

ходимо проведение дальнейшего исследования с анализом отдаленных результатов изменения концентрации NO_x в плазме у пациентов с различными диапазонами концентраций онкомаркеров.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Kelm, M. Nitric oxide metabolism and breakdown / M. Kelm // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1999. — Vol. 1411. — P. 273–289.
- Serum nitrate/nitrite concentration correlates with gastric juice nitrate/nitrite: a possible marker for mutagenesis of the proximal stomach / H. Kishikawa [et al.] // *Digestion.* — 2011. — Vol. 84, № 1. — P. 62–69.
- Serum nitric oxide metabolite (NOX) levels in hypertensive patients at rest: a comparison of age, gender, blood pressure and complications using normotensive controls / H. Higashino [et al.] // *Clin. Exp. Pharm. Physiol.* — 2007. — Vol. 34. — P. 725–731.
- Ghasemi, A. Reference values for serum nitric oxide metabolites in an adult population. / A. Ghasemi, S. Zahediasl, F. Azizi // *Clin. Biochem.* — 2010. — Vol. 43. — P. 89–94.
- The influence of cigarette and qalyan (hookah) smoking on serum nitric oxide metabolite concentration / A. Ghasemi [et al.] // *J. Clin. Lab. Investig.* — 2010. — Vol. 70. — P. 116–121.
- Preoperative plasma vascular endothelial growth factor but not nitrite is a useful complementary tumor marker in patients with colorectal cancer / W. S. Tsai [et al.] // *Dis. Colon. Rectum.* — 2006. — Vol. 49, № 6. — P. 883–894.
- Nitric oxide and lipid peroxidation are increased and associated with decreased antioxidant enzyme activities in patients with age-related macular degeneration / C. Evereklioglu [et al.] // *Doc. Ophthalmol.* — 2003. — Vol. 106, № 2. — P. 129–136.
- Oxidative profile in patients with colon cancer: effects of Rutachalepensis L / R. Acquaviva [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2011. — Vol. 15, № 2. — P. 181–191.
- Serum nitric oxide metabolite levels in groups of patients with various diseases in comparison of healthy control subjects / H. Higashino [et al.] // *J. Med. Sci.* — 2010. — Vol. 10. — P. 1–11.
- Boghdady, N. A. Evaluation of oxidative stress markers and vascular risk factors in patients with diabetic peripheral neuropathy / N. A. Boghdady, G. A. Badr // *Cell Biochem. Funct.* — 2012, Feb 7. doi: 10.1002/cbf.2808.
- Variations in systemic biomarkers of oxidative/nitrosative stress and DNA damage before and during the consequent two cycles of chemotherapy in breast cancer patients / P. Atukeren [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2010. — Vol. 48, № 10. — P. 1487–1495.
- Окрут, И. Е. Изменение концентрации оксида азота и активности свободнорадикального окисления в крови больных раком молочной железы / Е. Окрут, Д. А. Шакерова, Т. А. Веселова // *Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского.* — 2011. — № 5. — С. 118–121.
- Increased oxidative/nitrosative stress and decreased antioxidant enzyme activities in prostate cancer / Z. Arsova-Sarafinovska [et al.] // *Clin. Biochem.* — 2009. — Vol. 42, № 12. — P. 1228–1235.
- Higher serum nitrate levels are associated with poor survival in lung cancer patients / M. Colakogullaria [et al.] // *Clin. Biochem.* — 2006. — Vol. 39, № 9. — P. 898–903.
- Concentration- and stage-specific effects of nitrite on colon cancer cell lines / H. Jiang [et al.] // *Nitric Oxide.* — 2012. — Vol. 26, № 4. — P. 267–273.
- Plasma levels of nitrate and risk of prostate cancer: a prospective study / T. Wu [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2013. — Vol. 22, № 7. — P. 1210–1218.
- Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer / J. Allan [et al.] // *J. Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 4018–4026.
- Low serum neutrophil count predicts a positive prostate biopsy / K. Fujita [et al.] // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases.* — 2012. — Vol. 15. — P. 386–390.
- Sturgeon, C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic / C. Sturgeon // *Clin. Chem.* — 2002. — Vol. 48, № 8. — P. 1151–1159.
- Design of tumor biomarker – monitoring trials: a proposal by the European group on tumor markers / G. Söletormos [et al.] // *Clin. Chem.* — 2013. — Vol. 59, № 1. — P. 52–59.
- Метельская, В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2005. — № 6. — С. 15–18.
- Improved methods to measure end products of nitric oxide in biological fluids: nitrite, nitrate, and S-nitrosothiols / M. Marzinzig [et al.] // *Nitric Oxide.* — 1997. — Vol. 1, № 2. — P. 177–189.

