

*Ж.А. Рутковская, И.Л. Котович, А.Д. Таганович*

**ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ ЛИПИДОВ И БЕЛКОВ  
В ЛЕГКИХ И ПЛАЗМЕ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ МОРСКИХ СВИНОК  
В ДИНАМИКЕ ГИПЕРОКСИИ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

---

## □ Оригинальные научные публикации

*Изучено влияние длительной гипероксии на содержание продуктов перекисного окисления липидов, карбонильных производных аминокислот в белках и витамина E в легких и плазме крови новорожденных животных. Через 3 суток содержания новорожденных морских свинок в условиях гипероксии в БАЛЖ происходит накопление продуктов ПОЛ и увеличение содержания карбонильных производных аминокислот в белках. На 7 сутки наблюдается подавление процессов перекисидации в легочной ткани, вероятно, за счет значительного увеличения содержания витамина E в легких новорожденных. Однако ресурсы токоферола быстро истощаются и через 2 недели и в легких, и в крови увеличивается содержание продуктов перекисидации белков и липидов. Дисбаланс в оксидантно-антиоксидантной системе, вызванный воздействием высокой концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе, может быть одной из причин повреждения легочных структур у новорожденных, которые ведут к развитию бронхолегочной дисплазии.*

**Ключевые слова:** новорожденные морские свинки, гипероксия, перекисное окисление липидов, карбонильные производные аминокислот, токоферол.

**Zh. A. Rutkovskaya, I. L. Kotovich, A. D. Taganovich**

### **OXIDATIVE MODIFICATION OF LIPIDS AND PROTEINS IN LUNGS AND PLASMA OF NEWBORN GUINEA PIGS IN THE DYNAMICS OF HYPEROXIA.**

*The effect of prolonged hyperoxia on the content of lipid and protein oxidation products, vitamin E in the lung and the blood plasma of newborn animals have been studied. Exposure to hyperoxia for 3 days resulted in the increase of lipid peroxidation products and protein carbonyls in BALF. On the 7<sup>th</sup> day of exposure the inhibition of peroxidation in lung tissue was observed, probably due to significant increase of vitamin E content. However, tocopherol resources quickly become depleted and following 2 weeks of hyperoxia lipid peroxidation products and protein carbonyls in the lungs and blood increase. The disbalance in the oxidant-antioxidant system caused by exposure to high concentrations of inspired oxygen, may be one of the causes of lung injury in newborns, which lead to the development of bronchopulmonary dysplasia.*

**Key words:** newborn guinea pigs, hyperoxia, lipid peroxidation, protein carbonyls, tocopherol.

Патология недоношенных является актуальной проблемой современной неонатологии. Для становления функции дыхания у новорожденных детей с экстремально низкой массой тела используется оксигенотерапия. Искусственная вентиляция легких с использованием высоких концентраций кислорода проводится у таких детей в связи с морфологической и функциональной незрелостью легочных структур, что способствует лучшей оксигенации органов и тканей [1]. К сожалению, высокая концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе оказывает и токсическое действие. Это способствует развитию патологических процессов в легких, в частности, бронхолегочной дисплазии (БЛД) [12]. Несмотря на такое, устоявшееся уже мнение, конкретные молекулярные механизмы патогенетического влияния гипероксии на легкие носят большей частью гипотетический характер. Одним из факторов, которые способствуют развитию этой патологии, наряду с незрелостью тканей легких, баротравмой и волюмотравмой, может являться токсическое действие высоких доз кислорода.

Молекула кислорода, в силу своих структурных особенностей, легко вступает в реакции с образованием свободных радикалов, избыток которых ведет к развитию окислительного стресса. В условиях гипероксии может происходить усиление процессов перекисного окисления липидов, окислительная модификация остатков аминокислот в белках, повреждение других макромолекул [6]. Данные литературы о состоянии системы перекисного окисления липидов у новорожденных противоречивы. Результаты одних исследований свидетельствуют об увеличении продуктов перекисидации в крови недоношенных детей в период искусственной вентиляции легких [5]. В других исследованиях показано, что содержание продуктов перекисного окисления липидов в подобных условиях не изменяется [9,22]. Отсутствуют сведения об изменении состояния процессов перекисного окисления липидов и белков при длительном воздействии высоких концентраций кислорода и в динамике гипероксии.

