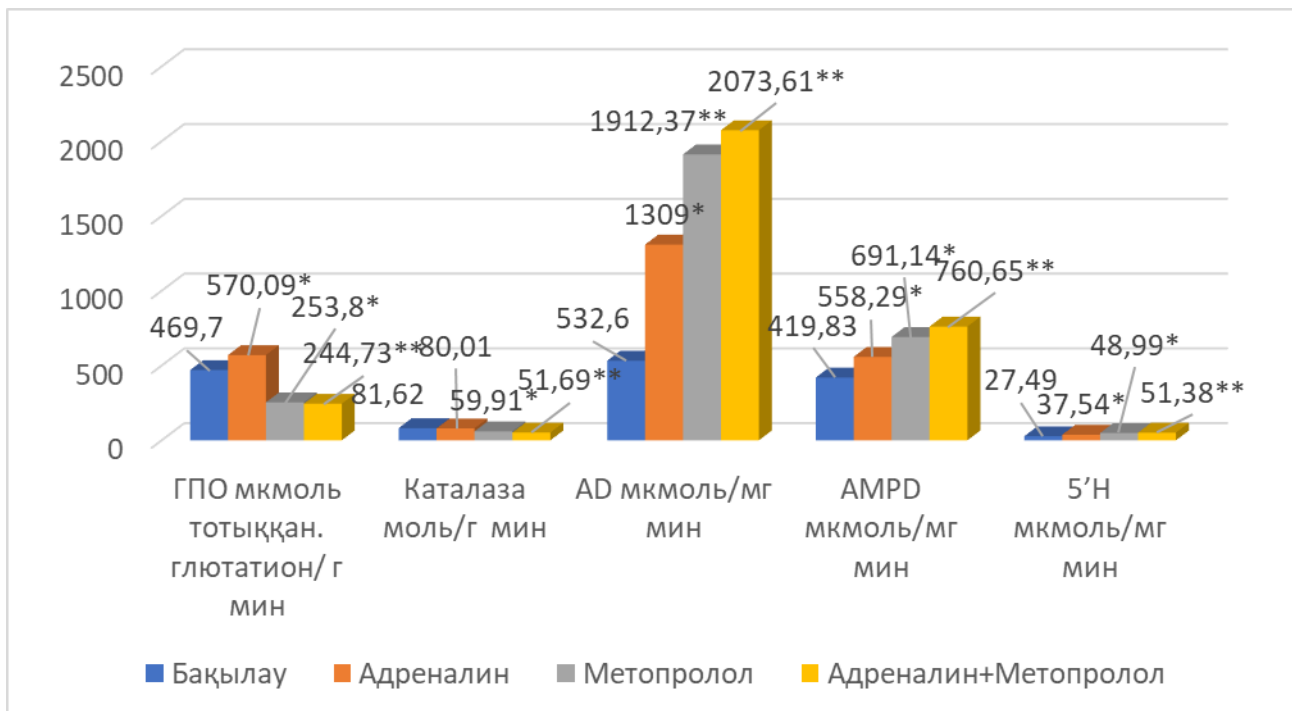
Зерттеу нәтижесі бойынша топтар арасында статистикалық мәнді айырмашылықтар қан сарысуында пулинді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғанғыс ферменттерінің белсенділігінің бірнеше көрсеткіштері бойынша анықталды. Бұл статистикалық мәнді айырмашылықтар нақты бақылау тобымен салыстырғанда қай топта (адреналинді, метопрололды және адреналин+метопролол енгізудің қосынды әрекеті) болғанын анықтау үшін топтар арасында апостериорлы салыстыру жүргізілді. Топтар арасында орташа мәнді апостериорлы салыстыру үшін

Манна – Уитни параметрлік емес критерийі қолданылды, онда ортаншы мән ретінде медиана (Me) пайдаланылды (кесте 24).

Зерттеуге дейін 60 минут қалғанда 4 мг/кг дозада енгізілген адреналин, AMPD, AD, 5’Н, ГПО белсенділігінің жоғарылауына және қанда ДК мөлшерінің артуына әкеледі. Екі күн бойы 25 мг/кг дозасында жануарларға енгізілген метопролол (кесте 24) пуриндер метаболизмі ферменттерінің AD, AMPD, 5’Н белсенділік деңгейін арттырады, МДА мөлшерін төмендетеді және осыған адекватты түрде антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің (ГПО, каталаза) белсенділігінің төмендеуі жүреді. Сонымен қатар бета-адренорецепторлардың тежеушісі метопролол пуриндер метаболизмі ферменттерінің AMPD, AD 5’Н белсенділіктерінің өте жоғарылауын, «В» коэффициентінің (AD/AMPD) артуын және ДК мөлшерінің жоғарылауын тудырады. Бірақ, адреналиннен ерекшелігі, метопролол қанда МДА деңгейін төмендетеді (кесте 24).



Сурет 24 - Қан сарысуында пуринді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді және метопрололды енгізудің қосынды әрекетінің әсері



Сурет 25 - Қан сарысуында пуринді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді және метапрололды енгізудің қосынды әрекетінің әсері

Диенді конъюгаттар (ДК) арахидон қышқылының босрадикалды тотығуы кезінде түзілетіні белгілі және ол іс жүзінде липидтердің асқын тотығуының бастапқы өнімі болып табылады [133]. Өз кезегінде малонды диальдегид (МДА) босрадикалды тотығу процестерінің интегральды көрсеткіші болып табылады және әдетте, липидтердің асқын тотығу процестері МДА түзілу жылдамдығы және мөлшері бойынша бағаланады, МДА мөлшері антиоксидантты қорғаныс жүйесі ферменттерінің қатысуында белгілі-бір деңгейде сақталып отырады. Липидтердің асқын тотығуы оттегінің токсикалық формаларының (H_2O_2 , O_2^* , OH^*) пайда болуы арқылы іске қосылады, олардың қарқынды түзілуі адренохром және H_2O_2 түзіле отыра, адреналиннің ферментативті емес тотығуы кезінде болуы мүмкін, сонымен қатар ксантинооксидазды реакцияда пуриндердің катаболизмі кезінде де түзілуі мүмкін.

Біздің зерттеулерде анықталғандай, адреналинмен салыстырғанда, метопрололды енгізу кезінде пуринді нуклеотидтер метаболизмі ферменттерінің AD, AMPD, 5'Н белсенділігі жоғарылайды. Соның нәтижесінде, қанда аденозиннің және инозиннің мөлшері артады, олардың ксантинооксидазды реакция кезінде тотығуы, біз білетіндей, оттегінің токсикалық формаларының түзілуімен қатар жүреді.

Нәтижесінде, липидтердің асқын тотығу процесінің күшеюі және липидтердің асқын тотығуының бастапқы өнімі ретінде диенді конъюгаттар деңгейінің жоғарылауы жүреді.

Адреналиннен ерекше, метопрололды енгізу босрадикалды тотығу процестерінің интегральды көрсеткіші ретінде МДА деңгейін төмендетеді ($p=0,05$) және осыған адекватты түрде ГПО ($p=0,05$) және каталаза ($p=0,05$) белсенділігі де төмендейді. Бұл мәліметтер, біздің болжам бойынша, метопрололды енгізу кезінде қанда пероксидті гомеостазды бақылаудың бар екендігін дәлелдейді.

Біз анықтағандай, қан сары суында адреналинді енгізген кезде де, метапрололды енгізген кезде де (кесте 24) AD/AMPD қатынасының жоғарылауы ($p=0,05$) («В» коэффициенті) иммунитеттің Т- және В-бөліктерінің функционалды өзара байланысының күшеюін дәлелдейді, бұл иммунды жүйе жасушаларының қызметін бақылаушы аденозин және АМФ деңгейінің өзгеруі есебінен болады [134].

Қанда адреналин және метопрололды енгізу кезінде AMPD ($p=0,01$), AD ($p=0,01$) және 5'Н белсенділігі ($p=0,01$) деңгейінің бірбағытты өзгерісі, біздің ойымызша, жасушаішілік функционалды ақуыздардың жасушалардан қан плазмасына шығарылуымен байланысты болуы мүмкін. Алайда, әрі қарай зерттеулер көрсеткендей, адреналин және метопрололды енгізу кезінде AMPD, AD және 5'Н белсенділігі деңгейінің бірбағытты өзгерісі жүректе де, бауырда да орын алады.

Біз білетіндей, метопролол, шамалы дозаларда жүректің β_1 -адренорецепторларын тежей отыра, катехоламиндердің ынталандыруымен АТР-тен циклді аденозинмонофосфаттың (3'5'AMP) түзілуін төмендетеді [135], ал осы қосылыстың жинақталуы пуринді нуклеотидтер метаболизмі ферменттерінің субстартты белсендірілуін тудыруы мүмкін. Өз кезегінде, адреналин, жасушалардың АТР-ті пайдалануын жылдамдата отыра, оның метаболизміне және AMPD пен AD субстраттары – АМР және аденозин деңгейінің жоғарылауына ықпал етеді.

Метопрололды және адреналинді қосынды енгізу (кесте 24) қанда пуриндер метаболизмі ферменттерінің AD ($p=0,01$), AMPD ($p=0,01$), 5'Н ($p=0,01$) белсенділік деңгейінің жоғарылауына әкеледі, сонымен қатар МДА ($p=0,01$) мөлшері төмендейді және осыған адекватты түрде антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің (ГР, ГПО, каталаза) белсенділігінің төмендеуі ($p=0,01$) жүреді, бұл адреналин әсерінен туындаған пероксидация процестерін метапрололдың төмендететінін дәлелдейді.

Кесте 24 - Қан сары суында пуринді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді және метапрололды енгізудің қосынды әрекетінің көрсеткіштерінің бақылау тобымен салыстырғанда орташа мәнін апостериорлы зерттеу

ГР мкмоль NADPH \г мин							
Зерттеу топтары	N	Me	Квартиль аралық интервал		Манна-Уитни өлшемі		
			Q1	Q3	U	Z	P
Адреналин	15	3,54	3,21	3,92	56	-0.32	0.15

Бақылау	20	3,54	2,92	4,12			
Метопролол	15	4,47	3,92	5,02	45	-0,67	0,06
Бақылау	20	3,54	2,92	4,12			
Адреналин+ Метопролол	15	2,95	2,66	3,24	29	-1.61	0.01
Бақылау	20	3,54	2,92	4,12			
ГПО мкмоль тотыққан. глутатион/ г мин							
Адреналин	15	570,09	554,78	586,24	31	-1.19	0.05
Бақылау	20	469,7	438,45	500,12			
Метопролол	15	253,80	238,80	271,80	32	-1.17	0.05
Бақылау	20	469,7	438,45	500,12			
Адреналин+ Метопролол	15	244,73	218,94	270,52	47	-1,98	0,01
Бақылау	20	469,7	438,45	500,12			
Каталаза моль/г мин							
Адреналин	15	80,01	77,05	82,67	37	-0.19	0,14
Бақылау	20	81,62	77,58	85,69			
Метопролол	15	59,91	54,12	63,87	27	-1.42	0.05
Бақылау	20	81,62	77,58	85,69			
Адреналин+ Метопролол	15	51,69	48,71	56,01	18	-2,48	0,01
Бақылау	20	81,62	77,58	85,69			
МДА нмоль/г							
Адреналин	15	0,63	0,58	0,68	64	-0,87	0,15
Бақылау	20	0,73	0,62	0,84			
Метопролол	15	0,39	0,34	0,44	39	-1.74	0.05
Бақылау	20	0,73	0,62	0,84			
Адреналин+ Метопролол	15	0,27	0,25	0,29	22	-2,13	0,01
Бақылау	20	0,73	0,62	0,84			
ДК менш.бірл./г							
Адреналин	15	1,60	1,48	1,78	37	-1.43	0.05
Бақылау	20	1,18	0,92	1,42			
Метопролол	15	2,06	1,85	2,26	33	-1.42	0.05
Бақылау	20	1,18	0,92	1,42			
Адреналин+ Метопролол	15	1,42	1,33	1,54	64	-0,57	0,15
Бақылау	20	1,18	0,92	1,42			
АД мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	1309,0	1148,2	1459,2	27	-1.64	0.05
Бақылау	20	532,6	511,2	558,7			
Метопролол	15	1912,37	1876,2	1949,4	15	-2.72	0.01
Бақылау	20	532,6	511,2	558,7			
Адреналин+ Метопролол	15	2073,61	2071,5	2075,6	17	-2.33	0.01
Бақылау	20	532,6	511,2	558,7			
АМРД мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	558,29	508,34	609,57	38	-1.75	0.05
Бақылау	20	419,83	375,23	471,28			

Метопролол	15	691,14	661,5	720,74	34	-1.45	0.05
Бақылау	20	419,83	375,23	471,28			
Адреналин+ Метопролол	15	760,65	736,38	784,08	57	-2.63	0.01
Бақылау	20	419,83	375,23	471,28			
5'Н мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	37,54	34,48	41,08	28	-2.01	0.05
Бақылау	20	27,49	26,05	28,97			
Метопролол	15	48,99	48,21	49,27	23	-1.81	0.05
Бақылау	20	27,49	26,05	28,97			
Адреналин+ Метопролол	15	51,38	50,73	52,14	19	-2.37	0.01
Бақылау	20	27,49	26,05	28,97			
А коэффициенті (5'Н /АМФД)							
Адреналин	15	0,07	0,02	0,12	65	-0.15	0.26
Бақылау	20	0,06	0,04	0,08			
Метопролол	15	0,07	0,05	0,09	68	-0.27	0.25
Бақылау	20	0,06	0,04	0,08			
Адреналин+ Метопролол	15	0,06	0,04	0,08	63	-0.23	0.25
Бақылау	20	0,06	0,04	0,08			
В коэффициенті (AD/ AMPD)							
Адреналин	15	2,34	1,91	2,74	28	-2.01	0,05
Бақылау	20	1,26	0,98	1,53			
Метопролол	15	2,76	2,74	2,78	26	-1.55	0,05
Бақылау	20	1,26	0,98	1,53			
Адреналин+ Метопролол	15	2,72	2,54	2,90	68	-0,68	0,21
Бақылау	20	1,26	0,98	1,53			

Зерттеу жоспарына сәйкес келесі серияларда жүректе пуринді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді, метопрололды және адреналин+метопрололды енгізудің қосынды әрекетінің әсері зерттелді (кесте 25).