Поступила 15.09.2014

УДК 615.065

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КАНДЕСАРТАНА ЦИЛЕКСЕТИЛА И РЕСВЕРАТРОЛА НА МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ *IN VITRO* И *IN VIVO*

А. В. Беляева, В. Ю. Афонин, М. В. Анисович

Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск

Цель исследования: провести анализ влияния кандесартана цилексетила и ресвератрола в различных дозировках и комбинациях на молекулярно-биологические параметры культуры клеток костного мозга мышей, а также цитогенетические показатели периферической крови животных после физических нагрузок.

Материалы и методы. В эксперименте использовались культура клеток костного мозга мышей линии C57Bl/6 и мыши линий Balb/C и ICR. Анализировали число клеток с фенотипом CD117+ и молекулярно-биологические показатели (проточная цитометрия). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программ «Excel» и «Statistica», 6.0.

Результаты. Показано, что сочетанное использование кандесартана и ресвератрола способствует увеличению количества стволовых клеток CD117+, а также оказывает стимулирующее влияние на процессы пролиферации клеток *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, кандесартан цилексетил, ресвератрол, стволовые клетки с CD117+, молекулярно-биологические показатели.

THE STUDY OF THE EFFECT OF CANDESARTAN CILEXETIL AND RESVERATROL ON THE MOLECULAR AND BIOLOGICAL PARAMETERS *IN VITRO* AND *IN VIVO*

A. V. Belyayeva, V. Yu. Afonin, M. V. Anisovich

Institute of Bioorganic Chemistry NAS of Belarus, Minsk

Objective: to analyze the effect of candesartan cilexetil and resveratrol of different dosages and combinations on the molecular and biological parameters of cell culture from bone marrow of mice and cytogenetic parameters of peripheral blood of the animals after physical activity.

Material and methods. The cell culture from the bone marrow of C57Bl/6, Balb/C and ICR mice was used for the experiment. We analyzed the number of stem cells with CD117+ phenotype and the molecular and biological parameters (flow cytometry). The statistical processing of the data was performed using «Excel» and «Statistica», 6.0.

Results. It was shown that the combined application of candesartan cilexetil and resveratrol increased the number of stem cells with CD117+ and had a stimulating effect on the proliferative processes *in vitro* and *in vivo*.

Key words: cardiovascular diseases, candesartan cilexetil, resveratrol, stem cells with CD117+, molecular and biological parameters.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одними из самых распространенных патологий во всех странах мира. ССЗ — основные причины нетрудоспособности, инвалидности и преждевременной смертности населения. Данные патологии обусловлены нарушениями нормального функционирования сердечно-сосудистой системы. Эффективное лечение заболеваний сердца и сосудов является большой проблемой современной медицины [1–5].

В Республике Беларусь в течение последних лет отмечается увеличение частоты случаев заболеваемости сердечно-сосудистой системы. Так, с 2000 по 2011 гг. частота данных заболеваний возросла почти в два раза, также увеличилась смертность и инвалидность жителей республики от болезней системы кровообращения [6]. В связи с этим создание новых эффективных и безопасных препаратов, а также их комбинаций для лечения ССЗ является актуальным.

Кандесартан цилексетил является антагонистом рецепторов ангиотензина II и применяется в качестве антигипертензивного средства длительного действия, которое способствует улучшению работы сердечной мышцы. Известно, что кандесартан цилексетил повышает выносливость при физических нагрузках у людей, которые страдают артериальной гипертензией [7]. Однако средства на основе кандесартана обладают побочными эффектами со стороны центральной нервной системы: отмечается головокружение, слабость, головная боль. Показано, что высокие дозы кандесартана угнетают процессы формирования отдельных субпопуляций клеток в костном мозге [8].