Целью настоящего исследования было изучить в эксперименте содержание карбонильных производных аминокислот в белках и продуктов перекисного окисления липидов в легких, бронхоальвеолярной лаважной жидкости и плазме крови у новорожденных морских свинок в динамике длительной гипероксии.

кислот в белках и продуктов перекисного окисления липидов в легких, бронхоальвеолярной лаважной жидкости и плазме крови у новорожденных морских свинок в динамике длительной гипероксии.

#### **Материал и методы**

В работе использовались новорожденные морские свинки, которые находились на стандартном рационе вивария БГМУ. Эксперимент проводили с соблюдением этических норм и правил проведения работ с лабораторными животными. После рождения животных опытной группы (n = 4-7) помещали в камеру, в которой в течение всего времени инкубации поддерживали концентрацию кислорода не менее 75% (температура 20-25°C, относительная влажность 50-80%). Длительность инкубации в условиях гипероксии составляла 1, 3, 7 и 14 суток. Контрольные животные (n = 4-7) в течение такого же периода времени дышали обычным воздухом. По окончании инкубации животных обеих групп наркотизировали тиопенталом натрия (15 мг/кг интраперитонеально) и проводили промывание легких через эндотрахеальный зонд раствором 0,9% NaCl (трижды по 8 мл). Полученную жидкость центрифугировали (900 об/мин, 4 °C) для осаждения клеток. В качестве материала для исследования использовали бесклеточный супернатант бронхоальвеолярной лаважной жидкости, плазму крови и гомогенаты легких.

Для получения плазмы собирали в пробирки с 5% раствором ЭДТА и центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин для осаждения эритроцитов.

Для получения гомогената легкие растирали в стеклянном гомогенизаторе на холоду (+2-+4 °C) в 2,0 мл физиологического раствора.

В полученном материале определяли содержание продуктов ПОЛ (перекисного окисления липидов): диеновых конъюгатов, сопряженных триенов, оснований Шиффа, ТБК-активных продуктов, карбонильных производных аминокислот в белках.

Для определения содержания диеновых конъюгатов, сопряженных триенов и оснований Шиффа использовали метод, основанный на экстракции этих соединений смесью

равных объемов гептана и изопропанола [4]. Для исследования использовали изопропанольную фазу, в которую экстрагируются продукты перекисидации фосфолипидов [13]. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре против соответствующего контроля при 220 нм (соединения с изолированными двойными связями), 232 нм (диеновые конъюгаты – ДК), 278 нм (сопряженные триены-СТ и кето-диены-КД), 400 нм (основания Шиффа – ОШ). О количественных изменениях продуктов ПОЛ судили по величине отношения оптической плотности (Е): E232/E220 ( для ДК), E278/E220 (для СТ), E400/E220 (для ОШ). Результат выражали в единицах индекса окисления (е.и.о.).

Используемый метод определения окислительной модификации белков основан на реакции взаимодействия карбонильных производных окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином [7]. Образование окрашенных 2,4-динитрофенилгидразонов регистрировали спектрофотометрически при 360 нм. Для расчета использовали коэффициент молярной экстинкции  $22 \cdot 10^3$  моль<sup>-1</sup>см<sup>-1</sup>. Концентрацию карбонильных производных выражали в нмоль/мг белка/мл БАЛЖ и в нмоль/мг белка в легких.

Определение концентрации витамина Е проводили спектрофлуориметрическим методом [21] и выражали в нмоль/г ткани или в нмоль/мл плазмы.