Жүректегі антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігінің көрсеткіштері тұрақсыз шама болып табылады. Негізінен белгілердің таралуында қалыптыдан айырмашық болды, соның салдарынан орташа мәндерді есептеу кезінде медиа және кватиль аралық интервал пайдаланылды. Краскел-Уолиссстің критерийі топтардың арасындағы жүректегі антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігінің салыстырмалы көрсеткішінде айырмашылықтардың болуы туралы гипотезаны қабылдауға немесе қабылдамауға шешім қабылдау үшін қолданылды. Бұл критерий 4 топ арасында (адреналинді, метопрололды және адреналин+метопрололды енгізудің қосынды әрекетінің әсері және бақылау тобы) статистикалық мәнді айырмашылықтарды анықтауда қолданылды (кесте 25).

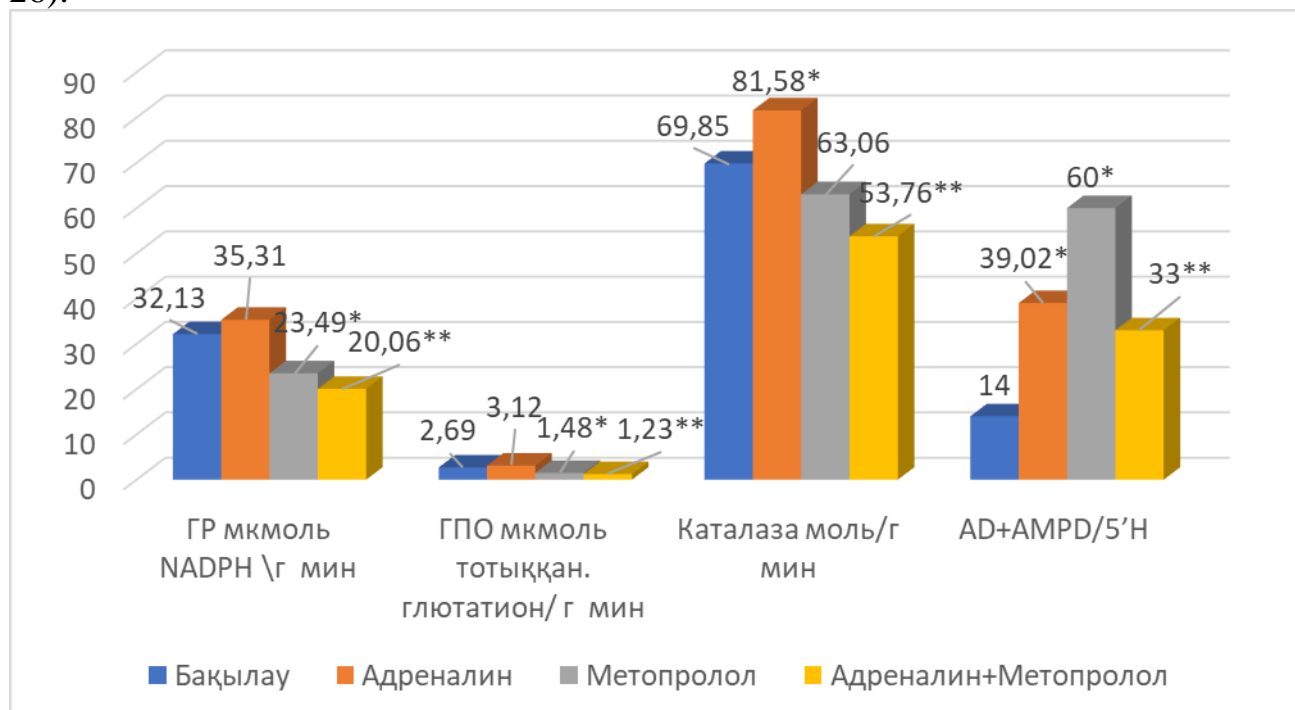
Жүректе (кесте 25) адреналинді енгізу AD (p=0,03), AMPD (p=0,03), каталаза белсендірілуімен (p=0,03), 5'Н белсенділігінің (p=0,03) төмендеуімен, МДА деңгейінің жоғарылауымен (p=0,03) және AD+AMPD/5'Н ферменттері белсенділіктерінің қатынасы (p=0,03) аденозин мен АМФ дезаминденуінің күшеюі жағына қарай жоғарылауымен қатар жүреді.

Кесте 25 - Жүректе пуринді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді және метопрололды енгізудің қосынды әрекетінің әсері

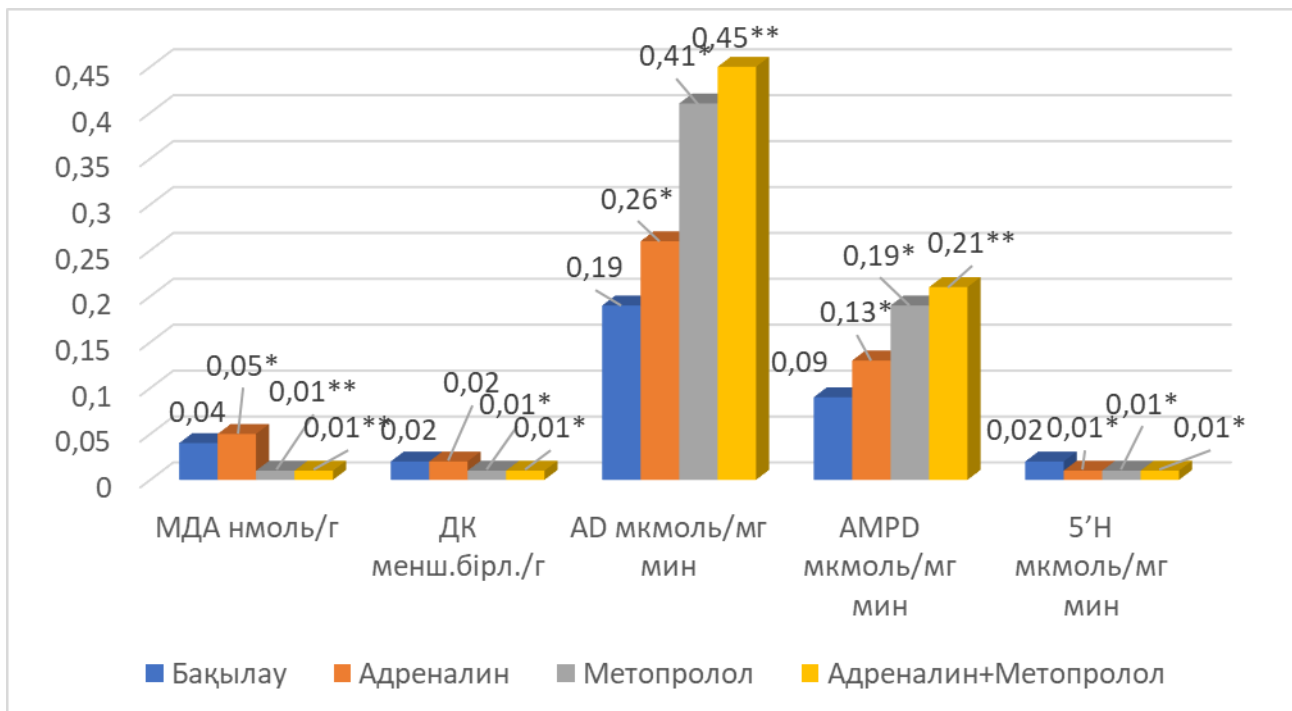
Көрсеткіште р	Топтар	Ме	Квартиль аралық интервал		Краскела-Уоллис өлшемі			
			Q1	Q3	Рангтар	χ^2	Ст. св.	P
1	2	4	5	6	7	8	9	10
ГР мкмоль NADPH \г мин	Бақылау	32,13	30,35	33,91	14,13	37,96	4	0,032
	Адреналин	35,31	33,92	36,75	17,50			
	Метопролол	23,49	22,17	25,13	45,71			
	Адреналин+Мето пролол	20,06	18,45	22,39	61,52			
ГПО мкмоль тотыққан. глютатион/ г мин	Бақылау	2,69	2,39	2,99	28,50	52,18	4	0,048
	Адреналин	3,12	2,91	3,33	39,51			
	Метопролол	1,48	1,29	1,53	35,15			
	Адреналин+ Метопролол	1,23	1,19	1,27	43,21			
Каталаза моль/г мин	Бақылау	69,85	67,57	72,13	42,17	65,69	4	0,032
	Адреналин	81,58	78,50	84,66	18,00			
	Метопролол	63,06	55,45	71,63	5,97			
	Адреналин+ Метопролол	53,76	48,12	59,25	49,82			
МДА нмоль/г	Бақылау	0,04	0,03	0,05	35,12	47,22	4	0,033
	Адреналин	0,05	0,04	0,06	28,02			
	Метопролол	0,01	0,01	0,01	45,26			
	Адреналин+ Метопролол	0,01	0,01	0,01	49,19			
ДК менш.бірл./г	Бақылау	0,02	0,01	0,03	7,25	45,37	4	0,033
	Адреналин	0,02	0,01	0,03	5,89			
	Метопролол	0,01	0,01	0,01	33,47			
	Адреналин+ Метопролол	0,01	0,01	0,01	43,83			
AD мкмоль/мг мин	Бақылау	0,19	0,18	0,20	25,87	49,41	4	0,033
	Адреналин	0,26	0,24	0,28	86,45			
	Метопролол	0,41	0,40	0,42	41,38			
	Адреналин+ Метопролол	0,45	0,44	0,46	48,12			
AMPD мкмоль/мг мин	Бақылау	0,09	0,08	0,10	32,21	38,08	4	0,033
	Адреналин	0,13	0,12	0,14	51,87			
	Метопролол	0,19	0,17	0,19	43,18			

	Адреналин+ Метопролол	0,21	0,20	0,22	47,22			
5'Н мкмоль/мг мин	Бақылау	0,02	0,01	0,03	5,75	28,11	4	0,033
	Адреналин	0,01	0,00	0,01	7,24			
	Метопролол	0,01	0,01	0,01	19,21			
	Адреналин+ Метопролол	0,01	0,01	0,02	22,87			
AD+AMPD/ 5'Н	Бақылау	14,0	13,85	14,15	37,01	45,82	4	0,033
	Адреналин	39,02	38,81	39,23	46,58			
	Метопролол	60,00	59,98	61,01	31,50			
	Адреналин+ Метопролол	33,0	32,94	33,08	43,27			

Статистикалық зерттеулер бойынша жүректе пулинді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді, Метопрололды және Адреналин+Метопрололды енгізудің қосынды әрекетінің әсері бар топтар арасында статистикалық мәнді айырмашылықтардың бар екендігін көрсетті. Бұл статистикалық мәнді айырмашылықтар нақты бақылау тобымен салыстырғанда қай топта (адреналинді, Метопрололды және Адреналин+Метопрололды енгізудің қосынды әрекетінің әсері) болғанын анықтау үшін топтар арасында апостериорлы салыстыру жүргізілді. Топтар арасында орташа мәнді апостериорлы салыстыру үшін Манна – Уитни параметрлік емес критерийі қолданылды, онда ортаншы мән ретінде медиана (Me) пайдаланылды (кесте 26).



Сурет 26 - Жүректе пулинді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді және метопрололды енгізудің қосынды әрекетінің әсері



Сурет 27 - Жүреkte пуринді нуклеотидтер метаболизмі және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігіне адреналинді және метопрололды енгізудің қосынды әрекетінің әсері

Кесте 26 – Жүреkte адреналинді, метопрололды және адреналин+метопрололды енгізудің қосынды әрекетінің жүреkte антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігі көрсеткіштерін бақылау тобымен салыстырғанда орташа мәнін апостериорлы зерттеу

ГР мкмоль NADPH / г мин							
Зерттеу топтары	N	Me	Квартиль аралық интервал		Манна-Уитни өлшемі		
			Q1	Q3	U	Z	P
Адреналин	15	35,31	33,92	36,75	54	-0.45	0.34
Бақылау	20	32,13	30,35	33,91			
Метопролол	15	23,49	22,17	25,13	29	-1.47	0.05
Бақылау	20	32,13	30,35	33,91			
Адреналин+Метопролол	15	20,06	18,45	22,39	21	-2.24	0.01
Бақылау	20	32,13	30,35	33,91			
ГПО мкмоль тотыққан. глутатион / г мин							
Адреналин	15	3,12	2,91	3,33	48	-0.72	0,12
Бақылау	20	2,69	2,39	2,99			
Метопролол	15	1,48	1,29	1,53	29	-1.33	0.05
Бақылау	20	2,69	2,39	2,99			
Адреналин+Метопролол	15	1,23	1,19	1,27	15	-2.22	0.01
Бақылау	20	2,69	2,39	2,99			
Каталаза моль / г мин							

Адреналин	15	81,58	78,50	84,66	24	-1.58	0,05
Бақылау	20	69,85	67,57	72,13			
Метопролол	15	63,06	55,45	71,63	47	-0.55	0.12
Бақылау	20	69,85	67,57	72,13			
Адреналин+ Метопролол	15	53,76	48,12	59,25	17	-2.38	0.01
Бақылау	20	69,85	67,57	72,13			
МДА нмоль/г							
Адреналин	15	0,05	0,04	0,06	39	-1.24	0.05
Бақылау	20	0,04	0,03	0,05			
Метопролол	15	0,01	0,01	0,01	33	-1.65	0.05
Бақылау	20	0,04	0,03	0,05			
Адреналин+ Метопролол	15	0,01	0,01	0,01	13	-2.51	0.01
Бақылау	20	0,04	0,03	0,05			
ДК менш.бірл./г							
Адреналин	15	0,02	0,01	0,03	64	-0.46	0.34
Бақылау	20	0,02	0,01	0,03			
Метопролол	15	0,01	0,01	0,01	23	-1.92	0.05
Бақылау	20	0,02	0,01	0,03			
Адреналин+ Метопролол	15	0,01	0,01	0,01	16	-2.28	0.01
Бақылау	20	0,02	0,01	0,03			
АД мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	0,26	0,24	0,28	38	-1.51	0.05
Бақылау	20	0,19	0,18	0,20			
Метопролол	15	0,41	0,40	0,42	29	-1.66	0.05
Бақылау	20	0,19	0,18	0,20			
Адреналин+ Метопролол	15	0,45	0,44	0,46	19	-2.54	0.01
Бақылау	20	0,19	0,18	0,20			
АМРD мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	0,13	0,12	0,14	37	-1.20	0.05
Бақылау	20	0,09	0,08	0,10			
Метопролол	15	0,19	0,17	0,19	28	-1.51	0.05
Бақылау	20	0,09	0,08	0,10			
Адреналин+ Метопролол	15	0,21	0,20	0,22	17	-2.88	0.01
Бақылау	20	0,09	0,08	0,10			
5'Н мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	0,01	0,00	0,01	33	-1.36	0.05
Бақылау	20	0,02	0,01	0,03			
Метопролол	15	0,01	0,01	0,01	29	-1.29	0.05
Бақылау	20	0,02	0,01	0,03			
Адреналин+ Метопролол	15	0,01	0,01	0,02	18	-2.57	0.01
Бақылау	20	0,02	0,01	0,03			
АД+АМРD/5'Н							
Адреналин	15	39,02	38,81	39,23	32	-1.88	0.05

Бақылау	20	14,0	13,85	14,15			
Метопролол	15	60,00	59,98	61,01	25,1	-1.74	0.05
Бақылау	20	14,0	13,85	14,15			
Адреналин+ Метопролол	15	33,0	32,94	33,08	21	-2.91	0.01
Бақылау	20	14,0	13,85	14,15			

Біз білетіндей, аденозин мен АМФ-ң зәр қышқылына дейін катаболизмінің ксантинооксидазды реакциясында оттегінің токсикалық формалары пайда болады, олар липидтердің асқын тотығу процесіне ықпал етеді. Бұл жүректе байқалатын, адреналинді енгізу кезінде каталазаның белсендірілуіне әкеледі.