Ресвератрол — эффективный природный антиоксидант. В экспериментах на животных были выявлены кардиопротекторные, противовоспалительные, противовоспалительные, нейропротекторные, понижающие уровень сахара в крови и другие положительные эффекты ресвератрола. Данный антиоксидант снижает размер повреждений сердечной мышцы у животных после инфаркта, а также уменьшает общий уровень холестерина [9–12].

В данной работе были исследованы композиции кандесартана цилексетила с экстрактом горца японского (ресвератролом) с целью получения комбинированного лекарственного средства, обладающего большей активностью

и безопасностью по сравнению с кандесартаном. Изучены цитогенетические эффекты исследуемых веществ *in vitro*. Представлены результаты анализа влияния физических нагрузок и последующего использования выбранных субстанций на молекулярно-биологические параметры клеток крови животных.

Материалы и методы исследования

Для изучения влияния кандесартана цилексетила и ресвератрола на изменение количества стволовых клеток CD117+ и на молекулярно-биологические параметры клеток *in vitro* были взяты клетки костного мозга мышей линии C57Bl/6, которые в дальнейшем высевались в ростовой среде (90 % среды DMEM (Sigma), 10 % эмбриональной бычьей сыворотки («HyClone») с добавлением 0,1 % антибиотиков (Antibiotic-antimycotic solution, Sigma) при плотности клеток $10^4/\text{см}^2$ в 6-луночные планшеты. Культуру инкубировали в CO_2 -инкубаторе (37 °C, 5 % CO_2), в которую добавлялись кандесартан и ресвератрол в различных дозировках и комбинациях. Смена среды проводилась каждые 3–4 дня. Перед анализом на проточном цитофлуориметре клетки снимали 0,25 % раствором трипсин/ЭДТА, промывали 0,1 % ФСБ (фосфатно-солевым буфером). Для оценки числа стволовых клеток CD117+ применялись коммерческие моноклональные антитела («Beckman Coulter», США).

Для проведения эксперимента *in vivo* были взяты мыши линии Balb/C, которые в дальнейшем подвергались физическим нагрузкам (плавание с 2 % грузом от массы тела животного) ежедневно в течение 2 месяцев, а затем длительно получали кандесартан цилексетил и ресвератрол в различных дозировках и комбинациях в течение 4 недель. Далее проводилось исследование количества стволовых клеток с CD117+, числа клеток с повреждениями ДНК и анализировалось распределение клеток по фазам клеточного цикла в крови животных с помощью цитометрического анализа.

Выделение «гейтов» клеток для анализа осуществляли по параметрам прямого и углового светорассеяния (FSC vs SSC), в смешанных линейно-логарифмических режимах (SSC vs FL1, FL2, FL3) или только с применением параметров флуоресценции с логарифмическим усилением сигнала (log/log). В каждом из образцов проводили сбор не менее 10 000 событий. Исследования проводились с одноцветными метками.

Изучение содержания ДНК проводили в клетках, предварительно фиксированных в этаноле. Образцы клеток отмывали дважды ФСБ (фосфатно-солевым буфером), фиксировали в охлажденном этаноле (70 %) и хранили при -20 °С до проведения эксперимента. Фиксированные в этаноле клетки отмывали ФСБ, обрабатывали раствором РНК-азы (150 Ед/мл) и окрашивали раствором PI (пропидиум иодид, 50 мкг/мл) в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем образцы анализировались с помощью цитометрического анализа (использовали проточный цитофлуориметр Cytomics FC 500 «Beckman Coulter», США).

Количество апоптотических клеток рассчитывали на основании измерения гиподиплоидной ДНК, окрашенной иодистым пропидием (50 мкг/мл). Регистрировали апоптотические клетки с содержанием ДНК менее 2n. Также исследовалось количество микроядер.

