

УДК 612.215.3:612.65

## РЕАКЦИЯ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ЗВЕНА АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЛЁГОЧНОЙ ТКАНИ НА ЭКЗОГЕННУЮ ГИПЕРТЕРМИЮ У РАЗНОВОЗРАСТНЫХ КРЫС

*Нестеров Юрий Викторович*, доктор биологических наук, профессор, Астраханский государственный университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а, [nest.jv@mail.ru](mailto:nest.jv@mail.ru)

*Рябыкина Наталья Валерьевна*, кандидат биологических наук, доцент, Астраханский государственный университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а, [knv0911@mail.ru](mailto:knv0911@mail.ru)

*Проведён сравнительный анализ активности ферментативного звена антиоксидантной системы с одновременной оценкой уровня накопления конечных и промежуточных продуктов свободнорадикального окисления в лёгочной ткани крыс разного постнатального возраста в условиях острого перегревания организма. Выявлены возрастные особенности в активности супероксиддисмутазы, каталазы, интенсивности образования диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов, малонового диальдегида и интенсивности перекисной модификации белков в лёгочной ткани шестинедельных, пяти-, двенадцати- и тридцатимесячных белых крыс. При перегревании показаны разнонаправленные изменения в активности каталазы и супероксиддисмутазы и различная выраженность интенсивности свободнорадикальных процессов в лёгочной ткани разновозрастных животных. Результаты свидетельствуют о значительной активности ферментативных антиоксидантов и стресс-реактивности лёгких в отношении свободнорадикальных процессов преимущественно молодых крыс.*

**Ключевые слова:** легкие, возраст, супероксиддисмутаза, каталаза, свободнорадикальное окисление липидов и белков, тепловой стресс

## REACTION OF THE ENZYMATIC COMPONENT OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM OF LUNG TISSUE TO EXOGENOUS HYPERTHERMIA IN RATS OF DIFFERENT AGES

*Nesterov Yury V.*, D. Sc. (Biology), Professor, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414056, Russian Federation, [nest.jv@mail.ru](mailto:nest.jv@mail.ru)

*Ryabykina Natalia V.*, Ph. D. (Biology), Associate Professor, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414056, Russian Federation, [knv0911@mail.ru](mailto:knv0911@mail.ru)

*The comparative analysis of activity of an enzymatic link of antioxidant system, with a simultaneous assessment of level of accumulation of termination and intermediate products of free-radical oxidation in pulmonary tissue of rats of different postnatal age in the conditions of acute hyperthermia. Age features in activity of a superoxide dismutase, catalase, intensity of formation of diene conjugates, hydroperoxides of lipids, a malondialdehyde and intensity of peroxide modification of proteins in pulmonary tissue of 6-week, 5-, 12- and 30-month-old white rats are revealed. At a thermal tension multidirectional changes in activity of a catalase and superoxide dismutase and various expressiveness of intensity of free-radical processes in pulmonary tissue of animals of different ages are shown. The results show greater enzymatic activity of antioxidants and light stress reactivity of the lungs against free radical processes predominantly in young rats.*

**Keywords:** lungs, age, superoxide-dismutase, catalase, free radical oxidation of lipids and proteins, heat stress

С точки зрения классического определения стресса как неспецифического ответа организма на любое экстремальное воздействие, острое перегревание является фактором, вызывающим тепловой стресс. На основе многочисленных исследований последнего времени достаточно полно описана общая картина изменений, происходящих в организме при гипертермии, выявлены нервные, эндокринные и метаболические механизмы нарушений функций различных систем [1; 8; 10; 20; 31]. Термические воздействия внешней среды на организм могут приводить к комплексу системных, ультраструктурных и биохимических изменений [4; 21; 27; 30]. При действии на организм экстремальных факторов среды компенсаторные реакции сопряжены с максимальным напряжением специфических и неспецифических механизмов, т. е. характеризуются направленной соответствующим фактором активацией функций и проявлением стресс-реакции [17]. Наряду с этим общеизвестно, что одним из главных неспецифических звеньев патогенеза стрессорного повреждения органов и тканей является усиление интенсивности процессов свободнорадикального окисления (СРО) [3; 7; 14; 24].

По-прежнему актуальным остаётся вопрос о стресс-реактивности дыхательной системы, которая включает в себя комплекс образований, обеспечивающих респираторную и целый ряд других функций, не имеющих прямого отношения к дыханию. В лёгких имеются все необходимые условия для развития окислительного стресса, к которым можно отнести непосредственный контакт с кислородом атмосферного воздуха, высокие концентрации субстрата окисления – ненасыщенных жирных кислот, присутствие альвеолярных макрофагов, продуцирующих в процессе фагоцитоза активные формы кислорода [16; 18; 32].

Лёгочную ткань из-за многочисленных альвеол и капиллярно-альвеолярных контактов рассматривают как одну из наиболее обширных биологических «мембран» в организме, внешняя поверхность которой постоянно и непосредственно контактирует с окружающей средой и подвергается прямому действию её неблагоприятных факторов, в том числе изменениям температурного режима. Однако в литературе практически не представлены данные о влиянии теплового стресса на метаболические процессы в лёгких, в то время как высокий уровень метаболизма липидов, их состав, связанный с образованием основного элемента аэрогематического барьера и определяющий режим адаптации и устойчивости органа к действию повреждающих факторов, во многом определяют актуальность исследований состояния процессов СРО и активности системы антиоксидантной защиты лёгких [11; 19; 26].