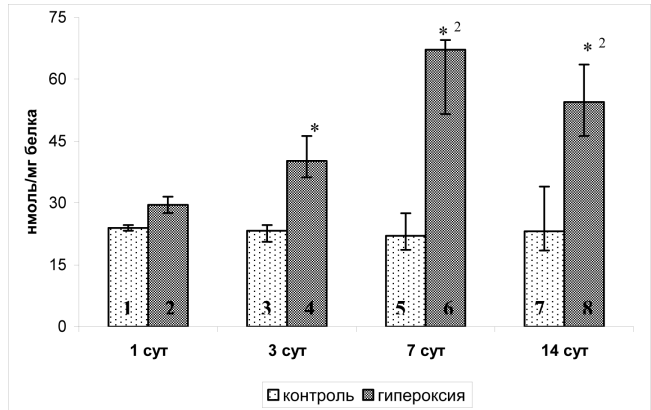
Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6,0. Для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический тест Манна-Уитни для независимых выборок. Данные представлены в виде медиан и интерквартильных размахов (медиана: 25 процентиль – 75 процентиль). Отличия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

Спустя 1 сутки гипероксии ни один из определяемых показателей не претерпел существенных изменений. Через 3 суток нахождения новорожденных морских свинок в условиях гипероксии в составе БАЛЖ значительно выросла концентрация диеновых конъюгатов (в 4,4 раза), сопряженных триенов (в 4,2 раза) и оснований Шиффа (в 3,8 раза) (табл. 1). В этот же период гипероксии в плазме крови экспериментальных животных уровень диеновых конъюгатов был существенно (в 4 раза) ниже контрольного. Несмотря на то, что концентрация сопряженных триенов и оснований Шиффа при этом в плазме крови не изменилась по сравнению с контролем, она значительно уменьшилась по отношению к группе животных, которые находились в условиях гипероксии в течение 1 суток. Существенно более низкий уровень этих показателей имел место и в соответствующей контрольной группе животных (дышали атмосферным воздухом с нормальной концентрацией кислорода в течение 3 суток) по сравнению с контрольной группой, соответствующей 1 сут гипероксии.

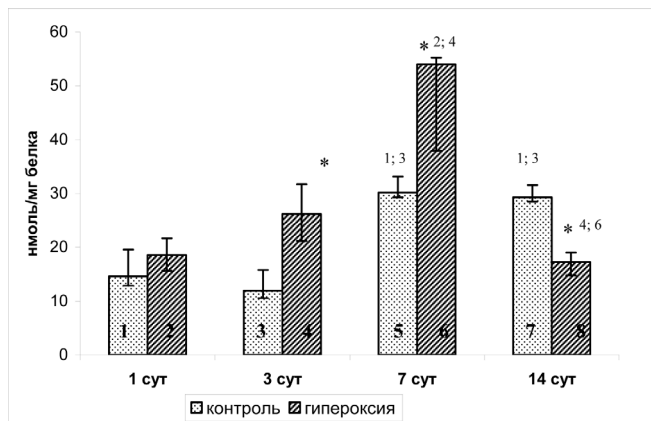
Через 7 суток гипероксии уровень диеновых конъюгатов в БАЛЖ статистически значимо не отличался от контрольного, но был значительно (в 3,3 раза) ниже, чем через 3 суток гипероксии. Спустя 14 суток значение этого показателя у опытной группы животных статистически достоверно отличалось не только по отношению к таковому через 3 суток гипероксии (снижение), но и по отношению к соответствующему контролю (увеличение).

Характерные изменения в аналогичный период гипероксии имели место для показателей, характеризующих уровень сопряженных триенов и оснований Шиффа в составе БАЛЖ. Они заключались в резком падении через 7 суток по сравнению с продолжительностью гипероксии – 3

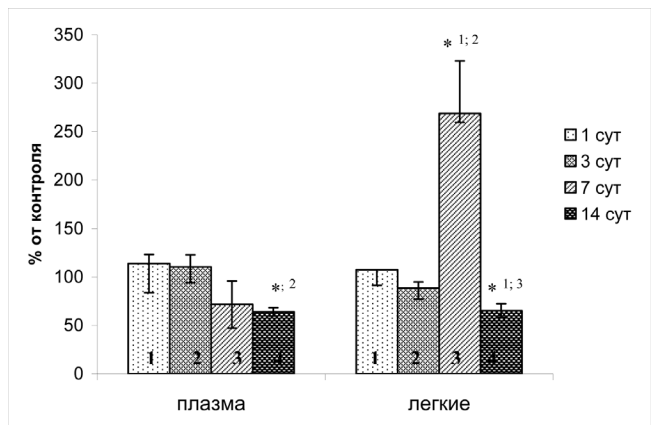


**Рисунок 1.** Концентрация карбонильных производных аминокислот (нмоль/мг белка) в бронхоальвеолярной лаважной жидкости новорожденных морских свинок в динамике гипероксии

Примечание: здесь и на последующих рисунках данные представлены как медиана (25%; 75%); \*- $p < 0,05$  по сравнению с контролем; цифровые индексы над столбцами обозначают статистически достоверные отличия соответствующих показателей в данной экспериментальной группе с другой указанной индексом группой; 1 сут; 3 сут; 7 сут; 14 сут – продолжительность гипероксии.