Проведено исследование на мышах линии ICR (самцы и самки) острой токсичности кандесартана цилексетила и ресвератрола. Животным сочетанно вводили выбранные субстанции в концентрации 2000 мг/кг (соотношение кандесартана и ресвератрола: 1,5 и 50 мг/кг соответственно). Оценивали весовые индексы органов по следующей формуле:

$$ОКМ = \frac{A}{B} \times 1000,$$

где: ОКМ — относительный коэффициент массы органа; А — масса органа; В — масса тела.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ «Excel» и «Statistica», 6.0. В качестве характеристик полученных выборок использовали среднее, стандартное отклонение, стандартную ошибку среднего, объем выборки. Для проверки распределений применялись статистические критерии Шапиро — Уилкса и Колмогорова — Смирнова. Статистическую достоверность раз-

личий между группами значений оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, поскольку данные имели нормальное распределение (также был подсчитан F-критерий Фишера). Статистически значимыми различия между сравниваемыми группами фиксировали при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты изучения влияния кандесартана цилексетила и ресвератрола на стимуляцию образования стволовых клеток CD117+ *in vitro* представлены в таблице 1.

Выявлено, что кандесартан в дозах 3 и 1,5 мкг/мл не влияет на мобилизацию стволовых клеток *in vitro*. Процент клеток с фенотипом CD117+ в культуре клеток костного мозга мышей при использовании кандесартана в дозе 3 мкг/мл составило 4,0 %, а при применении кандесартана в дозе 1,5 мкг/мл — 4,7 %, в то время как в контроле это значение было 6,4 %.

Сочетанное использование кандесартана в дозе 1,5 мкг/мл и ресвератрола в дозе 10 мкг/мл способствовало снижению количества стволовых клеток до 2,4 %. Совместное применение кандесартана в дозе 1,5 мкг/мл и ресвератрола в дозе 50 мкг/мл привело к увеличению количества клеток CD117+ до 8,7 % по сравнению с контролем (6,4 %) и другими группами (таблица 1).

Таким образом, для кандесартана цилексетила показано ингибирование пролиферативных процессов в культуре клеток костного мозга мышей линии C57Bl/6. Сочетанное применение кандесартана в дозе 1,5 мкг/мл и ресвератрола в дозе 50 мкг/мл способствует мобилизации стволовых клеток CD117+ *in vitro*.

В ходе дальнейшего проведения исследований были изучены молекулярно-биологические эффекты кандесартана цилексетила и ресвератрола *in vitro*. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 1 — Результаты подсчета числа клеток CD117+ *in vitro* при введении кандесартана цилексетила и ресвератрола

№	Группа	Количество стволовых клеток, %
1	Контроль	6,4
2	Канд. 3 мкг/мл	4,0
3	Канд. 1,5 мкг/мл	4,7
4	Канд. 1,5 мкг/мл и ресв. 10 мкг/мл	2,4
5	Канд. 1,5 мкг/мл и ресв. 50 мкг/мл	8,7

Таблица 2 — Результаты подсчета молекулярно-биологических параметров клеток *in vitro* при введении кандесартана цилексетила и ресвератрола

№	Группа	Апоптоз, %	G ₀ /G ₁ , %	S, %	G ₂ /M, %	Микроядра, %
1	Контроль	7,56 ± 0,26	72,34 ± 2,42	20,29 ± 1,93	7,36 ± 1,06	4,43 ± 0,48
2	Канд. 3 мкг/мл	8,76 ± 0,83	65,75 ± 2,58	31,76 ± 2,37	2,49 ± 0,82	3,66 ± 0,17
3	Канд. 1,5 мкг/мл и ресв. 10 мкг/мл	5,31 ± 0,62	57,23 ± 3,84	39,73 ± 2,69	3,04 ± 1,31	4,66 ± 0,32
4	Канд. 1,5 мкг/мл и ресв. 50 мкг/мл	5,35 ± 0,42	61,59 ± 6,19	34,12 ± 6,12	4,29 ± 1,52	3,56 ± 0,20
		P ₁₋₃ < 0,05 P ₁₋₄ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05	P ₁₋₃ < 0,05	P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05	P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05	P ₂₋₃ < 0,05 P ₃₋₄ < 0,05