Адреналиннен ерекше, интактты жануарларға метапрололды енгізу жүректе МДА ($p=0,05$) және ДК деңгейінің төмендеуіне ($p=0,05$) әкеледі және осыған адекватты түрде ГР ($p=0,05$) мен ГПО ($p=0,05$) белсенділігінің төмендеуі байқалады. Адреналинді енгізгендегімен салыстырғанда AD және AMPD қарқынды белсендірілуі және 5'Н белсенділігінің төмендеуі есебінен, метопролол 3 еседен артық мөлшерде AD+AMPD/5'Н ферменттерінің белсенділік қатынасын инозин мен ИМР түзіле отыра, аденозин және АМФ дезаминдену процестерінің күшеюі жағына қарай арттырады. Біз білетіндей, инозин – фармакопепялық препарат «рибоксин» ретінде жүрекке антигипоксиялық және антиаритмиялық әсер көрсетеді. Аденозиннің үлкен дозаларының проаритмогенді әсерін метапрололдың тежеуін осы механизм арқылы түсіндіруге болады.

Сонымен қатар адреналин фонында метопролол, жүректе AD ($p=0,01$), AMPD ($p=0,01$) және 5'Н белсендірілуіне ($p=0,01$) (кесте 26), МДА ($p=0,01$) мен ДК мөлшерінің төмендеуіне ($p=0,01$) және осыған адекватты түрде ГР, ГПО және каталаза белсенділіктерінің азаюына ($p=0,01$) әкеледі. Бұл кезде AD+AMPD/5'Н ферменттерінің белсенділіктері қатынасының төмендеуі жүректің кардиомиоциттеріне және тегіс бұлшық етіне вазодилатациялық және басқа да әсерлер көрсететін аденозиннің қажетті деңгейін сақтап тұру жағына қарай бағытталған.

Олай болса, жүректе адреналинді енгізген кезде метапрололдың β_1 -адреноблокада тудыруы пероксидация процесін азайтады және осыған адекватты түрде антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігі төмендейді.

Адреналинді, метопрололды және адреналин+метопрололды енгізудің қосынды әсерінен егеуқұйрықтардың бауырындағы антиоксидантты жүйе және пулинді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігін зерттеу жүргізілді. Бауырындағы антиоксидантты жүйе және пулинді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігінің көрсеткіштері тұрақсыз шама болып табылады. Негізінен белгілердің таралуында қалыптыдан айырмашық болды, соның салдарынан орташа мәндерді есептеу кезінде медиа және квантиль аралық интервал пайдаланылды. Краскел-Уолиссің критерийі топтардың арасындағы бауырдағы антиоксидантты жүйе және пулинді нуклеотидтер алмасуы

ферменттерінің белсенділігінің салыстырмалы көрсеткішінде айырмашылықтардың болуы туралы гипотезаны қабылдауға немесе қабылдамауға шешім қабылдау үшін қолданылды. Бұл критерий 4 топ арасында (адреналинді, АМР және аденозинді енгізудің қосынды әсері және бақылау тобы) статистикалық мәнді айырмашылықтарды анықтауда қолданылды (кесте 27).

Кесте 27 - Адреналинді, метопрололды және адреналин+метопрололды қосарлана енгізудің бауырда антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігіне әсері

Көрсеткіште р	Топтар	Ме	Квартиль аралық интервал		Краскела-Уоллис өлшемі			
			Q1	Q3	Рангтар	χ^2	Ст. св.	P
1	2	4	5	6	7	8	9	10
ГР мкмоль NADPH\г мин	Бақылау	24,69	22,58	23,51	22,33	37,82	4	0,211
	Адреналин	22,01	21,05	23,87	15,50			
	Метопролол	21,91	20,43	23,82	6,02			
	Адреналин+ Метопролол	19,85	17,51	22,08	11,87			
ГПО мкмоль тотыққан. глутатион/ г мин	Бақылау	2,86	2,46	3,25	38,12	49,13	4	0,033
	Адреналин	3,37	3,02	3,89	28,51			
	Метопролол	1,24	1,18	1,30	33,14			
	Адреналин+Мето пролол	1,25	1,21	1,29	38,58			
Каталаза моль/г мин	Бақылау	60,57	53,45	66,87	29,27	42,91	4	0,041
	Адреналин	81,61	76,18	87,21	28,19			
	Метопролол	51,73	48,83	54,09	39,72			
	Адреналин+ Метопролол	50,23	45,12	55,47	42,18			
МДА нмоль/г	Бақылау	0,04	0,04	0,04	45,58	45,12	4	0,050
	Адреналин	0,05	0,04	0,06	38,67			
	Метопролол	0,01	0,01	0,01	19,93			
	Адреналин+ Метопролол	0,01	0,01	0,01	22,61			
ДК менш.бірл./г	Бақылау	0,02	0,02	0,02	6,58	39,17	4	0,049
	Адреналин	0,03	0,02	0,04	25,58			
	Метопролол	0,01	0,01	0,01	29,87			
	Адреналин+ Метопролол	0,02	0,01	0,02	33,44			
АД мкмоль/мг мин	Бақылау	0,29	0,08	0,41	35,86	48,82	4	0,033
	Адреналин	0,40	0,38	0,43	66,42			
	Метопролол	0,51	0,50	0,52	49,26			
	Адреналин+ Метопролол	0,50	0,50	0,50	52,05			
АМРД мкмоль/мг	Бақылау	0,20	0,18	0,22	42,21	47,58	4	0,033
	Адреналин	0,27	0,25	0,29	41,87			

мин	Метопролол	0,32	0,31	0,32	33,82			
	Адреналин+ Метопролол	0,31	0,30	0,32	38,27			
5'Н мкмоль/мг мин	Бақылау	0,04	0,04	0,04	5,84	35,93	4	0,052
	Адреналин	0,05	0,04	0,06	21,25			
	Метопролол	0,05	0,05	0,05	19,47			
	Адреналин+ Метопролол	0,05	0,05	0,05	8,12			
AD+AMPD/ 5'Н	Бақылау	12,25	11,28	13,05	45,87	48,17	4	0,033
	Адреналин	13,4	12,54	13,98	53,14			
	Метопролол	16,6	15,65	16,89	29,52			
	Адреналин+ Метопролол	16,2	16,01	16,28	33,77			

Зерттеу нәтижесі бойынша топтар арасында статистикалық мәнді айырмашылықтар бауырдағы антиоксидантты жүйе мен пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігінің ГР-ден басқа барлық көрсеткіштері бойынша анықталды. Бұл статистикалық мәнді айырмашылықтар нақты бақылау тобымен салыстырғанда қай топта (адреналинді, метапролол, адреналин+метапролол қосарлана енгізу) болғанын анықтау үшін топтар арасында апостериорлы салыстыру жүргізілді. Топтар арасында орташа мәнді апостериорлы салыстыру үшін Манна – Уитни параметрлік емес критерийі қолданылды, онда ортаншы мән ретінде медиана (Me) пайдаланылды (кесте 28).

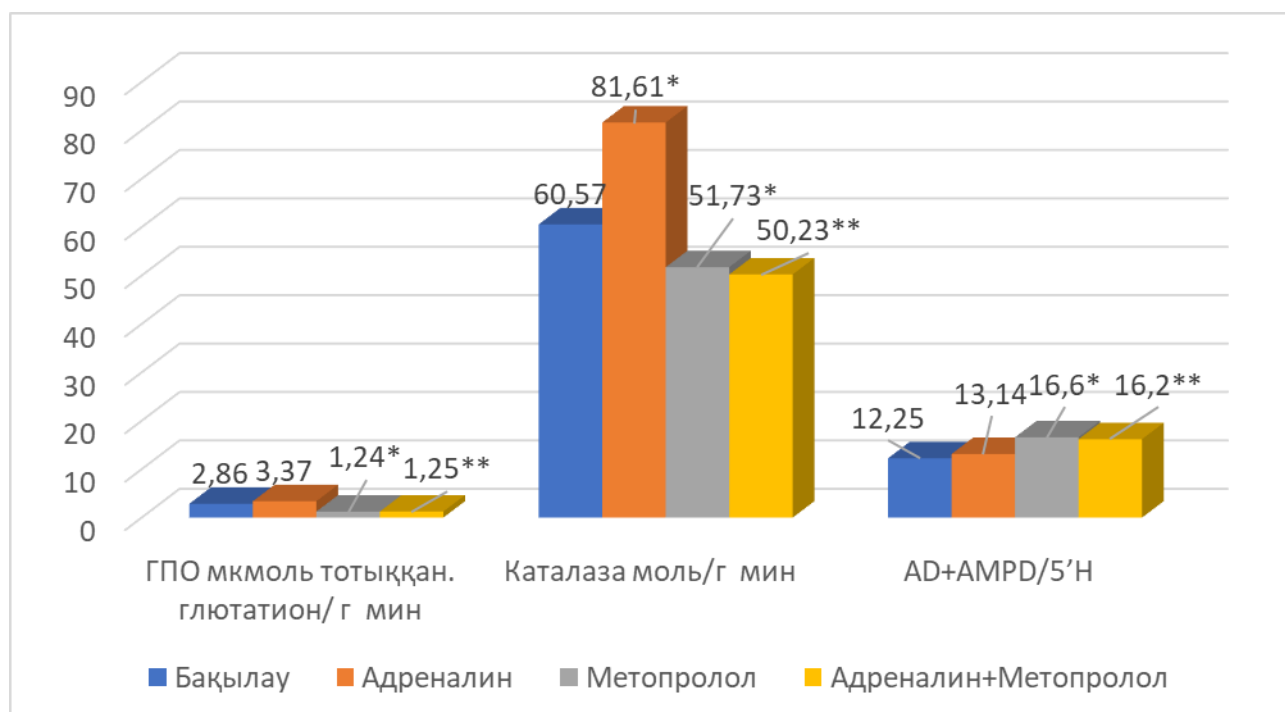
Кесте 28 - Адреналинді, метапрололды, адреналин+метапрололды қосарлана енгізудің бауырда антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігі көрсеткіштерін бақылау тобымен салыстырғанда орташа мәнін апостериорлы зерттеу

ГР мкмоль NADPH\г мин							
Зерттеу топтары	N	Me	Квартиль аралық интервал		Манна-Уитни өлшемі		
			Q1	Q3	U	Z	P
1	2	3	4	5	6	7	8
Адреналин	15	22,01	21,05	23,87	65	-0.45	0.34
Бақылау	20	24,69	22,58	23,51			
Метопролол	15	21,91	20,43	23,82	55	-0.62	0.25
Бақылау	20	24,69	22,58	23,51			
Адреналин+ Метопролол	15	19,85	17,51	22,08	53	-0.44	0.25
Бақылау	20	24,69	22,58	23,51			
ГПО мкмоль тотыққан. глутатион/ г мин							
Адреналин	15	3,37	3,02	3,89	45	-0.45	0.08
Бақылау	20	2,86	2,46	3,25			
Метопролол	15	1,24	1,18	1,30	36	-1.63	0.05
Бақылау	20	2,86	2,46	3,25			
Адреналин+	15	1,25	1,21	1,29	21	-2.37	0.01