**Рисунок 2.** Уровень карбонильных производных аминокислот в легких (нмоль/мг белка) новорожденных морских свинок в динамике гипероксии



**Рисунок 3.** Концентрация витамина Е в плазме крови и легких новорожденных морских свинок в условиях гипероксии

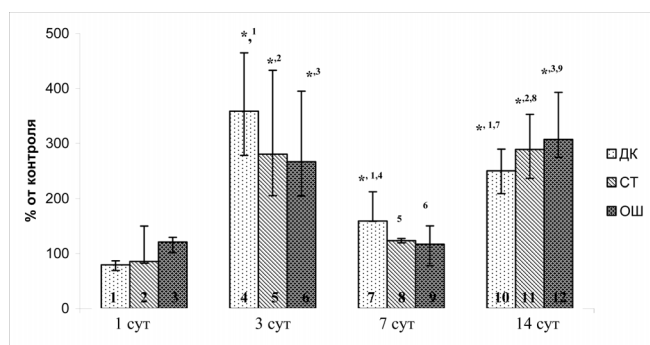
суток. Снижение по сравнению с соответствующим контролем также было статистически достоверно. В случае сопряженных триенов через 14 суток гипероксии происходил не-

## Оригинальные научные публикации

**Таблица 1. Концентрация продуктов перекисного окисления липидов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и плазме крови новорожденных морских свинок в динамике гипероксии.**

Показатель (е.и.о.)	Время воздействия							
	1 сутки		3 суток		7 суток		14 суток	
	контроль 1	опыт 2	контроль 3	опыт 4	контроль 5	опыт 6	контроль 7	опыт 8
Бронхоальвеолярная лаважная жидкость								
Диеновые конъюгаты	0,66 (0,61; 0,69)	0,71 (0,63; 0,77)	0,50 (0,37; 0,59)	2,20 <sup>*1</sup>	0,59 (0,52; 0,67)	0,67 <sup>*</sup> (0,54; 0,76)	0,54 <sup>†</sup> (0,52; 0,56)	0,64 <sup>*†</sup> (0,61; 0,69)
Сопряженные триены	0,48 (0,46; 0,50)	0,67 (0,53; 1,76)	0,49 (0,44; 0,53)	2,07 <sup>*2</sup> (1,68; 2,66)	0,49 (0,41; 0,57)	0,17 <sup>*2†</sup> (0,11; 0,21)	0,15 <sup>3,3,3</sup> (0,10; 0,19)	0,26 <sup>*2†</sup> (0,22; 0,27)
Основания Шиффа	0,31 (0,25; 0,31)	0,43 (0,39; 0,66)	0,31 (0,28; 0,35)	1,17 <sup>*2</sup> (1,12; 1,62)	0,32 (0,28; 0,39)	0,13 <sup>*2†</sup> (0,12; 0,15)	0,12 <sup>3,3,3</sup> (0,11; 0,14)	0,16 <sup>*2†</sup> (0,13; 0,19)
Плазма крови								
Диеновые конъюгаты	0,40 (0,33; 0,43)	0,55 (0,47; 0,69)	0,44 (0,36; 0,49)	0,11 <sup>*1</sup> (0,09; 0,14)	0,31 (0,26; 0,37)	0,67 <sup>*</sup> (0,54; 0,76)	0,64 <sup>3,3,3</sup> (0,61; 0,77)	2,11 <sup>*2,4</sup> (1,87; 2,75)
Сопряженные триены	0,44 (0,36; 0,58)	0,63 (0,59; 0,67)	0,16 <sup>†</sup> (0,11; 0,21)	0,14 <sup>†</sup> (0,11; 0,17)	0,43 <sup>†</sup> (0,37; 0,49)	0,40 <sup>2,4</sup> (0,37; 0,47)	0,10 <sup>3,3</sup> (0,08; 0,11)	1,23 <sup>*2,4</sup> (1,12; 1,35)
Основания Шиффа	0,41 (0,32; 0,44)	0,40 (0,36; 0,44)	0,14 <sup>†</sup> (0,09; 0,23)	0,17 <sup>†</sup> (0,14; 0,19)	0,18 <sup>†</sup> (0,16; 0,20)	0,34 <sup>*2</sup> (0,30; 0,39)	0,25 <sup>†</sup> (0,21; 0,32)	1,55 <sup>*2,4</sup> (1,14; 1,19)