Показано, что количество клеток с признаками апоптоза значительно снижается при введении комбинаций кандесартана и ресвератрола по сравнению с контролем и группой 1 ($P < 0,05$). Так, при использовании кандесартана в дозе 1,5 мкг/мл и ресвератрола в дозе 10 мкг/мл число клеток с признаками апоптоза составило $5,31 \pm 0,62$ %. При применении кандесартана в дозе 1,5 мкг/мл и ресвератрола в дозе 50 мкг/мл количество апоптотических клеток было $5,35 \pm 0,42$ %, в то время как в контроле оно составило $7,56 \pm 0,26$ %, а в пробе с кандесартаном в дозе 3 мкг/мл равнялось $8,76 \pm 0,83$ %.

Установлено, что кандесартан в дозе 3 мкг/мл приводит к увеличению количества клеток в S-фазе клеточного цикла ($31,76 \pm 2,37$ %) ($P < 0,05$). Введение комбинации кандесартана в дозе 1,5 мкг/мл и ресвератрола в дозе 10 мкг/мл способствовало усилению пролиферативной активности клеток. Отмечено накопление последних в S-фазе и снижение их числа в G_0/G_1 -фазах клеточного цикла (таблица 2).

В ходе исследования количества стволовых клеток в костном мозге и периферической

крови мышей линии Balb/C получены результаты, представленные в таблице 3. Установлено, что длительные физические нагрузки не оказывают влияние на изменение числа клеток с CD117+. Показано, что кандесартан в дозе 3 мг/кг приводит к увеличению количества стволовых клеток как в костном мозге, так и в крови по сравнению с таковыми показателями контрольных групп животных ($P < 0,05$). Кандесартан в дозе 1,5 мг/кг не изменяет процент клеток с CD117+ в костном мозге и в периферической крови мышей.

Совместное использование кандесартана в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрола в дозах 10 мг/кг, 30 мг/кг и 50 мг/кг после физических нагрузок привело к значительному увеличению числа стволовых клеток в костном мозге и в крови мышей по сравнению с контрольными группами 1 и 2, а также группой животных, которым вводили кандесартан в концентрации 1,5 мг/кг. Наибольшее увеличение исследуемого показателя было у мышей, получавших кандесартан циклосетил в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрол в дозе 50 мг/кг (таблица 3).

Таблица 3 — Результаты анализа количества стволовых клеток в костном мозге и периферической крови мышей линии Balb/C после физических нагрузок и введения кандесартана циклосетила и ресвератрола

№	Группа	Количество клеток CD117+ в костном мозге, %	Количество клеток CD117+ в периферической крови, %
1	Контроль 1 (интактный)	$11,63 \pm 0,55$	$6,34 \pm 1,37$
2	Контроль 2 (плавание)	$12,41 \pm 0,94$	$7,93 \pm 0,99$
3	Канд. 3 мг/кг	$17,47 \pm 1,70$	$14,74 \pm 1,16$
4	Канд. 1,5 мг/кг	$11,03 \pm 0,80$	$9,43 \pm 1,28$
5	Канд. 1,5 мг/кг и ресв. 10 мг/кг	$19,08 \pm 1,74$	$17,40 \pm 2,13$
6	Канд. 1,5 мг/кг и ресв. 30 мг/кг	$19,32 \pm 2,12$	$19,60 \pm 2,80$
7	Канд. 1,5 мг/кг и ресв. 50 мг/кг	$26,98 \pm 1,29$	$25,55 \pm 5,14$
		$P_{1-3} < 0,05$ $P_{1-5} < 0,05$ $P_{1-6} < 0,05$ $P_{1-7} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-5} < 0,05$ $P_{2-6} < 0,05$ $P_{2-7} < 0,05$ $P_{3-4} < 0,05$ $P_{3-7} < 0,05$ $P_{4-5} < 0,05$ $P_{4-6} < 0,05$ $P_{4-7} < 0,05$ $P_{5-7} < 0,05$ $P_{6-7} < 0,05$	$P_{1-3} < 0,05$ $P_{1-5} < 0,05$ $P_{1-6} < 0,05$ $P_{1-7} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-5} < 0,05$ $P_{2-6} < 0,05$ $P_{2-7} < 0,05$ $P_{3-4} < 0,05$ $P_{4-5} < 0,05$ $P_{4-6} < 0,05$ $P_{4-7} < 0,05$