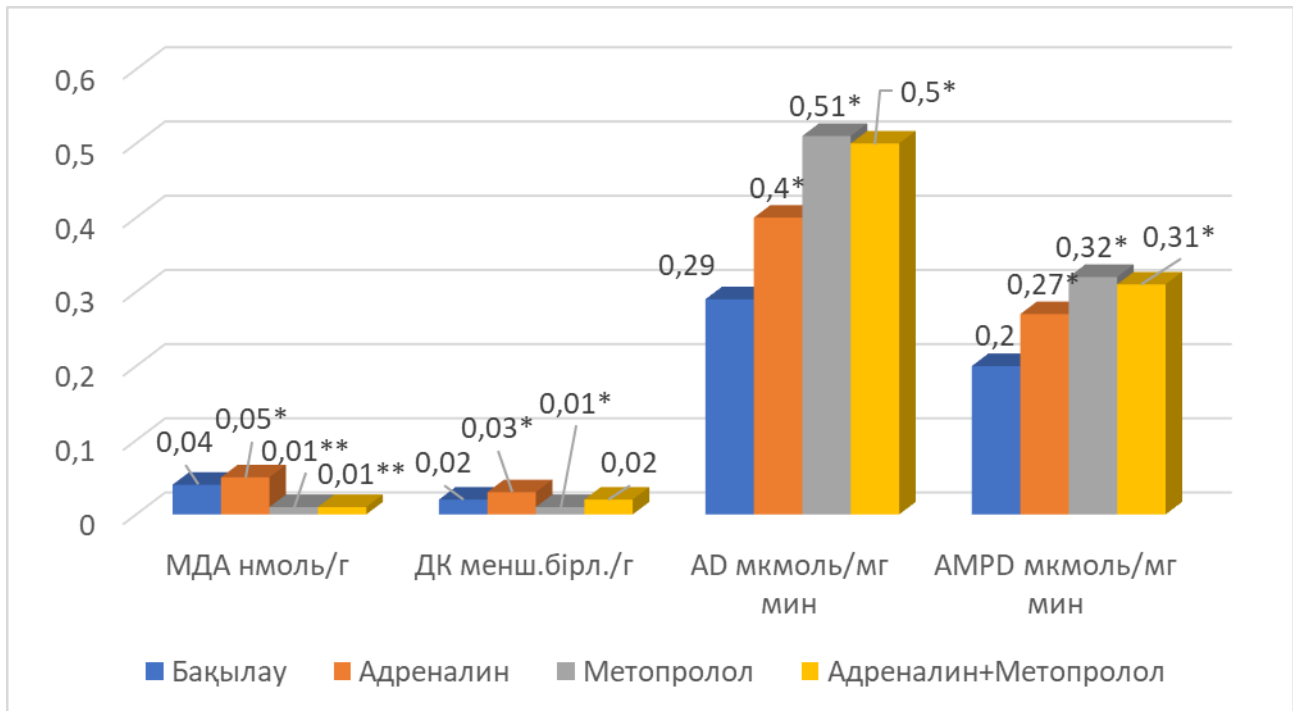
Метопролол							
Бақылау	20	2,86	2,46	3,25			
Каталаза моль/г мин							
Адреналин	15	81,61	76,18	87,21	36	-1.67	0.05
Бақылау	20	60,57	53,45	66,87			
Метопролол	15	51,73	48,83	54,09	46	-1.42	0.05
Бақылау	20	60,57	53,45	66,87			
Адреналин+ Метопролол	15	50,23	45,12	55,47	17	-2.72	0.01
Бақылау	20	60,57	53,45	66,87			
МДА нмоль/г							
Адреналин	15	0,05	0,04	0,06	29	-1,85	0,05
Бақылау	20	0,04	0,04	0,04			
Метопролол	15	0,01	0,01	0,01	31	-1.53	0.05
Бақылау	20	0,04	0,04	0,04			
Адреналин+ Метопролол	15	0,01	0,01	0,01	22	-2.71	0.01
Бақылау	20	0,04	0,04	0,04			
ДК менш.бірл./г							
Адреналин	15	0,03	0,02	0,04	35	-1.82	0.05
Бақылау	20	0,02	0,02	0,02			
Метопролол	15	0,01	0,01	0,01	37	-1.77	0.05
Бақылау	20	0,02	0,02	0,02			
Адреналин+ Метопролол	15	0,02	0,01	0,02	19	-2.69	0.01
Бақылау	20	0,02	0,02	0,02			
АД мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	0,40	0,38	0,43	28	-1.76	0.05
Бақылау	20	0,29	0,08	0,41			
Метопролол	15	0,51	0,50	0,52	35	-1.71	0.05
Бақылау	20	0,29	0,08	0,41			
Адреналин+ Метопролол	15	0,50	0,50	0,50	23	-2.84	0.01
Бақылау	20	0,29	0,08	0,41			
АМРД мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	0,27	0,25	0,29	35	-1.47	0.05
Бақылау	20	0,20	0,18	0,22			
Метопролол	15	0,32	0,31	0,32	42	-1.58	0.05
Бақылау	20	0,20	0,18	0,22			
Адреналин+ Метопролол	15	0,31	0,30	0,32	34	-1,18	0,05
Бақылау	20	0,20	0,18	0,22			
5'Н мкмоль/мг мин							
Адреналин	15	0,05	0,04	0,06	48	-1.56	0.05
Бақылау	20	0,04	0,04	0,04			
Метопролол	15	0,05	0,05	0,05	63	-0.38	0,05
Бақылау	20	0,04	0,04	0,04			
Адреналин+ Метопролол	15	0,05	0,05	0,05	75	0,58	0,12

Бақылау	20	0,04	0,04	0,04			
AD+AMPD/5'Н							
Адреналин	15	13,4	12,54	13,98	54	-0,57	0,25
Бақылау	20	12,25	11,28	13,05			
Метопролол	15	16,6	15,65	16,89	28	-1,88	0,05
Бақылау	20	12,25	11,28	13,05			
Адреналин+Метопролол	15	16,2	16,01	16,28	22	-1,85	0,01
Бақылау	20	12,25	11,28	13,05			

Адреналинді енгізу бауырда (кесте 28) МДА ($p=0,05$) және ДК деңгейін жоғарылатады ($p=0,05$), каталазаны ($p=0,05$) және пуриндер метаболизмі ферменттерін AD, AMPD және 5'Н ($p=0,05$) белсендіреді. Бұл мәліметтер жануарлардың бауырында адреналинді енгізген кезде тотықтырушы стресс жағдайына жуық өзгерістер жүретінін дәлелдейді.



Сурет 28 - Адреналинді, метопрололды және адреналин+метопрололды қосарлана енгізудің бауырда антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігіне әсері



Сурет 29 - Адреналинді, метопрололды және адреналин+метопрололды қосарлана енгізудің бауырда антиоксидантты жүйе және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің белсенділігіне әсері

Бауырда метопролол AD ($p=0,05$) және AMPD белсенділігін ($p=0,05$) арттырады, AD+AMPD/5'Н ферменттерінің белсенділік ($p=0,05$) қатынасын жоғарылатады, МДА ($p=0,05$) және ДК деңгейін ($p=0,05$) азайтады және осыған адекватты түрде антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің (каталаза және ГПО) белсенділігін ($p=0,05$) төмендетеді. Адреналин фонында жануарларға метопролол енгізу (кесте 28) бауырда адреналиннің енгізілуінен кейін туындаған тотықтырушы стресс жағдайының қарқындылығын бәсеңдетеді, оны МДА ($p=0,01$) және ДК ($p=0,01$) деңгейлерінің азаюы және осыған адекватты түрде ГПО ($p=0,01$) және каталаза ($p=0,01$) белсенділігінің төмендеуі дәлел болады. Бұл кезде AD ($p=0,01$), AMPD ферменттерінің ($p=0,01$) белсенділіктерінің шамалы артуы және AD+AMPD/5'Н ферменттері ($p=0,01$) белсенділіктері қатынасының аденозиннің катаболизмі жағына қарай ығысуы орын алады.

3.4 Зерттеу нәтижелерін талдау және қорытынды

Гипотиреоз және адреналэктомия кезінде қанда глутатионды редокс-жүйенің тиолдисульфидті тепе-теңдігінің тотықсызданған эквиваленттердің жоғарылауы жағына қарай функционалды ығысуы орын алады, яғни антиоксидантты қорғау үшін глутатионды редокс-жүйе қарқынды пайдаланылады. Бауырда антиоксидантты қорғау үшін глутатионды редокс-жүйені қарқынды қатыстыру және глутатионпероксидазаның тотықсызданған глутатионды қарқынды пайдалануы орын алады.

Бұл мәліметтер ағзаның барлық жасушаларының метаболизмі мен физиологиялық функцияларын бақылаудың жасушадан тыс гормоналды байланыс пен жасуша жүйесінің қосындысын қамтитын кешенді ұйымдастырылған нақты көпфункционалды ансамбльдердің көмегімен жүзеге асырылатындығын көрсетеді. Тиол қосылыстардың мен ферменттік жиынтықтардың реакциялық қабілеттілігіне ақуыз молекуласының конформациялық өзгерістерін тудыруы мүмкін гормондар әсер етеді.

Осыған байланысты алдын-ала жасалған эксперименттерде біз глутатион-тотықсыздану жүйесінің антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігімен, пуриндік нуклеотидтік метаболизмнің ферменттерімен және иммундық статустың функционалды байланысының болуын зерттеу міндетін қойдық. Біз гипотиреоз кезінде де, адrenaлэктомияда да тиол-дисульфид тепе-теңдігінің ауытқуында жасушаларды антиоксидантты қорғау үшін глутатионның қысқартылған түріне деген қажеттіліктің өсуіне қарай функционалды ығысу жүретіндігін анықтадық. Гипотиреозбен ауыратын жануарлардағы иммундық статустың өзгеруі пуриндік нуклеотидтер метаболизмі үшін ферменттер белсенділігінің төмендеуімен қатар жүреді: 5'-нуклеотидаза, аденозин деаминаза және АМФ деаминаза.

Жалпы, бұл зерттеулер глутатион-тотығу-тотықсыздану жүйесінің антиоксидантты қорғаныс ферменттерімен ғана емес, сонымен қатар пурин нуклеотид метаболизмі және иммундық статус ферменттерінің белсенділігімен де байланысты функционалды байланысын көрсететін мәліметтер алды, біз оларды зерттеуіміздің негізгі серияларында алынған нәтижелерді түсіндіру кезінде ескердік [136-138].

Бұл мәліметтердің барлығы гипотиреоз және адrenaлэктомия кезінде жасушалардың антиоксидантты қорғауы үшін глутатионның тотықсызданған формасын пайдалануды арттыру жағына қарай тиолдисульфидті тепе-теңдік өзгеруінің функционалды ығысуын көрсетеді [139].

Адреналинді 4 мг/кг дозада, зерттеуге 60 минут қалғанда енгізу арқылы жасалған симпатикалық гиперактивация кезінде лейкоциттердің, лимфоциттердің жалпы санының артуымен, CD8+ лимфоциттердің, РТМЛ және НСТ санының төмендеуі, ДК (диенді конъюгаттар) деңгейі жоғарылайды.

Аденозиндезаминаза (AD) белсенділігінің жоғарылауы есебінен «В» коэффициенті артады (аденозиндезаминаза/АМФ-дезаминаза белсенділігінің қатынасы), бұл иммунитеттің Т және В – бөліктерінің функционалды өзара байланысының күшеюін дәлелдейді. Аталған мәліметтер ағзадағы антиоксидантты қорғау жүйесінің пуринді нуклеотидтер метаболизмі мен иммундық статус арасында функционалды өзара байланыстың орын алатыны туралы қағиданы дәлелдейді [140].

Жануарларға АМФ және аденозинді енгізген кезде лейкоциттердің, лимфоциттердің, CD3+ лимфоциттердің, CD4+ лимфоциттердің жалпы саны жоғарылайды, МДА, РТМЛ деңгейі және CD8+ лимфоциттердің жалпы саны

төмендейді, сонымен қатар иммунитеттің Т және В – бөліктерінің функционалды өзара байланысының күшеюі орын алады.

Адреналинді енгізу жүрек пен бауырда ГПО, каталаза, пуриндер метаболизмі ферменттерінің АD и АМРD белсендірілуін тудырады. Аденозин және АМР метаболиттерінің зәр қышқылына дейін катаболизмінің ксантиоксидазды реакциясында оттегінің токсикалық формалары пайда болатыны белгілі, олар липидтердің пероксидті тотығу процестеріне ықпал етеді. Бұл адреналинді жүрекке енгізген кезде анықталған антиоксидазды қорғау ферменттері – глутатионпероксидаза және каталаза ферменттерінің белсендірілуін тудырады.

Тотықтырушы стресс дегеніміз биологиялық ортада оксиданттар мен антиоксиданттардың дисбаланс жағдайының оксиданттар жағына қарай ығысуы екенін ескерсек, адреналинді енгізгеннен кейін жануарлардың жүрегінде және бауырында тотықтырушы стресске жуық жағдай пайда болады деп есептеуге болады [141].

Сау жануарларға аденозинмонофосфатты және аденозинді енгізу жүреkte біртепті өзгерістер тудырады: ГР, ГПО, каталаза белсенділігі төмендейді, МДА деңгейі азаяды, АD және АМРD белсенділігі жоғарылайды. Осыған ұқсас, бауырда АМР және аденозинді енгізу ГР, ГПО белсенділігін төмендетеді, МДА түзілу процесін азайтады, АD және АМРD белсенділігін жоғарылатады. Нәтижесінде, АМР және аденозинді енгізген кезде жүреkte және бауырда пероксидация процесі төмендейді және соған адекватты түрде антиоксидантты қорғау ферменттерінің белсенділігі төмендейді.

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

Адреналин тәрізді, кардиоселективті β_1 -блокатор метопролол, қан сары суында АМРD, АD және 5'Н ферменттерінің белсендірілуін тудырады, лейкоциттердің, лимфоциттердің жалпы санының арттырады, CD8+ лимфоциттер, НСТ санын төмендетеді, В коэффициенті және ДК деңгейін жоғарылатады. Бірақ адреналиннен ерекшелігі, метопролол ГПО және каталаза белсенділігін төмендетеді және МДА деңгейін азайтады.

Симпатикалық гиперактивациясы бар жануарларға метопрололды енгізген соң, қан сары суында лейкоциттердің, CD8+ лимфоциттердің саны төмендейді, РТМЛ жоғарылайды, АD, АМРD, 5'Н белсенділігі артады, антиоксидантты жүйе ферменттерінің (ГР, ГПО, каталаза) белсенділігі төмендейді және МДА деңгейі азаяды.

Жануарларға 1000 мкг қосынды доза түрінде енгізілген АМР және аденозин белгілі-бір дәрежеде, метопролол тәрізді, лейкоциттердің, CD3 лимфоциттердің және CD8+ лимфоциттердің жалпы санын төмендетеді, РТМЛ деңгейін, пуриндер метаболизмі ферменттерінің АD, АМРD, 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.

Жоғарыда көрсетілген мәліметтердің барлығы симпатикалық гиперактивация кезінде қан сары суында β_1 -адреноблокатор метопрололды да, аденозинмен қосынды түрде АМР енгізу де гипердреналинемия әсерінен туындаған пероксидация процесін төмендететінін және соған адекватты түрде ГПО және каталаза белсенділігін азайтатынын дәлелдейді [142].

Гипердреналинемия жүректе AD, AMPD, каталаза белсендірілуімен, МДА деңгейінің жоғарылауымен, 5'Н белсенділігінің артуымен қатар жүреді және аденозин мен АМФ дезаминденуінің күшеюі жағына қарай AD+AMPD/5'Н ферменттері белсенділіктерінің қатынастары жоғарылауы орын алады. Гипердреналинемиядан ерекшелігі, β_1 -адреноблокатор метопролол, МДА және ДК деңгейін төмендетеді және соған адекватты түрде ГР және ГПО белсенділігін төмендетеді, яғни пероксидация процесін азайтады.