**Примечание:** данные представлены как медиана (25%; 75%); \*- $p < 0,05$  по сравнению с контролем; и верхние цифровые индексы обозначают статистически достоверные отличия показателей в данной экспериментальной группе с другой указанной индексом группой.



**Рисунок 4.** Изменение соотношения продукты ПОЛ/общий липидный фосфор в БАЛЖ в динамике гипероксии (в % от контроля).

выраженный подъем их концентрации, которого, однако, было достаточно, чтобы превысить контрольный уровень. Этому способствовало то обстоятельство, что в данный период развития организма в БАЛЖ контрольных новорожденных морских свинок определялась самая низкая концентрация как сопряженных триенов, так и оснований Шиффа.

В плазме крови экспериментальных животных через 7 и 14 сут гипероксии имел место постепенный подъем значений вышеназванных трех показателей. Наиболее выражен он был через 14 суток. В этот период концентрация диеновых конъюгатов превысила контрольный уровень в 3,3 раза, сопряженных триенов – в 12,3 раза, оснований Шиффа – в 6,2 раза. Такой мощный подъем обусловлен был не только нарастанием количества продуктов перекисного окисления липидов в опытных группах животных, но и снижением концентрации сопряженных триенов и оснований Шиффа у контрольных животных.

В БАЛЖ животных, подвергнутых гипероксии, отмечаются существенные изменения концентрации карбонильных производных аминокислот (рис. 1). Ее значительный подъем имеет место спустя 3 суток гипероксии (медиана-40,2; интерквартильный размах-36,2-46,3 нмоль/мг белка/мл; контроль, соответственно, 23,3; 20,6-24,6 нмоль/мг белка/мл). Через 7 суток разница по сравнению с контролем еще большая (3,1 раза) и сохраняется таковой через 14 суток.

Аналогичная динамика наблюдается в гомогенате легких (рис. 2) за исключением группы животных через 14 суток гипероксии. Уровень карбонильных производных аминокислот у них в этот период значительно ниже контрольно-

го. Снижение относительно значений этого показателя у животных, подвергнутых менее длительной гипероксии (3, 7 суток), также статистически достоверно.

В гомогенате легких контрольных животных в течение 14 суток также происходят количественные изменения этого показателя. В частности, его значения через 7 и 14 суток гораздо выше, чем через 3 суток (рис. 2). Однако колебания этого показателя у опытной группы животных выражены в большей степени.

Обращает внимание резкое увеличение (на 168%) концентрации витамина Е в легких новорожденных морских свинок, подвергнутых гипероксии в течение 7 суток. Через 14 суток гипероксии значения этого показателя столь же резко упали до уровня 65% от контрольного в легких. В эти сроки концентрация токоферола резко снизилась и в плазме крови (64% от контроля).

Полученные данные показывают, что у новорожденных морских свинок, подвергнутых длительной гипероксии, в плазме крови, воздухопроводящих путях и ткани легких происходят разноплановые изменения уровня продуктов перекисного окисления липидов и белков. Основные события принимают выраженный характер, начиная с трех суток гипероксии. В составе БАЛЖ – это значительный подъем концентрации первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ, карбонильных производных аминокислот. При этом в сыворотке крови уровень продуктов ПОЛ спустя 3 суток гипероксии снижается, а затем, по мере удлинения сроков содержания животных в условиях гипероксии, неуклонно нарастает, достигая максимальных значений через 14 суток.