Результаты анализа влияния длительных физических нагрузок (группы 3–8) и последующего введения мышам линии Balb/C кандесартана циклосетила и ресвератрола в различных дозировках и комбинациях на молекулярно-биологические параметры представлены

в таблице 4. Установлено, что чрезмерные физические упражнения приводят к увеличению количества клеток с признаками апоптоза и микроядрами. Также наблюдается снижение пролиферативной способности клеток, что проявляется накоплением последних в G_0/G_1 .

фазах клеточного цикла. При совместном введении мышам исследуемых субстанций происходит достоверное снижение числа клеток с повреждениями ДНК по сравнению с контрольной группой 2 животных, которым не вводили изучаемые вещества. Кандесартан циклксетил в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрол в дозе

10 мг/кг снижают количество клеток с признаками апоптоза и микроядрами по сравнению с таковыми показателями у групп мышей, получавших монопрепарат кандесартан в дозах 3 мг/кг или 1,5 мг/кг ($P < 0,05$). Необходимо отметить, что микроядра в данном случае имеют апоптотическую природу происхождения.

Таблица 4 — Результаты исследования молекулярно-биологических показателей периферической крови мышей линии Valb/C после физических нагрузок и введения кандесартана циклксетила и ресвератрола

№	Группа	Апоптоз, %	G ₀ /G ₁ , %	S, %	G ₂ /M, %	Микроядра, %
1	Контроль 0 (до эксперимента)	0,96 ± 0,22	66,28 ± 2,08	24,95 ± 1,21	8,77 ± 2,44	0,35 ± 0,02
2	Контроль 1 (интактный)	2,29 ± 0,52	59,39 ± 1,79	31,09 ± 2,44	9,52 ± 1,66	0,62 ± 0,10
3	Контроль 2 (плавание)	7,17 ± 0,57	77,21 ± 1,15	15,86 ± 1,54	6,93 ± 1,52	3,01 ± 0,18
4	Канд. 3 мг/кг	5,39 ± 0,40	70,35 ± 2,41	23,29 ± 1,89	6,36 ± 1,01	2,45 ± 0,19
5	Канд. 1,5 мг/кг	6,03 ± 0,47	68,43 ± 1,25	23,84 ± 1,35	7,72 ± 1,42	2,64 ± 0,19
6	Канд. 1,5 мг/кг и ресв. 10 мг/кг	3,26 ± 0,35	62,74 ± 3,20	28,46 ± 1,84	10,56 ± 2,82	1,39 ± 0,17
7	Канд. 1,5 мг/кг и ресв. 30 мг/кг	4,38 ± 0,47	69,64 ± 2,36	20,84 ± 1,99	9,52 ± 2,30	1,78 ± 0,29
8	Канд. 1,5 мг/кг и ресв. 50 мг/кг	4,56 ± 0,35	69,32 ± 2,47	25,08 ± 2,04	5,60 ± 1,88	2,11 ± 0,17
		P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₁₋₄ < 0,05 P ₁₋₅ < 0,05 P ₁₋₆ < 0,05 P ₁₋₇ < 0,05 P ₁₋₈ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05 P ₂₋₅ < 0,05 P ₂₋₇ < 0,05 P ₂₋₈ < 0,05 P ₃₋₄ < 0,05 P ₃₋₆ < 0,05 P ₃₋₇ < 0,05 P ₃₋₈ < 0,05 P ₄₋₆ < 0,05 P ₅₋₆ < 0,05 P ₅₋₈ < 0,05	P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05 P ₂₋₅ < 0,05 P ₂₋₇ < 0,05 P ₂₋₈ < 0,05 P ₃₋₄ < 0,05 P ₃₋₅ < 0,05 P ₃₋₆ < 0,05 P ₃₋₇ < 0,05 P ₃₋₈ < 0,05	P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₅ < 0,05 P ₂₋₇ < 0,05 P ₃₋₄ < 0,05 P ₃₋₅ < 0,05 P ₃₋₆ < 0,05 P ₃₋₇ < 0,05 P ₃₋₈ < 0,05		P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₁₋₄ < 0,05 P ₁₋₅ < 0,05 P ₁₋₆ < 0,05 P ₁₋₇ < 0,05 P ₁₋₈ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05 P ₂₋₅ < 0,05 P ₂₋₆ < 0,05 P ₂₋₇ < 0,05 P ₂₋₈ < 0,05 P ₃₋₄ < 0,05 P ₃₋₆ < 0,05 P ₃₋₇ < 0,05 P ₃₋₈ < 0,05 P ₄₋₆ < 0,05 P ₅₋₆ < 0,05 P ₅₋₇ < 0,05 P ₆₋₈ < 0,05