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.

Интакты жануарларға адреналинді енгізу бауырда МДА және ДК деңгейінің жоғарылауын тудырады, каталаза және пуриндер алмасуы ферменттерінің AD, AMPD және 5'Н белсендірілуі орын алады. Бұл мәліметтер жүректегі тәрізді, гипердреналинемия кезінде жануарлардың бауырында тотықтырушы стресс жағдайына жуық өзгерістер өтетінін дәлелдейді.

Интакты жануарларға метопрололды енгізу бауырда ГПО және каталаза белсенділігінің, МДА және ДК деңгейінің төмендеуін тудырады, AD және AMPD белсенділігі артады, AD+AMPD/5'Н ферменттері белсенділігінің қатынасы жоғарылайды.

Жүректегі тәрізді, бауырда да метопрололдың әсерінен туындаған β_1 -адреноблокада пероксидация процесін төмендетеді (МДА және ДК төмендеуі) және соған адекватты түрде антиоксидантты қорғау ферменттерінің (каталаза және ГПО) белсенділігін азаяды, AD және AMPD белсенділігі жоғарылайды.

Симпатикалық гиперактивациясы бар жануарларға метопрололды енгізу арқылы туындаған β_1 -адреноблокада бауырда адреналинді енгізу арқылы тудырылған тотықтырушы стресс жағдайын тоқтатады, МДА және ДК деңгейі төмендейді және соған адекватты түрде ГР, ГПО және каталаза белсенділігі азаяды. Симпатикалық гиперактивациясы бар жануарларға аденозинді АМР-пен бірге енгізу бауырда, метопролол тәрізді, адреналиннің енгізілуімен тудырылған, тотықтырушы стресті тоқтатады, МДА және ДК деңгейін төмендетеді, соған адекватты түрде ГР, ГПО және каталаза белсенділігін азайтады.

Тотықтырушы стресс дегеніміз биологиялық ортада оксиданттар мен антиоксиданттардың дисбаланс жағдайының оксиданттар жағына қарай ығысуы екені белгілі, сондықтан симпатикалық гиперактивация жануарлардың жүрегінде және бауырында тотықтырушы стресске жуық жағдайды тудырады деп есептеуімізге болады.

Жүргізілген зерттеулер арқылы анықталғандай, адреналинді 4 мг/кг дозасында зерттеуге дейін 60 минут бұрын енгізу арқылы жасалған симпатикалық гиперактивация кезінде лейкоциттердің, лимфоциттердің жалпы саны артады, CD8+ лимфоциттердің, ЛМТР және НСТ саны төмендейді, ДК (диенді конъюгаттардың) деңгейі жоғарылайды. Аденозиндезаминаза (AD) белсенділігінің жоғарылауы есебінен «В» коэффициенті (AD/AMPD белсенділіктерінің қатынасы) артады, бұл иммунитеттің Т- және В-бөліктерінің функционалды өзара байланысын дәлелдейді.

Жануарларға АМР және аденозинді енгізген кезде лейкоциттердің, лимфоциттердің, CD3+ лимфоциттердің, CD4+ лимфоциттердің жалпы саны жоғарылайды, МДА, ЛМТР деңгейі және CD8+ лимфоциттердің саны төмендейді, сонымен қатар иммунитеттің Т- және В-бөліктерінің функционалды өзара байланысының күшеюі орын алады.

Адреналинді енгізу жүректе және бауырда ГПО, каталаза, пуриндер метаболизмі AD және AMPD ферменттерінің белсенділігін тудырады. Аденозин және АМР метаболиттерінің зәр қышқылына дейін катаболизмінің ксантиноксидазды реакциясында оттегінің токсикалық формалары пайда болатыны белгілі, олар липидтердің асқын тотығу процесіне ықпал етеді. Бұл, әдетте, адреналинді енгізу кезінде жүректе және бауырда, біз анықтағандай, антиоксидантты қорғаныстың ГПО және каталаза ферменттерінің белсендірілуін тудырады. Тотықтырушы стресс дегеніміз биологиялық жүйеде оксиданттардың жоғарылауы жағына қарай оксиданттар мен антиоксиданттардың арасындағы дисбаланс жағдайы екендігін ескерер болсақ, адреналинді енгізгеннен кейін жануарлардың жүрегі мен бауырында тотықтырушы стресске жуық жағдай дамиды деп есептеуге болады.

Сау жануарларға АМР және аденозинді енгізу бір типті өзгерістерге әкеледі: ГР, ГПО, каталаза белсенділігі төмендейді, МДА деңгейі азаяды, AD және AMPD белсенділігі жоғарылайды. Осыған ұқсас, бауырда АМР және аденозин деңгейі ГР, ГПО белсенділігін төмендетеді, МДА түзілу процесін

азайтады, AD және AMPD белсенділігін жоғарылатады. Қорытындысында, аденозин және АМФ енгізген кезде жүректе және бауырда пероксидация процесі төмендейді және осыған адекватты түрде антиоксидантты қорғаныс жүйесі ферменттерінің белсенділігі де төмендейді.

Олай болса, сау жануарларға АМР және аденозинді енгізу, адреналинмен салыстырғанда, стрессорлы реакция тудырмайтыны анықталды. Жүректе және бауырда АМР және аденозин әсерлері антиоксидантты қорғаныс жүйесін сақтауға және тотықтырушы гомеостаз жүйесінің тепе-теңдігін қамтамасыз етуге бағытталған.

Гиперадреналинемия кезінде қосынды доза 1000 мкг дейін АМР және аденозин кешенін енгізу қан сары суында лейкоциттердің, CD3 лимфоциттердің және CD8+ лимфоциттердің жалпы санын төмендетеді, ЛМТР деңгейін жоғарылатады, пуриндер метаболизмінің AD, AMPD, 5'Н ферменттері белсенділігін арттырады, ГПО ГР, каталаза белсенділігін және МДА деңгейін төмендетеді. Жоғарыда алынған нәтижелер гиперадреналинемия кезінде қан сары суында жануарларға АМР және аденозинді енгізудің қосынды әрекеті пероксидация процестерінің төмендеуіне әкелетінін және осыған адекватты түрде антиоксидантты жүйе ферменттерінің белсенділігі төмендейтінін дәлелдейді.

Адреналинді енгізу жүректе AD, AMPD, каталазаның белсендірілуімен, МДА деңгейінің жоғарылауымен, 5'Н белсенділігінің төмендеуімен және аденозин мен АМФ дезаминденуінің күшеюі жағына қарай AD+AMPD/5'Н ферменттерінің белсенділіктерінің қатынасы жоғарылауымен қатар жүреді. Тотықтырушы стресс дегеніміз биологиялық жүйеде оксиданттардың жоғарылауы жағына қарай оксиданттар мен антиоксиданттардың арасындағы дисбаланс жағдайы екендігін ескерер болсақ, осыған байланысты жануарларға адреналинді енгізу тотықтырушы стресске жуық жағдайды тудырады деп есептеуге болады. Гиперадреналинемия кезінде АМР және аденозинді қосынды енгізу жүректе пероксидация процестерінің төмендеуіне әкеледі және осыған адекватты түрде антиоксидантты қорғаныс жүйесі ферменттерінің белсенділігі де төмендейді.

Жануарларға адреналинді енгізу бауырда МДА және ДК деңгейінің жоғарылауын, каталаза және пуриндер метаболизмі ферменттерінің AD, AMPD, 5'Н белсенділігінің тудырады. Бұл мәліметтер жүректегі тәрізді, жануарлардың бауырында да тотықтырғыш стресс жағдайына жуық өзгерістердің жүретінін дәлелдейді. Гиперадреналинемия кезінде аденозин және АМР бауырда МДА және ДК деңгейін төмендетеді және осыған адекватты түрде ГПО мен каталаза белсенділігі де төмендейді.

Алынған мәліметтер антиоксидантты қорғаныс жүйесін күшейту үшін, әртүрлі табиғаты бар тотықтырғыш стресс кезінде және гиперадреналинемия кезінде иммунды жүйе қызметі мен пуринді нуклеотидтер метаболизмі қызметін түзету үшін аденозинді және АМФ-ті пайдалануға болатыны туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді.

Адреналинмен салыстырғанда, бета-адренорецепторлардың тежеушісі – метопролол, пуриндер метаболизмі AMPD, AD 5'Н белсенділіктерінің өте жоғарылауы және ДК мөлшерінің жоғарылауын тудырады. Бірақ, адреналиннен ерекшелігі, метопрололды енгізу босрадикалды тотығу процестерінің интегральды көрсеткіші ретінде МДА деңгейін төмендетеді және осыған адекватты түрде ГПО және каталаза белсенділігі де төмендейді.

Сонымен қатар адреналин фонында жануарларға метопролол енгізу қанда AD, AMPD және 5'Н белсендірілуіне, антиоксидантты жүйе ферменттерінің белсенділігі төмендеуіне (ГР, ГПО және каталаза) және МДА деңгейінің азаюына әкеледі, бұл адреналинді енгізген кезде метопрололдың β 1-адреноблокада тудыруы пероксидация процесін азайтатынын дәлелдейді.

Жүректе адреналинді енгізу AD, AMPD, каталаза белсендірілуімен, 5'Н белсенділігінің төмендеуімен, МДА деңгейінің жоғарылауымен және AD+AMPD/5'Н ферменттері белсенділіктерінің қатынасы аденозин мен АМФ дезаминденуінің күшеюі жағына қарай жоғарылауымен қатар жүреді. Тотықтырушы стресс дегеніміз биологиялық жүйеде оксиданттардың жоғарылауы жағына қарай оксиданттар мен антиоксиданттардың арасындағы дисбаланс жағдайы болатындықтан, осыған байланысты жануарларға адреналинді енгізу тотықтырушы стресске жуық жағдайды тудырады деп есептеуге болады.

Адреналиннен ерекше, интактты жануарларға метопрололды енгізу жүректе МДА және ДК деңгейінің төмендеуіне және осыған адекватты түрде ГР мен ГПО белсенділігінің төмендеуіне әкеледі. Адреналинді енгізгендегімен салыстырғанда AD және AMPD қарқынды белсендірілуі және 5'Н белсенділігінің төмендеуі есебінен, метопролол 3 еседен артық мөлшерде AD+AMPD/5'Н ферменттерінің белсенділік қатынасын инозин мен ИМР түзіле отыра, аденозин және АМФ дезаминдену процестерінің күшеюі жағына қарай арттырады. Аденозиннің үлкен дозаларының проаритмогенді әсерін метопрололдың тежеуін осы механизм арқылы түсіндіруге болады.

Адреналин фонында метопролол, жүректе AD, AMPD және 5'Н белсендірілуін, МДА мен ДК мөлшерінің төмендеуін және осыған адекватты түрде ГР, ГПО және каталаза белсенділіктерінің азаюын тудырады. Бұл кезде AD+AMPD/5'Н ферменттерінің белсенділіктері қатынасының төмендеуі жүректің кардиомиоциттеріне және тегіс бұлшық етіне вазодилатациялық және басқа да әсерлер көрсететін аденозиннің қажетті деңгейін сақтап тұру жағына қарай бағытталған. Олай болса, гиперадреналинемия кезінде жүректе β 1-адренорецепторларды метопрололдың тежеуі пероксидация процестерін азайтады және осыған адекватты түрде антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігі төмендейді.

Адреналинді енгізу бауырда МДА және ДК деңгейін жоғарылатады, каталазаны және пуриндер метаболизмі ферменттерін AD, AMPD және 5'Н белсендіреді. Бұл мәліметтер жануарлардың бауырында, жүректегі тәрізді, адреналинді енгізген кезде тотықтырушы стресс жағдайына жуық өзгерістер

жүретінін дәлелдейді. Интактты жануарлардың бауырында метапролол пероксидация процесін төмендетеді (МДА және ДК төмендейді) және антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің (каталаза және ГПО) белсенділігін төмендетеді, AD және AMPD белсенділігін арттырады.

Адреналинді енгізу кезінде, метопролол, МДА және ДК мөлшерін төмендете отыра, бауырда адреналин тудырған тотықтырғыш стрессорлы реакцияны азайтады және осыған адекватты түрде ГПО мен каталаза белсенділігін төмендетеді. Бұл кезде AD және AMPD белсенділігінің шамалы артуы және AD+AMPD/5'Н ферменттері белсенділіктерінің қатынасы аденозин катаболизмі жағына қарай ығысуы орын алады.

Олай болса, біздің зерттеулерде анықталғандай, симпатикалық гиперактивация кезіндегі β_1 -адреноблокатор метопролол тәрізді, аденозин және AMP пероксидация процесін төмендетеді және соған адекватты түрде антиоксидантты қорғау ферменттерінің белсенділігін азайтады, иммунды статустың жағдайын және пулинді нуклеотидтер метаболизмі ферменттерінің белсенділігін адекватты түрде өзгертеді. Алынған мәліметтер β_1 -адреноблокатор метопрололдың, аденозиннің және АМФ-ң және симпатикалық гиперактивацияның метаболитикалық әсерлерінің кейбір ерекшеліктерін айқындайды.

ҚОРЫТЫНДЫ

1. Адреналинді 60 мин аралығында 4 мг/кг дозада енгізу арқылы жасалған симпатикалық гипербелсенділік жүректе AD, AMPD, каталаза белсендірілуімен, МДА деңгейінің артуымен, 5'Н белсенділігінің төмендеуімен және AD+AMPD/5'Н ферменттері белсенділігінің қатынасы аденозин мен АМФ дезаминденуінің күшеюі жағына қарай жоғарылауымен сипатталады.

Бауырда адреналинді енгізу МДА ($p=0,05$) мен ДК ($p=0,05$) деңгейінің жоғарылауын, каталазаның ($p=0,05$) және пуриндер алмасуының ферменттері AD, AMPD пен 5'Н ($p=0,05$) белсендірілуін тудырады.

Симпатикалық гипербелсенділік кезінде қанда тотығушы стресс жағдайына жуық ығысулар жүреді, бұл ГПО ($p=0,05$), каталаза ($p=0,05$) және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің AD, AMPD, 5'Н ($p=0,05$) белсендірілуімен, МДА ($p=0,05$) және ДК ($p=0,05$) деңгейінің артуымен сипатталады, иммунитеттің Т- және В-бөліктерінің функционалды өзара байланысы күшейеді.