В такой динамике обращают на себя внимание несколько обстоятельств. Одно из них-разнонаправленное изменение показателей ПОЛ в БАЛЖ (повышение) и в плазме крови (снижение) спустя 3 суток гипероксии. Через 7 суток гипероксии наоборот, значительно снижается уровень всех продуктов ПОЛ, по отношению к 3 суткам гипероксии в БАЛЖ, и увеличивается-в сыворотке крови. Несмотря на всестороннее внимание исследователей к изучению влияния гипероксии на организм новорожденных, в настоящей работе, похоже, впервые отмечается подобная особенность. На данном этапе причины ее неясны, в особенности это относится к обнаруженным изменениям в сыворотке крови через 3 суток гипероксии.

Существенный подъем уровня продуктов ПОЛ в бронхоальвеолярной лаважной жидкости является следствием событий, происходящих в этот период в легочной ткани. В самом деле, именно в это время в составе БАЛЖ, как было обнаружено ранее, увеличена концентрация активных форм кислорода, снижен уровень восстановленного глутатиона, имеется тенденция к снижению активности компонента антиоксидантной защиты-глутатионпероксидазы [11]. Еще раньше, через 1 сутки гипероксии снизилась активность супероксиддисмутазы [11]. По данным литературы в БАЛЖ новорожденных детей в условиях гипероксии в ранние сроки также отмечалось снижение содержания восстановленного глутатиона [24] и активности каталазы [8], супероксиддисмутазы [18]. Этим данных достаточно, чтобы аргументировать наличие в бронхоальвеолярном пространстве легких новорожденных животных условий, способствующих свободно-радикальному окислению липидов и белков.

Среди липидов, как известно, перекисному окислению подвержены ненасыщенные [3]. Ранее нами действительно было показано постепенное снижение концентрации фосфолипидов БАЛЖ у новорожденных морских свинок в динамике гипероксии. Сначала, через 3 суток, это была тенденция, которая нарастала и к 14 суткам перерастала в

выраженное изменение [10]. При этом существенно увеличивалась доля динасыщенных фосфатидилхолинов в опытной группе животных. Это происходило, в том числе, за счет снижения уровня фосфатидилхолинов, содержащих ненасыщенные жирные кислоты.

Согласно полученным результатам, у животных, которые находились в условиях гипероксии в течение 7 суток, содержание диеновых конъюгатов в БАЛЖ нормализуется, а содержание сопряженных триенов и оснований Шиффа снижается в 2,9 раза и 2,5 раза соответственно по сравнению с контролем. Для лучшего представления указанных событий концентрация продуктов ПОЛ была пересчитана не только на миллиграмм белка и миллилитр БАЛЖ, но и на мкг липидного фосфора. Данные представлены в процентах от контрольного уровня на рис. 4. Последовательность изменений стала более четкой, через 7 суток гипероксии прослеживается безусловное снижение абсолютного и относительного количества ранних и поздних продуктов ПОЛ по сравнению с животными, которые подверглись воздействию гипероксии в течение 3 сут. В этот же период в сыворотке крови уровень этих продуктов превысил контрольный уровень.

Мы полагаем, что обнаруженная динамика связана с перераспределением фонда  $\alpha$ -токоферола, который является неферментативным антиоксидантом и защищает, в основном, ненасыщенные жирные кислоты от повреждения свободными радикалами [19]. В самом деле, концентрация витамина Е, как показывают результаты проведенного исследования, значительно нарастает в легочной ткани именно в этот период гипероксии. В сыворотке крови она наоборот, демонстрирует четкую тенденцию к снижению, которая через 14 суток гипероксии перерастает в выраженное уменьшение этого показателя. Причем, обнаруженное ранее выраженное уменьшение концентрации витамина А (ретинола) в сыворотке крови через 7 суток содержания новорожденных животных в условиях гипероксии, очевидно, также способствует подъему в этот период сывороточного уровня продуктов ПОЛ [11].