При совместном использовании кандесартана циклксетила в дозе 1,5 мг/кг и ресвератрола в дозе 10 мг/кг снижается количество клеток в G₀/G₁-фазах клеточного цикла по сравнению с контролем 2 ($P < 0,05$), причем данные соответствуют таковым интактной группы. Выявлено значительное увеличение процента клеток в S-фазе клеточного цикла во всех группах мышей, получавших изучаемые субстанции (кроме тех, которым давали кандесартан циклксетил в дозе

1,5 мг/кг и ресвератрол в дозе 30 мг/кг) по сравнению с животными, которые подвергались физическим нагрузкам без дальнейшего введения веществ.

При исследовании острой токсичности кандесартана циклксетила и ресвератрола было выявлено, что действие выбранных субстанций в комбинации соответствует действию веществ IV класса токсичности. Таким образом, установлено, что изучаемый комплекс субстанций является малотоксичным и безопасным (таблица 5).

Таблица 5 — Результаты исследования острой токсичности кандесартана циклксетила и ресвератрола

Группа	m тела	m сердца	ОКМ	m селез	ОКМ	m почек	ОКМ	m легких	ОКМ	m печени	ОКМ	m мозга	ОКМ
Контр ♂	34,80 ± 0,76	0,19 ± 0,01	5,42 ± 0,25	0,12 ± 0,01	3,45 ± 0,28	0,60 ± 0,02	17,11 ± 0,36	0,25 ± 0,01	7,08 ± 0,22	2,00 ± 0,04	57,58 ± 1,76	0,54 ± 0,01	15,54 ± 0,35
Канд. и ресв. (♂)	31,77 ± 0,99	0,15 ± 0,01	4,84 ± 0,21	0,11 ± 0,01	3,52 ± 0,23	0,49 ± 0,02	15,47 ± 0,46	0,22 ± 0,01	6,91 ± 0,44	1,97 ± 0,08	62,01 ± 0,73	0,55 ± 0,05	17,22 ± 0,86
Контр ♀	29,04 ± 0,59	0,14 ± 0,01	4,96 ± 0,24	0,15 ± 0,01	5,18 ± 0,36	0,36 ± 0,03	12,22 ± 0,73	0,22 ± 0,02	7,74 ± 0,63	1,58 ± 0,04	54,52 ± 0,55	0,45 ± 0,04	15,36 ± 1,02
Канд. и ресв. (♀)	29,23 ± 0,80	0,15 ± 0,01	5,16 ± 0,26	0,14 ± 0,01	4,74 ± 0,28	0,39 ± 0,01	13,24 ± 0,40	0,23 ± 0,02	7,98 ± 0,78	1,62 ± 0,03	55,63 ± 0,84	0,52 ± 0,02	17,82 ± 0,73

Заключение

Установлено, что совместное использование кандесартана в дозе 1,5 мкг/мл и ресвератрола в дозе 50 мкг/мл увеличивает количество стволовых клеток CD117+ *in vitro*. Комбинация кандесартана в дозе 1,5 мкг/мл и ресвератрола в дозах 10 мкг/мл и 50 мкг/мл снижает число апоптотических клеток. Сочетанное применение кандесартана и ресвератрола также оказывает влияние на пролиферативные процессы, протекающие в культуре клеток. Установлено, что выбранные субстанции в различных дозировках и комбинациях увеличивают число клеток с CD117+ в костном мозге и периферической крови мышей линии Valb/C. Выявлено, что изнурительные физические нагрузки ведут к угнетению процессов пролиферации и накоплению клеток с повреждениями ДНК в крови животных. Введение кандесартана цилексетила и ресвератрола восстанавливает исследуемые параметры, что свидетельствует о протекторных свойствах выбранных субстанций. Также показано, что комбинация кандесартана цилексетила и ресвератрола является малотоксичной.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Литвинчук, С. Глобальное бремя артериальной гипертензии. Мировая статистика / С. Литвинчук // *Medicine Review*. — 2009. — № 4. — С. 6–11.