2. Интактты жануарларға 1000 мкг дозада АМР және аденозиннің әсері антиоксидантты қорғаныс жүйесін сақтауға және тотықтырушы гомеостаз жүйесінің тепе-теңдігін қамтамасыз етуге бағытталған. Атап айтқанда, жүректе ГР ($p=0,05$), ГПО ($p=0,05$), каталазаның ($p=0,01$) белсенділігі төмендейді, МДА ($p=0,05$) деңгейі азаяды, AD және AMPD ($p=0,05$) белсенділігі жоғарылайды. Бауырда АМР және аденозинді енгізу ГР ($p=0,05$), ГПО ($p=0,05$) белсенділігінің төмендеуіне, МДА ($p=0,05$) түзілу процесінің әлсіреуіне, AD және AMPD ($p=0,01$) белсенділігінің артуына әкеледі. Қанда МДА ($p=0,05$), РТМЛ ($p=0,05$) деңгейі және CD8+ ($p=0,05$) мөлшері төмендейді, AD/AMPD ($p=0,01$) белсенділігінің қатынасы жоғарылайды, иммунитеттің Т- және В-бөліктерінің функционалды өзара байланысы күшейеді.

Интактты жануарларда β_1 -адреноблокаторы метопрололдың метаболитикалық әсерлерінің ерекшеліктері анықталды. Интактты жануарларға екі күн аралығында 25 мг/кг дозада енгізілген метопролол, қанда пуриндер алмасуы ферменттері AD ($p=0,05$), AMPD ($p=0,05$) және 5'Н ($p=0,05$) белсенділігінің деңгейін арттырады, МДА ($p=0,05$) мөлшері төмендейді және осыған адекватты түрде антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің (ГПО, каталаза) ($p=0,01$) белсенділігі төмендейді. Жүректе метопролол бос радикалды тотығу профестерінің интегралды көрсеткіші ретінде ДК ($p=0,05$) және МДА ($p=0,05$) деңгейін төмендетеді және осыған адекватты түрде ГПО мен каталаза ($p=0,05$) белсенділігін азайтады.

3. 25 мг/кг дозадағы адреналин жануарлар ағзасының адреналинді енгізгендегі тотықтырушы стресті реакциясының көрініс беру деңгейін әлсіретеді. Гиперадреналинемия және әртүрлі тотықтырушы стресс кезінде байқалатын антиоксидантты қорғаныс және пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің қызметтері бұзылуын түзету үшін β_1 -адреноблокатор метопрололды қолдануға болады.

Атап айтқанда, гипердреналинемия кезінде жүректе метапролол АД ($p=0,01$), АМРД ($p=0,01$) және 5`Н ($p=0,01$) белсендірілуін, МДА ($p=0,01$) және ДК ($p=0,01$) мөлшері төмендеуін тудыратыны және осыған адекватты түрде ГР ($p=0,01$), ГПО және каталаза ($p=0,01$) белсенділігінің де төмендейтіні, бұл жүректе пероксидация процестерінің төмендеуін тудыратыны алғашқы рет дәлелденді.

Бауырда гипердреналинемия кезінде метопролол МДА және ДК ($p=0,01$) мөлшерін төмендете отыра, адреналиннің әсерінен туындаған тотықтырушы стресті реакцияны азайтады және осыған адекватты түрде ГПО мен каталаза ($p=0,01$) белсенділігін төмендетеді. Осы кезде АД ($p=0,01$), АМРД ($p=0,01$) белсенділігінің және АД+АМРД/5`Н ($p=0,01$) ферменттерінің белсенділігі қатынасының аденозин катаболизмі жағына қарай біраз жоғарылауы орын алады.

Гипердреналинемия кезінде метопрололдың әсерінен АД+АМРД/5`Н ферменттерінің белсенділігі қатынасының төмендеуі аденозиннің қажетті деңгейін сақтап қалуға бағытталған, ол, біз білетіндей, кардиомиоциттерге және қан тамырларының тегіс бұлшық етіне антиаритмиялық, вазодилататорлы және басқа да әсерлер көрсетеді.

4. Гипердреналинемия кезінде байқалатын антиоксидантты қорғаныс жүйесіндегі өзгерістерді, пуриндер алмасуы ферменттерінің және иммунды реакциялар белсенділігінің өзгеруін түзету үшін аденозин мен АМФ кешенін пайдалануға болатыны анықталған.

Атап айтқанда, аденозин мен АМФ кешенін симпатикалық гипербелсенділік кезінде 1000 мкг қосынды дозада енгізу жүректе АД мен АМРД ($p=0,01$) белсендірілуіне, АД+АМРД/5`Н белсенділіктерінің қатынасы аденозин мен АМФ катаболизмі жағына қарай жоғарылайтыны, МДА мен ДК ($p=0,01$) мөлшерінің төмендеуін тудыратыны және осыған адекватты түрде ГР, ГПО мен каталаза ($p=0,01$) белсенділігі төмендейтіні алғашқы рет анықталды, бұл осы мүшеде пероксидация процестерінің төмендеуін дәлелдейді.

Бауырда гипердреналинемия кезінде аденозин мен АМФ кешені МДА мен ДК ($p=0,01$) деңгейін төмендетеді және осыған адекватты түрде ГПО мен каталаза ($p=0,01$) белсенділігі төмендейді, сол арқылы адреналиннің әсерінен туындаған тотықтырушы стресс деңгейі төмендейді.

Қанда гипердреналинемия кезінде аденозин мен АМФ кешенін енгізу пуриндер алмасуы ферменттерінің АД, АМРД, 5`Н және ГР ($p=0,01$) белсенділігін жоғарылатады, ГПО, каталаза белсенділігін және МДА ($p=0,01$) деңгейін төмендетеді.

Симпатикалық гипербелсенділік кезіндегі β 1-адреноблокатор метопролол тәрізді, аденозин мен АМФ – пероксидация процесін төмендететіні және осыған адекватты түрде антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің белсенділігін төмендететіні және пуриндер алмасуы ферменттерінің белсенділігін өзгертетіні анықталған.

Тәжірибелік ұсыныстар

- Гиперадреналинемиямен жүретін ауруларды диагностикалау үшін пулиндік нуклеотидтер метаболизмі ферменттерінің - АД, АМПД, 5'Н қандағы белсенділігін және антиоксидантты қорғаныс ферменттері ГПО мен каталазды анықтау ұсынылады.

- Шығу тегі әртүрлі айқын симпатикалық гиперактивация және тотықтырғыш стресспен байланысты жағдайларда бақыланатын антиоксидантты қорғаныстың, иммундық жүйе қызметінің және пулинді нуклеотидтердің метаболизмінің өзгерістерін түзету үшін β 1-адреноблокатормен қатар аденозинді және АМФ қолдану ұсынылады

- Диссертацияның нәтижелері ғылыми зертханаларда, сонымен қатар «Жалпы медицина», «Стоматология», «Фармация» мамандықтары бойынша бакалавриаттың білім беру бағдарламасын жүзеге асыру үшін биохимия және химиялық пәндер кафедрасының, физиологиялық пәндер кафедрасының оқу-әдістемелік процесінде енгізілді.

ПАЙДАЛАНЫЛГАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Макарова Н.А. "Роль компенсаторных механизмов в патогенезе ишемической болезни сердца" Клиническая медицина, vol. 91, no. 9, 2013, pp. 4-9.
- 2 Rahman W1 , Akhter N2 , Hossain MA3 , Nazrina S. Role of Carvedilol in Prevention of Adrenaline Induced Myocardial Infraction in Experimental Animal / JAFMC Bangladesh. Vol 12, No 2 (December) 2016
- 3 Чинкин А.С.. "Соотношения адреналин : норадреналин и альфа- : бета-адренорецепторы в миокарде и адренергические хроно- и инотропные реакции при экстремальных состояниях и адаптации" Наука и спорт: современные тенденции, vol. 4, no. 3 (4), 2014, pp. 10-18.
- 4 Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2 т. Том 2. ГЭОТАР-Медиа 2013, с.792
- 5 Герасименко Диана Константиновна. "Роль катехоловых аминов в приспособительных реакциях сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам" Вопросы науки и образования, no. 7 (19), 2018, pp. 23-25.
- 6 Guido Grassi. Sympathetic activation and prognosis in cardiovascular disease. European Society of Cardiology. 2006, Vol. 5, N° 1 – 11
- 7 Mittal N, Shafiq N, Reddy S, Malhotra S, Kumari S, Varma S. Evaluation of efficacy of metoprolol in patients having heart failure with preserved ejection fraction: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Perspect Clin Res.* 2017;8(3):124-131. doi:10.4103/2229-3485.210449
- 8 Терешенко С.Н., Косицына И.В., Джаиани Н.А. Все ли мы знаем об особенностях метопролола в лечении ишемической болезни сердца? // Кардиология. - 2005. - №4. - С. 98-101.
- 9 Morris J, Dunham A. Metoprolol. [Updated 2020 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532923/>
- 10 Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С. Ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов в оценке функциональной полноценности иммунитета // Биомедицинская химия. - М., 2005. - Т. 51, №2. - С. 199-205.
- 11 Тапбергенов С.О. Тапбергенов Т.С. Ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов и иммунный статус при стрессорных состояниях разного происхождения // Успехи современного естествознания. – 2009. - №7. - С. 92-93.

12 Mads Hald Andersen¹, David Schrama², Perthor Straten¹, Jürgen C. Becker². Cytotoxic T Cells. *Journal of Investigative Dermatology* Volume 126, Issue 1, January 2006, Pages 32-41

13 Gaucher C, Boudier A, Bonetti J, Clarot I, Leroy P, Parent M. Glutathione: Antioxidant Properties Dedicated to Nanotechnologies. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(5):62. Published 2018 Apr 27. doi:10.3390/antiox7050062

14 В. В. Лелевич, В. М. Шейбак, Н. Э. Петушок. БИОХИМИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ. Пособие для студентов лечебного факультета. Министерство здравоохранения Республики Беларусь УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ «ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ». Гродно ГрГМУ 2016. С.152

15 Burnstock, G. Pathophysiology and therapeutic potential of purinergic signaling / G. Burnstock // *Pharmacol Rev*-2006-Vol. 58-P.58–86.

16 I. Carmi-Levy [et al.] Diadenosine tetraphosphate hydrolase is part of the transcriptional regulation network in immunologically activated mast cells / // *Mol. Cell. Biol.* – 2008. – Vol. 28, № 18. – P. 5777–5784.

17 M.L. Hart [et al.] Direct treatment of mouse or human blood with soluble 5'-nucleotidase inhibits platelet aggregation / // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*- 2008-Vol. 28-P.1477–1483

18 Обмен нуклеопротеинов в норме и при патологии. (Модуль 1, IV семестр) : учеб.-метод. пособие по биологич. химии для студентов – иностранных граждан специальности 7.12010001 «Лечебное дело» / сост. Е. В. Александрова, Н. В. Крисанова, Н. П. Рудько. – Запорожье : ЗГМУ, 2016. – 72 с.

19 Литвицкий Пётр Францевич, and Мальцева Л.Д.. "Нарушения обмена белков, аминокислот и нуклеиновых кислот" *Вопросы современной педиатрии*, vol. 14, no. 1, 2015, pp. 95-107.

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

21 Moffatt BA, Ashihara H. Purine and pyrimidine nucleotide synthesis and metabolism. *Arabidopsis Book*. 2002;1:e0018. doi:10.1199/tab.0018

22 Gessi S, et al. The A₃ adenosine receptor: an enigmatic player in cell biology. *Pharmacol. Ther.* 2008;117:123–140. [PubMed] [Google Scholar]

23 Zhong H, et al. Activation of murine lung mast cells by the adenosine A₃ receptor. *J. Immunol.* 2003;171:338–345. [PubMed] [Google Scholar]

24 Singh L, Kulshrestha R, Singh N, Jaggi AS. Mechanisms involved in adenosine pharmacological preconditioning-induced cardioprotection. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2018 May;22(3):225-234. doi: 10.4196/kjpp.2018.22.3.225. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29719445; PMCID: PMC5928336.

25 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 Nov 27;20(23):5964. doi: 10.3390/ijms20235964. PMID: 31783510; PMCID: PMC6928742.

26 Singh L, Viridi JK, Maslov LN, Singh N, Jaggi AS. Investigating the possible mechanisms involved in adenosine preconditioning-induced cardioprotection in rats. *Cardiovasc Ther*. 2018 Jun;36(3):e12328. doi: 10.1111/1755-5922.12328. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29604187.

27 Еремеев, А. Г. Современные антиаритмические средства. Какой выбор у клинициста? / А. Г. Еремеев. — Текст : непосредственный // Молодой ученый. — 2018. — № 46 (232). — С. 80-86.

28 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 Jan;205:9-15. doi: 10.1016/j.imlet.2018.04.006. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29702147.

29 Haskó G, Antonioli L, Cronstein BN. Adenosine metabolism, immunity and joint health. *Biochem Pharmacol*. 2018 May;151:307-313. doi: 10.1016/j.bcp.2018.02.002. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29427624; PMCID: PMC5899962.

30 Jacobson KA, Tosh DK, Jain S, Gao ZG. Historical and Current Adenosine Receptor Agonists in Preclinical and Clinical Development. *Front Cell Neurosci*. 2019 Mar 28;13:124. doi: 10.3389/fncel.2019.00124. PMID: 30983976; PMCID: PMC6447611.

31 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;5:11594. Published 2015 Jun 25. doi:10.1038/srep11594

32 Porkka-Heiskanen T. & Kalinchuk A. V. Adenosine, energy metabolism and sleep homeostasis. *Sleep Med Rev* 15, 123–135 (2011). [PubMed] [Google Scholar]

33 Haskó, György et al. “Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases.” *Nature reviews. Drug discovery* vol. 7,9 (2008): 759-70. doi:10.1038/nrd2638

34 Fredholm BB, Chern Y, Franco R, Sitkovsky M. Aspects of the general biology of adenosine A_{2A} signaling. *Prog. Neurobiol*. 2007;83:263–276. [PubMed] [Google Scholar]

35 Елисеев В.В., Овчинникова А.Г., Евдокимова Н.Р. Антиаритмическое действие аденозина при экспериментальном инфаркте миокарда // Кардиология. - 1987. - № 7. - С.101-103.