Вместе с тем в БАЛЖ и в гомогенате легких через 7 суток гипероксии остается увеличенным уровень карбонильных производных, в 3,1 раза и в 1,8 раза соответственно, что свидетельствует о продолжающейся стимуляции процессов перекисидации в организме новорожденных морских свинок после воздействия гипероксии в этот период. Примечательно, что через 14 суток гипероксии концентрация карбонильных производных в БАЛЖ у экспериментальных животных оставалась высокой и составляла 54,5 (46,6; 63,5) нмоль/мг белка против 23,1 (18,5; 33,9) нмоль/мг белка в контроле, а в гомогенате легких – уменьшилась в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой. В литературе отсутствуют сведения о содержании карбонильных производных белков в гомогенате легких новорожденных при длительной гипероксии. В тоже время исследователи отмечают, что под действием гипероксии в БАЛЖ увеличивается содержание не только карбонильных производных аминокислот, но и ортотирозина, метатирозина и нитротирозина [16], которые также относятся к маркерам оксидативного повреждения протеинов [17]. Не исключено, что снижение содержания карбонильных производных в гомогенате легких наблюдается благодаря активации системы протеолиза и последующим удалением поврежденных белков [15, 20].

Другой причиной может быть ускорение клеточного обновления в легких [14] и, вследствие этого, поступление модифицированных белков в кровь из поврежденных клеток легких, поскольку в плазме крови у новорожденных по-

вышается уровень карбонильных производных белков [23].

Полученные результаты показывают, что через 14 суток гипероксии в легких новорожденных морских свинок стимулируются процессы перекисидного окисления липидов, о чем свидетельствует увеличение содержания в БАЛЖ диеновых конъюгатов, сопряженных триенов и оснований Шиффа по сравнению с контрольной группой животных, в особенности, в пересчете на мкг липидного фосфора. В этот период в сыворотке крови также резко возрастает содержание всех продуктов перекисидного окисления липидов: ДК – в 3,3 раза; СТ – в 12 раз, а ОШ – в 6,2 раза. Основания Шиффа представляют собой продукты конъюгации липидных пероксидов (в основном, альдегидов) с белками и углеводами [2]. Поэтому повышение их уровня следует расценивать не только как стимуляцию процессов перекисидного окисления липидов, но и как повреждение других макромолекул клетки.

Параллельно изменению продуктов ПОЛ и перекисидного окисления белков через 14 суток гипероксии заметно падает концентрация  $\alpha$ -токоферола как в ткани легкого, так и в плазме крови. Это, по-видимому, является свидетельством истощения фонда столь важного неферментативного антиоксиданта в организме животных. Мы усматриваем взаимосвязь между этим событием и стимуляцией свободнорадикальных процессов в организме в этот период гипероксии.

Выявленный дисбаланс в оксидантно-антиоксидантной системе, вызванный воздействием высокой концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе, может быть одной из причин повреждения легочных структур у новорожденных, которые ведут к развитию бронхолегочной дисплазии. Он проявляется уже через 3 суток содержания новорожденных морских свинок в условиях гипероксии. В дальнейшем происходит перераспределение витамина Е для сдерживания процессов перекисидации в легочной ткани. Однако ресурсы истощаются и через 2 недели, по-видимому, компенсаторные механизмы уже не в состоянии обеспечить поддержание баланса хотя бы на локальном уровне. Отсюда складывается перспектива использования антиоксидантов в качестве средства профилактики и, возможно, лечения бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных. Последующие исследования призваны подтвердить или опровергнуть сделанное предположение.

### Литература

1. Антонов, А. Г. Дыхательные расстройства у новорожденных // *Национ. рук-во по неонатологии* М. 2007. С. 246-287.
2. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах // *Природа*. 1997. №4. С.47-54.
3. Владимиров, Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах, М.: Наука. 1972. 252 с.
4. Волчегорский, И. А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисидного окисления липидов в гептан-изопропаноловых экстрактах крови. // *Вопросы мед. химии*. 1989. Т.35, № 1. С.127-135.
5. Горюнов, И. А., Джигоев И. Г. Особенности состояния перекисидного окисления липидов и антиоксидантной активности при респираторном дистресс-синдроме у новорожденных // *Вестник МАНЭБ*. 2009. Т.14, №5. С.208-211.
6. Дубинина, Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток: жизнь и смерть, созидание и разрушение // С-Пб, «Медицинская пресса». 2006. 400 с.
7. Дубинина, Е. Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов, И. Г. Поротов // *Вопросы мед. химии*. 1995. № 1. С. 24-26.
8. Каганова, Т. И., Романова-Салмина В. Д. Значение перекисидного окисления липидов и антиоксидантов в развитии бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей // *Успехи современного естествознания*. 2010. №5 С.109-111.
9. Козарезов, С. Н. Состояние перекисидного окисления липидов и уровень витаминов А и Е у детей с бронхолегочной дисплазией в стадии