2. Finegold, J. A. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: Statistic from World Health Organization and United Nationals / J. A. Finegold, P. Asaria, D. P. Francis // *Int J Cardiol*. — 2013. — Vol. 168, № 2. — P. 934–945.

3. Newcomer, J. W. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk / J. W. Newcomer // *J. Clinical Psychiatry*. — 2007. — Vol. 68, № 4. — P. 8–13.

4. Endogenous bioactive peptides as potential biomarkers for atherosclerotic coronary heart disease / T. Watanabe [et al.] // *Sensors*. — 2012. — Vol. 12, № 4. — P. 4974–4985.

5. Nickens, M. A. Cardiovascular disease in pregnancy / M. A. Nickens, R. C. Long, S. A. Geraci // *South Med J*. — 2013. — Vol. 106, № 11. — P. 624–630.

6. 19 апреля — День профилактики болезней сердца [Электронный ресурс]. — 2012. — Режим доступа: www.28gp.by/index.php?page=edz12_hd. — Дата доступа: 26.01.2013.

7. De Rosa, M. L. Candesartan improves maximal exercise capacity in hypertensives: results of a randomized placebo-controlled crossover trial / M. L. De Rosa, M. Chiariello // *J Clin Hypertens*. — 2009. — Vol. 11, № 4. — P. 192–200.

8. Possible mechanism for the anemia induced by candesartan cilexetil (TCV-116), an angiotensin II receptor antagonist, in rats / I. Naeshiro [et al.] // *Eur J Pharmacol*. — 1998. — Vol. 354, № 2/3. — P. 179–187.

9. Ресвератрол — ресвератрол для сердца [Электронный ресурс]. — 2010. — Режим доступа: http://uvenal.ucoz.ru/index/resveratrol_dlja_serdca/0-17. — Дата доступа: 16.10.2012.

10. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes / M. Jang [et al.] // *Science*. — 1997. — Vol. 275, № 5297. — P. 218–220.

11. Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease / S. Karuppagounder [et al.] // *Neurochem. Int*. — 2009. — Vol. 54, № 2. — P. 111–118.

12. Wu, J. M. Cardioprotection by resveratrol: a review of effects/targets in cultured cells and animal tissues / J. M. Wu, Tze-chen Hsieh, Z. Wang // *Am J Cardiovasc Dis*. — 2011. — Vol. 1, № 1. — P. 38–47.

Поступила 10.11.2014

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

УДК 614.2 : 355.233/.237

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СРОЧНОЙ СЛУЖБЫ

С. А. Анашкина

Гомельский государственный медицинский университет

Современный облик Вооруженных Сил требует изменения структуры медицинской службы. Штат медицинского пункта воинской части должен включать не менее четырех работников с медицинским образованием, руководить медицинским пунктом должен офицер медицинской службы. Отсутствие лазаретов делает невозможным лечение острых заболеваний на ранних стадиях и приведет к нарушениям эпидемического благополучия.

Ключевые слова: медицинская служба, лазарет, заболеваемость, медицинский персонал.

WAYS TO IMPROVE MEDICAL PROVISION FOR NATIONAL SERVICEMEN

S. A. Anashkina

Gomel State Medical University

The modern image of the Armed Forces demands a change in the structure of the medical service. The staff of a medical station of a military unit must include at least four medical specialists; and the medical station must be managed by an officer of the medical service. The lack of infirmaries makes it impossible to treat for acute illnesses at the early stages and will lead to poor epidemic well-being.

Key words: medical service, infirmary, sickness rate, medical personnel.