36 Елисеев В.В., Овчинникова А.Г., Евдокимова Н.Р. Антиаритмическое действие аденозина при экспериментальном инфаркте миокарда // Кардиология. - 1987. - № 7. - С.101-103.

37 Козловский В.И., Зинчук В.В., Станкевич П.Б., and Хлопицкий С.. "Роль аденозина в регуляции функций сердечно-сосудистой системы" Журнал Гродненского государственного медицинского университета, no. 1 (17), 2007, pp. 49-53.

38 Козловский В.И., Зинчук В.В., Станкевич П.Б., Хлопицкий С. Роль аденозина в регуляции сердечно-сосудистой системы // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2007. - №1(17). – Р. 49-53.

39 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. – Р. 205-212.

40 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:H2478–H2486. [PubMed] [Google Scholar]

41 Hasko G, Cronstein BN. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. Trends Immunol. 2004;25:33–39. [PubMed] [Google Scholar]

42 Jacobson KA, Gao ZG. Adenosine receptors as therapeutic targets. Nature Rev. Drug Discov. 2006;5:247–264. Comprehensive review of the role of adenosine receptors in regulating the disease processes of various organs. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

43 Mustafa SJ, Morrison RR, Teng B, Pelleg A. Adenosine receptors and the heart: role in regulation of coronary blood flow and cardiac electrophysiology. Handb Exp Pharmacol. 2009;193:161–188. - PMC - PubMed

44 Borowiec, A. Adenosine as a metabolic regulator of tissue function: production of adenosine by cytoplasmic 5'-nucleotidases // Acta Biochimica Polonica -2006. - Vol. 53, №2. - P. 269 - 278.

45 Eltzhig, H.K. Coordinated adenine nucleotide phosphohydrolysis and nucleoside signaling in posthypoxic endothelium: role of ectonucleotidases and adenosine A_{2B} receptors / J. Exp. Med. - 2003. - Vol. 198, №5. - P. 783 - 796.

46 Che J, Chan ES, Cronstein BN. Adenosine A_{2A} receptor occupancy stimulates collagen expression by hepatic stellate cells via pathways involving protein kinase A, Src, and extracellular signal-regulated kinases 1/2 signaling cascade or p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. Mol. Pharmacol. 2007;72:1626–1636. [PubMed] [Google Scholar]

47 Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С. Ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов в оценке функциональной полноценности иммунитета // Биомедицинская химия. – М., 2005. – Т.51, № 2. – С. 199-205.

48 Тапбергенов С.О. Механизмы адаптации и ферменты обмена адениловых нуклеотидов // Современные проблемы экологической физиологии: матер. науч.-практ. конф. – Алматы, 2008. –154 с.

49 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;110:2685–2695. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

50 Ryzhov S, Goldstein AE, 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;70:727–735. [PubMed] [Google Scholar]

51 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.

52 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.

53 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.

54 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.

55 Жакиянова Ж.О., Жетписбаев Г.А., Аргынбекова А.С. Обмен пуриновых нуклеотидов при адаптации облученного радиацией организма в эксперименте // Вестник НЯЦ РК. - 2004. - №4 (20). –С.56-59

56. Yegutkin GG. Nucleotide- and nucleoside-converting ectoenzymes: important modulators of purinergic signalling cascade. *Biochim. Biophys. Acta*. 2008;1783:673–694. [PubMed] [Google Scholar]

57. Бодиенкова К.М., Фоминых И.Б., Курчевенко С.И. Иммунологическая реактивность // Проблемы эндокринологии. – 2001. – №3. – С.123-124.

58 Bodin P., Burnstock G. Evidence that release of adenosine triphosphate from endothelial cells during increased shear stress is vesicular // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 38, №6. – P. 900 – 908.

59 Pimkin M., Markham G.D. Inosine 5'-monophosphate dehydrogenase // *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. – 2009. – №76. – P. 1-54.

60 Тулеуханов С.Т., Бактыбаева Л.К. Свамбаев Е.А., Атанбаева Г.К., Садыббек Ж.Б. Суточные колебания иммунных клеток периферической крови крыс при острой интоксикации ацетатом свинца // Современные проблемы экологической физиологии: матер. науч.-практ. конф. – Алматы, 2008. – С. 34 - 162.

61 Fredholm BB, Irenius E, Kull B, Schulte G. Comparison of the potency of adenosine as an agonist at human adenosine receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Biochem. Pharmacol.* 2001;61:443–448. [PubMed] [Google Scholar]

62 Fredholm BB. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair. *Cell Death Differ.* 2007;14:1315–1323. [PubMed] [Google Scholar]

63 Layland J, Carrick D, Lee M, Oldroyd K, Berry C. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:581–591. - PubMed

64 Headrick JP, Ashton KJ, Rose'meyer RB, Peart JN. Cardiovascular adenosine receptors: expression, actions and interactions. *Pharmacol Ther.* 2013;140:92–111.

65 Antonioli L., Fornai M., Blandizzi C., Haskó G. The Adenosine Receptors. In: Varani P.A.K., Gessi S., Merighi S., Vincenzi F., editors. *Adenosine Regulation of the Immune System.* Springer International Publishing; Berlin/Heidelberg, Germany: 2018. pp. 499–514.

66 Besedovsky H. O., del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses // *Endocr.Rev.*– 1999. – Vol. 17, №1. – P. 64–102.

67 Лукьянова Л.Д. Молекулярные механизмы тканевой гипоксии и адаптации организма // *Физиол. Украин. журн.* 2003. Т. 49, № 3. С. 17-35

68 Gaucher, Caroline et al. “Glutathione: Antioxidant Properties Dedicated to Nanotechnologies.” *Antioxidants* (Basel, Switzerland) vol. 7,5 62. 27 Apr. 2018, doi:10.3390/antiox7050062).

69 Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr J.* 2016 Jul 25;15(1):71. doi: 10.1186/s12937-016-0186-5. PMID: 27456681; PMCID: PMC4960740.

70 Тапбергенов С.О., Олжаева Р.Р. Активность ферментов антиоксидантной защиты и метаболизма пуриновых нуклеотидов при гипотиреозе и ртутной интоксикации // *Научные труды 1 съезда физиологов СНГ.* – Сочи; Дагомыс; М., 2005. – С. 169-170.

71 Алиев С.А. Глутатион как компонент антиоксидантной защитной системы в структурах головного мозга в норме и при пищевой депривации животных. // *Биологические науки* . – 2017.– N 1-3(27). – С. 269-276. 2017 ·

72 Berndt C, Lillig CH. Glutathione, Glutaredoxins, and Iron. *Antioxid Redox Signal.* 2017 Nov 20;27(15):1235-1251. doi: 10.1089/ars.2017.7132. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28537421.

73 Su LJ, Zhang JH, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D, Jiang F, Peng ZY. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Oct 13;2019:5080843. doi: 10.1155/2019/5080843. PMID: 31737171; PMCID: PMC6815535.

74 AbdulSalam SF, Thowfeik FS, Merino EJ. Excessive Reactive Oxygen Species and Exotic DNA Lesions as an Exploitable Liability. *Biochemistry.* 2016 Sep

27;55(38):5341-52. doi: 10.1021/acs.biochem.6b00703. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27582430; PMCID: PMC5586498.

75 Abdelsaid MA, El-Remessy AB. S-glutathionylation of LMW-PTP regulates VEGF-mediated FAK activation and endothelial cell migration. *J Cell Sci* 125: 4751–4760, 2012. [PubMed] [Google Scholar].

76 Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю., Горобец Н.И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. - К.: Морион, 2004. - 160 с.

77 Lei XG, Zhu JH, Cheng WH, Bao Y, Ho YS, Reddi AR, Holmgren A, Arnér ES. Paradoxical Roles of Antioxidant Enzymes: Basic Mechanisms and Health Implications. *Physiol Rev.* 2016 Jan;96(1):307-64. doi: 10.1152/physrev.00010.2014. PMID: 26681794; PMCID: PMC4839492.

78 Radi R, Turrens JF, Chang LY, Bush KM, Crapo JD, Freeman BA. Detection of catalase in rat heart mitochondria. *J Biol Chem* 266: 22028–22034, 1991. [PubMed] [Google Scholar].

79 Thiriet M. Cardiovascular Disease: An Introduction. *Vasculopathies: Behavioral, Chemical, Environmental, and Genetic Factors*, (2019). 8, 1–90. https://doi.org/10.1007/978-3-319-89315-0_1

80 Новиков В. Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. "Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция" *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, vol. 12, no. 4, 2014, pp. 13-21.

81 Чанчаева Е.А., Айзман Р. И., Герасев А. Д.. "Современное представление об антиоксидантной системе организма человека" *Экология человека*, no. 7, 2013, pp. 50-58.

82 Zhang L, Wang X, Cueto R, Effi C, Zhang Y, Tan H, Qin X, Ji Y, Yang X, Wang H. Biochemical basis and metabolic interplay of redox regulation. *Redox Biol.* 2019 Sep;26:101284.

83 Толпыгина О.А. "Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор)" *acta biomedica scientifica*, no. 2-2, 2012, pp. 178-180.

84 Калинина Е. В., ЧЕРНОВ Н. Н., НОВИЧКОВА М. Д. РОЛЬ ГЛУТАТИОНА, ГЛУТАТИОНТРАНСФЕРАЗЫ И ГЛУТАРЕДОКСИНА В РЕГУЛЯЦИИ РЕДОКС-ЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ фероза и глутаредоксин *Успехи биологической химии*, т. 54, 2014, с. 299–348

85 Гривенникова В. Г., Виноградов А. Д. Генерация активных форм кислорода митохондриями. *Успехи биологической химии*, т. 53, 2013, с. 245–296

86 Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция. *ОБЗОРЫ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ. ТОМ 12/2014/4* с. 13–21

87 Куликов В.Ю. Роль окислительного стресса в регуляции метаболической активности внеклеточного матрикса соединительной ткани (обзор) // Медицина и образование в Сибири. 2009. №4. С. 43.

88 Красновский А.А. Первичные механизмы фотоактивации молекулярного кислорода. История развития и современное состояние исследований // Биохимия. – 2007. – Т. 72, Вып. 10. – С. 1311–1331.

89 Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В. Редокс-регуляция клеточных функций (обзор). Биохимия. – 2007 – Т.72. - №2. С. 158-175.

90 Quintana-Cabrera R, Fernandez-Fernandez S, Bobo-Jimenez V, Escobar J, Sastre J, Almeida A, Bolaños JP. γ -Glutamylcysteine detoxifies reactive oxygen species by acting as glutathione peroxidase-1 cofactor. Nat Commun. 2012 Mar 6;3:718. doi: 10.1038/ncomms1722. PMID: 22395609; PMCID: PMC3316877.

91 Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. - СПб.: Фолиа.нт, 2000. – 104 с.

92 Вострикова Е.А. Изменения перекисного окисления липидов при бронхиальной обструкции // Пульмонология. – 2006. – №1. – С. 64-67.

93 Ефремова А.В., Стручкова Ф.Е., Николаев В.М. Перекисное окисление липидов у больных хроническими гастритами в зависимости от степени инфицированности *Helicobacter pylori* // Якутский медицинский журнал.- 2010. – №2. – С. 39-42.

94 Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. –2000. – №7. – С. 48-57

95 Соколовский В.В. Тиолдисульфидная система в биохимическом механизме реакции организма на экстремальные воздействия // Вестник СПб Гос. Мед. Акад. им. Мечникова. – 2004. - №4(5). – С. 97-10.

96 Соколовский В.В. Ускорение окисления тиоловых соединений при возрастании солнечной активности. // Труды IV Международного Конгресса «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине». - 2006. - С. 121-131.

97 Kreppel H., Reichl F. et al. Efficacy of various dithiol compounds in acute arsenic trioxide poisoning in mice // Arch. Toxicol. – 1990. – Vol. 64, №5. – P. 385-392.

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

99 Остроумова О.Д., and Фомина В.М.. "Применение бета-блокаторов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на метопролол" Медицинский совет, no. 12, 2015, pp. 72-77.

100 Беловол А.Н.. "Клиническая фармакология бета-блокаторов, применяемых при хронической сердечной недостаточности" Мир медицины и биологии, vol. 8, no. 1, 2012, pp. 7-13.

101 Jose Lopez-Sendon, Karl Swedberg, John McMurray et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-

Blockers of the European Society of Cardiology. Task Force Members, // Eur Heart J. - 2004. - №25. – P. 1341-1362.

102 Bonsu KO, Owusu IK, Buabeng KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Review of novel therapeutic targets for improving heart failure treatment based on experimental and clinical studies. Ther Clin Risk Manag. 2016 Jun 3;12:887-906. doi: 10.2147/TCRM.S106065. PMID: 27350750; PMCID: PMC4902145.

103 Радченко А.Д.. "Бета-блокаторы в лечении артериальной гипертензии: за и против" Артериальная гипертензия, no. 6 (26), 2012, pp. 91-117.

104 Маколкин В.И.. "О целесообразности применения β -адреноблокаторов при артериальной гипертонии: еще раз «за» и «против»" Рациональная фармакотерапия в кардиологии, vol. 5, no. 2, 2009, pp. 83-88.

105 Frishman WH. β -Adrenergic blockade in cardiovascular disease. // J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2013 Jul;18(4):310-319.

106 Марцевич С.Ю. И вновь о бета-адреноблокаторах при артериальной гипертонии. Что же рекомендовать практическому врачу? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009;(1):83-6.

107 Терещенко С.Н. Бета-адреноблокаторы: возможности расширения показаний к применению. Consilium Medicum 2005;7(5):392-6.

108 Silvestri A., Galetta P., Cerqueatani E. et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. Eur Heart J 2003;24:1928-32

109 Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005;366:1545-53.

110 Чазова И.Е. β -Адреноблокаторы: место их применения при артериальной гипертонии в современных условиях. Системные гипертензии. Приложение к журналу Consilium Medicum 2007;(2):4-7.

111 Маколкин В.И. Определено ли место β -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертонии? Системные гипертензии. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2006;(2):54-7.

112 Bouzamondo A., Hulot J.S., Sanchez P. et al. Beta-blocker treatment in heart failure // Fundam Clin Pharmacol. – 2001. - №15. – P. 95-109.

113 Nuttall S.L., Routledge H.C., Kendall M.J. A comparison of the beta1-selective of three beta-blockers // J Clin Pharmacol. – 2003. – Vol. 28, №3. – P. 79-86.