## ❑ Оригинальные научные публикации

хронической болезни / С. Н. Козарезов [и др.] // Актуальные проблемы педиатрии: сб. Материалов XVI съезда педиатров России. М. 2009. С.186 – 187.

10. Котович, И. Л., Рутковская Ж. А., Стовба А. А., Кончиц Е. С., Таганович А. Д. Изменения фосфолипидного и белкового компонентов бронхоальвеолярной жидкости в условиях экспериментальной гипероксии // Сб. науч. трудов «Здоровье и окружающая среда», Минск: ГУ РНМБ. 2011. вып.17. С.89-95.

11. Котович, И. Л., Рутковская Ж. А., Таганович А. Д. Состояние ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы легких у новорожденных морских свинок при длительной гипероксии // Весці НАН Беларусі. 2011. № 4. С.16-24.

12. Овсянников, Д. Ю., Давыдова И.В. Бронхолегочная дисплазия: вопросы терминологии и классификации// Рос. Педиатр. Жур. 2008. С.18-22.

13. Плацер, З., Видлакова, М., Кужела Л. Процессы перекисления липидов при повреждении и ожирении печени // Чехосл. Мед. обзор. 1970. т.16, №1. С.30-41.

14. Самохин, П. А., Цветкова Ю. В. Морфологические проявления бронхолегочной дисплазии новорожденных и клеточное обновление легких при ней // Архив патологии. 2010. № 1. С.30-32.

15. Friguet, B. Protein degradation by the proteasome and its implications in aging / Bulteau A. L., Chondrogianni N., Conconi M., Petropoulos I. // Ann NY Acad Sci-2000, 908: 143-154.

16. Lamb, N. J. Oxidative damage to proteins of bronchoalveolar lavage fluid in patients with acute respiratory distress syndrome: evidence for neutrophil-

mediated hydroxylation, nitration and chlorination / N. J. Lamb [et al.] // Intens Care Med 1999;25:1738 – 1744.

17. Loeckie, L. Dezwart Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans / John H. N. Meermah, Jann. M. C. // Free Radical Biology & Medicine. 1999. Vol. 26, Nos. 1/2, pp. 202 – 226.

18. Oury, T. D. Depletion of pulmonary EC-SOD after exposure to hyperoxia / Schaefer LM, Fattman CL, Choi A, Weck KE, Watkins SC // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol Physiol. 283:777 – 784, 2002.

19. Packer, L. Protective role of vitamin E in biological systems. // Am. J. Clin. Nutr. 1991. 53:1050S-1055S.

20. Shringarpure, R. Ubiquitin conjugation is not required for the degradation of oxidized proteins by proteasome / R. Shringarpure [et al.] // J. Biol Chem. 2003, 278: 311-318.

21. Taylor, S. L. Sensitive fluorimetric method for tissue tocopherol analysis / Lipids. 1976. Vol.11, N 7. P. 350-358.

22. Tolle, A. Effect of hyperoxia on the composition of the alveolar surfactant phospholipids, cholesterol, plasmalogens and vitamin E / A. Tolle [et al.] // Biochim. Biophys. Acta – Lipids and Lipid Metab. 1997. Vol. 1346, №2. P. 198-204.

23. Varsila, E. Early protein oxidation in the neonatal lung is related to development of chronic lung disease/ E. Varsila [et al.] //Acta Paediatr. 1995. Nov; 84(11):1296-9.

24. Vento, M. Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease / M. Vento [et al.] //Pediatrics 2009;124:e439-e449.

Поступила 27.03.2012 г.