114 Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the Office on the protection of animals used for scientific purposes of 22 September 2010 // Official Journal of the European Union. – 2010. – L. 276. – P. 33-79.

115 Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау Министрлігінің 2007 жылдың 25 шілдедегі №442 «Қазақстан Республикасындағы клиникаға дейінгі, медициналық-биологиялық эксперименттерді және клиникалық сынақтарды жүргізу туралы Ережесіне». – Астана, 2007.

116 Тапбергенов Т.С., Тапбергенова С.М. Диагностическое значение определения активности аденилатдезаминазы сыворотки крови // Лабораторное дело. – 1984.– №2. – С. 104-107.

117 Прокопенко В.М., Павлова Н.Г. Значение глутатионзависимых ферментов антиоксидантной защиты в функциональной активности человека // Акушерство и гинекология. – 2014. – №1. – С. 106-107.

118 Романова В.Н. Сравнительное изучение активности каталазы в женском грудном и в коровьем молоке // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 2. С. 56-57.

119 Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С., Советов Б.С., Возможные механизмы влияния аденозиндезаминазы и АМФ-дезаминазы на Т-лимфоциты крови // «СОВРЕМЕННАЯ ФИЗИОЛОГИЯ НА СЛУЖБЕ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА», 26-28 сентября 2018 г., Алматы, Казахстан, №2 (1) 2018 с 55-60.

120 Krohn, R.I. (2002). The Colorimetric Detection and Quantitation of Total Protein, Current Protocols in Cell Biology, A.3H.1-A.3H.28, John Wiley & Sons, Inc.

121 Bhattacharjee, Soumen. "Membrane Lipid Peroxidation and Its Conflict of Interest: the Two Faces of Oxidative Stress." *Current Science*, vol. 107, no. 11, 2014, pp. 1811–1823.

122 Дерюгина А.В. Корягин А.С. Копылова С.В. Таламанова М.Н. МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ СТРЕССОВЫХ И АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ СИСТЕМЫ КРОВИ (электронное методическое пособие) Нижний Новгород 2010, С. 25.

123 Тис А.А., Мороз В.Л., Горецкая М.В., and Шейбак В.М.. "Оценка иммунного статуса в норме и патологии" Журнал Гродненского государственного медицинского университета, no. 2 (2), 2003, pp. 71-74.

124 LeBien TW, Tedder TF. В lymphocytes: how they develop and function. *Blood*. 2008. 112 (5): 1570–80.

125 Тапбергенов, С. О., and Т. С. Тапбергенов. "Ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов в оценке функциональной полноценности иммунитета." *Биомедицинская химия* 51.2 (2005): 199-205.

126 Юдина Ю. В., Белая О.Ф., Паевская О.А., Зуевская С.Н.. "Миграционная активность лейкоцитов как показатель гиперчувствительности замедленного типа у больных розеями" *Клиническая лабораторная диагностика*, vol. 62, no. 4, 2017, pp. 240-245.

127 Клименко Т.М., О.В. Воробьева, Г. Герасимов. Тест восстановления нейтрофилами нитросинего тетразолия в диагностике некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных. *ЖУРНАЛ «ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА»* 3(12) 2008.

128 Меньшиков И.В, Бедулева Л.В. Основы иммунологии. Лабораторный практикум. – Ижевск, 2001. – С. 78-80.

129 Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием

программного обеспечения STATISTICA и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и здравоохранение. – 2016. - №2.- С. 5-28.

130 Советов Б.С., Смаилова Ж.К., Олжаева Р.Р., Олжаева Г.Р. Аденозинмонофосфаттың тәжірибелік жануарларда иммунды статус жағдайына, пуринды нуклеотидтер алмасуы метаболиттеріне, антиоксидантты қорғау жүйесі ферменттерінің белсенділігіне әсерін бағалау // *Materialy IX Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji «Aktualne problem nowoczesnych nauk - 2013» Volume 26. Nauk biologicznych. Przemysl. Nauka i studia* – str. 53-56.

131 Тапбергенов С.О., Советов Б.С., Бекбосынова Р.Б., Болысбекова С.М. Глутатионовая редокс-система, иммунный статус, ферменты антиоксидантной защиты и метаболизма пуриновых нуклеотидов при гипотиреозе // *Биомедицинская химия*. – 2015. – Т. 61, вып. 6. – С. 737-741.

132 Тапбергенов С.О., Советов Б.С., Бекбосынова Р.Б., Болысбекова С.М. Функциональное состояние компонентов белков теплового шока глутатионредуктазы и глутатионовой редокс системы при перегревании и охлаждении // *Успехи современного естествознания*. – 2015. - №1. - С. 781-784

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

134 Lerman V.B., Belardinelli L. Cardiac electrophysiology of adenosine. Basic and clinical concepts. // *Circulation*. – 1991. - №83. – P. 1499-1509.

135 Маколкин В.И., Ахмедова О.О., Бувальцев В.И. и др. Клинические и метаболические эффекты кардиоселективных β -адреноблокаторов небиволола и метопролола у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // *Кардиология*. - 2003. - №2. - С. 40-43.

136 Тапбергенов С.О., Советов Б.С., Бекбосынова Р.Б. Глутатионовая редокс-система и ферменты антиоксидантной защиты при гипертиреозе и адреналэктомии // *Медицинские науки*. – 2015. – №1. – С. 192-194.

137 Тапбергенов С.О., Советов Б.С. Иммунный статус, система антиоксидантной защиты и ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов при симпатической гиперактивации // *Наука и здравоохранение*. – 2017. - №2. - С. 80-91.

138 Тапбергенов С.О., Советов Б.С., Тапбергенов А.Т. Особенности воздействия аденозина, АМФ и гиперадреналинемии на иммунный статус, ферменты метаболизма пуриновых нуклеотидов и систему антиоксидантной защиты // *Биомедицинская химия* - 2016. – Т. 62, вып. 6. - С. 645-649.

139 Тапбергенов С.О., Советов Б.С., Тапбергенов А.Т., Элина Ганн. Метаболические эффекты сочетанного введения комплекса аденозин и АМФ при гиперадреналинемии // *Наука и здравоохранение* – 2017. - №2. - С. 92-104.

140 Советов Б.С., Смаилова Ж.К., Олжаева Р.Р., Муртазина Д.Д. Симпатикалық белсендіру кезінде В1 адреноблокаторлардың және пуринді

нуклеотидтер метаболиттерінің иммунды статусқа әсері // Академик Б. Атчабаров атындағы «Экология. Радиация. Денсаулық» XII – ші халықаралық ғылыми – тәжірибелік және Семей ядролық сынақ полигонының жабылуының 25 жылдығына арналған конференция. – Семей, 2016. - 169 б.

141 Советов Б.С., Смаилова Ж.К., Бекбосынова Р.Б., Омарова А.Ш. Симпатикалық белсендіру кезінде В1 адреноблокаторлардың және пуринді нуклеотидтер метаболиттерінің антиоксидантты жүйеге әсері // Академик Б. Атчабаров атындағы «Экология. Радиация. Денсаулық» XII – ші халықаралық ғылыми – тәжірибелік және Семей ядролық сынақ полигонының жабылуының 25 жылдығына арналған конференция. – Семей, 2016. - 170 б.

142 Тапбергенов С.О., Советов Б.С., Тапбергенов А.Т., Элина Ганн. Метоболические эффекты сочетанного введения адреналина и блокатора бета-адренорецепторов метопролола // Биомедицинская химия. – 2017. – Т. 63, вып. 2. - С. 154-158.

**Ғылыми-зерттеу жұмыстарының нәтижелерін енгізу
АКТІСІ**

**«Семей медицина университеті» Коммерциялық емес акционерлік қоғамы Т.А.
Назарова атындағы патологиялық физиология кафедрасы**

жұмысты енгізетін мекеменің атауы

Ұсыныстың аталуы: **Симпатикалық гиперактивация кезінде аденозиннің иммунды жағдайға әсері**

Құрамына енген жұмыс **Докторанттық ғылыми зерттеу жұмысы нәтижелері**

жұмыс республикалық, облыстық жоспарына тіркелген

инициаторлы жолмен енгізілді

ғылыми-зерттеу институттары енгізу жоспарына тіркелген

Ынтығы жолмен енгізу; журналы статьясының, диссертациядан, монографиядан алынғанын- көрсету керек

Енгізу түрі : **Дәрістерге, семинарларға қосымша материал ретінде**

Әдісті, әдістемені, құрылғаны емдеу профилактикалық мекемелерде қолдану

Дәрістерде, семинарларда, түрлі жұмыс орындарда – көрсету керек

Енгізуге жауапты: Козыкенова Ж.У – PhD, «Семей медицина университеті»
Коммерциялық емес акционерлік қоғамы Т.А. Назарова атындағы патологиялық
физиология кафедрасының меңгерушісі

Орындаушы: PhD ізденуші Советов Б.С.

Енгізудің тиімділігі: Аденозин иммунды процестерді реттеуге қатысады.
Лимфоциттерде оның төмен концентрациясы жасушалардың жетілуін,
пролиферациясын, дифференцияциясын, CD3 лимфоциттердің супрессорлы қызметін
тежейді. Ал жоғары концентрациясы табиғи киллерлердің белсенділігін тежейді.
Аденозин АТФ синтезіне ықпал етеді, антиаритмиялық және гипотензивті әсер
көрсетеді, қан тамыларының тонусын, қан үю процесін реттеуге қатысады

Енгізушінің ұсыныстары, ескертпелері: _____

Енгізу уақыты: қыркүйек, 2020 жыл

Комиссия төрағасы:

Козыкенова Ж.У.

Комиссия мүшесі:

**«СМУ» КеАҚ Т.А. Назарова атындағы
патологиялық физиология
кафедрасының доценті, м.ғ.к.**

Орындаушы: PhD докторант



**Ғылыми-зерттеу жұмыстарының нәтижелерін енгізу
АКТИСІ**

**«Семей медицина университеті» Коммерциялық емес акционерлік қоғамы м.ғ.д.,
профессор С.О. Тапбергенов атындағы биохимия және химиялық
пәндер кафедрасы**

жұмысты енгізетін мекеменің атауы

Ұсыныстың аталуы: **Симпатикалық гиперактивацияның пуринді нуклеотидтер
алмасуы ферменттерінің белсенділігіне әсері**

Құрамына енген жұмыс Докторанттық ғылыми зерттеу жұмысы нәтижелері
жұмыс республикалық, облыстық жоспарына тіркелген

инициаторлы жолмен енгізілді
ғылыми-зерттеу институттары енгізу жоспарына тіркелген

Ынталы жолмен енгізу; журналы статьясының, диссертациядан, монографиядан алынғанын- көрсету керек

Енгізу түрі : **Дәрістерге, семинарларға қосымша материал ретінде**
Әдісті, әдістемені, құрылғаны емдеу профилактикалық мекемелерде қолдану

Дәрістерде, семинарларда, түрлі жұмыс орындарда – көрсету керек

Енгізуге жауапты: Смаилова Ж.К. – м.ғ.к., «Семей медицина университеті»
Коммерциялық емес акционерлік қоғамы м.ғ.д., профессор С.О. Тапбергенов атындағы
биохимия және химиялық пәндер кафедрасының меңгерушісі

Орындаушы: PhD ізденуші Советов Б.С.

Енгізудің тиімділігі: Пуринды қосылыстар түрлі биохимиялық процестерге және
реттеуші реакцияларға кеңінен қатысады. Олар тірі ағзалардың барлық жүйесінің
жасушаларының функционалды белсенділігіне әсер етеді. Симпатикалық
гиперактивация кезінде тотығушы стресс жағдайына жуық өзгерістер дамиды, бұл
ГПО, каталаза және AD, AMPD, 5'N пуринді нуклеотидтер алмасуы ферменттерінің
белсендірілуі, МДА және ДК денгейінің жоғарылауы арқылы көрінеді.

Енгізушінің ұсыныстары, ескертпелері: _____

Енгізу уақыты: қыркүйек, 2020 жыл

Комиссия төрағасы:

Смаилова Ж.К.

Комиссия мүшесі:

**«СМУ» КеАҚ м.ғ.д., профессор
С.О. Тапбергенов атындағы
биохимия және химиялық
пәндер кафедрасының оқытушысы, х.ғ.к.**

Баяхметова Б.Б.

Орындаушы: PhD докторант

Советов Б.С.



АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ



ДИПЛОМ

**УЧАСТНИКА МОСКОВСКОГО МЕЖДУНАРОДНОГО
САЛОНА ОБРАЗОВАНИЯ**

НАГРАЖДАЕТСЯ ИЗДАНИЕ

**Тапбергенов С.О., Бекбосынова Р.Б., Советов Б.С.,
Болысбекова С.М.**


**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ
БЕЛКОВ ТЕПЛОвого ШОКА ГЛУТАТИОНРЕДУКТАЗЫ
И ГЛУТАТИОНОВОЙ РЕДОКС-СИСТЕМЫ
ПРИ ПЕРЕГРЕВАНИИ И ОХЛАЖДЕНИИ**

Успехи современного естествознания №1-5, 2015

Официальный участник
III Московского международного
салона образования (станд. АР 31.03)
«Научно-издательский центр
Академии Естествознания»



**МОСКОВСКИЙ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ
САЛОН
ОБРАЗОВАНИЯ**

Директор  К.А. Бизенков

МОСКВА ВДНХ 13-16 АПРЕЛЯ 2016

АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ



ДИПЛОМ

**УЧАСТНИКА МОСКОВСКОГО МЕЖДУНАРОДНОГО
САЛОНА ОБРАЗОВАНИЯ**

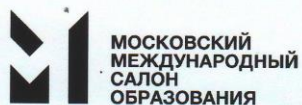
НАГРАЖДАЕТСЯ ИЗДАНИЕ

Тапбергенов С.О., Советов Б.С., Бекбосынова Р.Б.

**ГЛУТАТИОНОВАЯ РЕДОКС-СИСТЕМА И
ФЕРМЕНТЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ
ГИПОТИРЕОЗЕ И АДРЕНАЛЭКТОМИИ**

Успехи современного естествознания № 1 - 2, 2015

Официальный участник
III Московского международного
салона образования (стенд АВ.31.03)
«Научно-издательский центр
Академии Естествознания»



Директор



К.А.Бизенков

МОСКВА ВДНХ 13-16 АПРЕЛЯ 2016