Степень влияния экстремального фактора на любую систему организма зависит не только от его природы и интенсивности воздействия, но и от морфофункционального состояния самой биологической системы в момент воздействия, которое, в свою очередь, определяется стадией онтогенеза [7; 25]. Общеизвестны возрастные изменения респираторной системы, неравномерность и гетерогенность её развития [15; 19]. Проблема стресс-реактивности дыхательной системы по-прежнему остаётся актуальной в связи с недостаточной изученностью возрастных особенностей метаболических функций лёгких, в частности, свободнорадикального баланса лёгочной ткани в условиях действия экстремальных факторов разного генеза. Цель настоящего исследования заключалась в изучении активности ферментативного звена антиоксидантной системы с одновременной оценкой уровня конечных и промежуточных продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков лёгочной ткани крыс разного постнатального возраста при остром перегревании организма.

**Материалы и методы исследования.** Исследования проводили на белых крысах-самцах в четырёх сериях опытов: 1) неполовозрелые шестинедельного возраста; 2) пятимесячного возраста; 3) двенадцатимесячного возраста; 4) старые, тридцатимесячного возраста. Животные были разделены на следующие группы: интактные

(контроль) и животные, подвергавшиеся однократному действию высоких температур. Крыс содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к пище и воде. Тепловой стресс моделировали прогреванием животных в термостате в течение 40 мин. при 40 °С. Прогревание при такой температуре не приводит к обезвоживанию и гибели крыс, ректальная температура не изменяется или повышается на 0,5–1,0 °С. Прогревание животного свыше этой температурной отметки приводит к тепловому шоку, обезвоживанию и гибели [23]. По окончании опытов крыс декапитировали под нембуталовым наркозом (в дозе 5 мг / 100 г массы тела внутрибрюшинно), вскрывали грудную клетку и отпрепаровывали лёгкие для последующего биохимического анализа. Для подтверждения развития стресса определяли количество адреналина в крови по методу, основанному на колориметрическом определении интенсивности синего окрашивания, возникающего при взаимодействии адреналина с реактивом Фолина [28].

С целью оценки ферментативного звена антиоксидантной системы лёгких определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Активность СОД регистрировали по интенсивности ингибирования источником фермента восстановления нитросинего тетразолия. Для этого навеску ткани 40 мг гомогенизировали в 2 мл фосфатного буфера (рН 7,8) с 0,05 М ЭДТА. Лизат получали, добавляя к 1 мл гомогената 300 мкл  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  и 0,5 мл смеси хлороформ: этанол (3 : 5). Обработку гомогената проводили в ледяной бане с последующим центрифугированием при 6 000 об. / мин. в течение 15 мин. Работали с супернатантом. Реакционная смесь содержит 0,3–0,2 мл лизата,  $3 \cdot 10^{-3}$  М мкм фенолметасульфата,  $1,25 \cdot 10^{-5}$  нитросинего тетразолия. В опытных и контрольных пробах реакцию запускали 0,1–0,15 мл 0,1 мМ НАД·Н. Инкубацию вели 10 мин. при 20–22 °С. Оптическую плотность регистрировали при 540 нм против смеси, содержащей все компоненты, кроме НАД·Н. За единицу активности СОД принимали такое количество фермента, которое, будучи добавленным к смеси, уменьшает скорость неингибированной реакции на 50 % и выражается в удельных единицах активности / 1 белка [29]. Активность каталазы определяли по методу М. А. Королюк и соавт. [12], основанном на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс. Для этого к 2,0 мл 0,03%-го раствора перекиси водорода добавляли 0,1 мл гомогената ткани. В холостую пробу вместо гомогената – 0,1 мл дистиллированной воды. В контрольную пробу вместо перекиси добавляли 2,0 мл дистиллированной воды. Пробу инкубировали 10 мин. при 37 °С, затем останавливали реакцию добавлением 1,0 мл 4%-го раствора молибдата аммония. Центрифугировали 10 мин. при 4 000 об. / мин. Оптическую плотность холостой и опытной проб измеряли против контроля при длине волны 410 нм.

Для определения степени окислительной модификации белков ткани использовали методику, основанную на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином [9]. Оптическую плотность образовавшихся динитрофенилгидразонов измеряли при длине волны 540 нм. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) в гомогенатах ткани оценивали по содержанию в ткани конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида (МДА), которое определяли тиобарбитуровым методом [22]. Экстинцию проб измеряли на фотоэлектроколориметре при 532 нм. Уровень образующихся гидроперекисей липидов (ГПЛ) в лёгочной ткани определяли по методу В. Б. Гаврилова, Б. С. Мишкорудной [6]. Диеновые конъюгаты (ДК) определяли по методике И. А. Волчегорского и соавт. [5]. Липидный экстракт получали добавлением 5 мл смеси гептан-изопропиловый спирт (1 : 1) к 0,5 мл гомогената ткани. Экстрагирование проводили в течение 20 мин. на лабораторном встряхивателе с частотой 80 колебаний в минуту. Экстинцию измеряли при длине волны 232 нм. Измерения проводили на цифровом спектрофотометре Arpel PD-303 (Япония).

Все экспериментальные данные подвергали статистической обработке с вычислением средней арифметической, её ошибки и достоверности различий по t-критерию Стьюдента [13], используя лицензионный пакет прикладных программ статистического анализа Excel-2003 (Microsoft), Statistica 6.0 (StatSoft, Russia).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ крови на содержание адреналина подтвердил развитие стресс-реакции при перегревании животных всех возрастных групп. Уровень адреналина у крыс по сравнению с контролем достоверно повысился: у шестинедельных на 29,8 % ( $p < 0,05$ ), у пятимесячных – на 15 % ( $p < 0,01$ ), у двенадцатимесячных – на 39 % ( $p < 0,001$ ), у тридцатимесячных – на 42,8 % ( $p < 0,001$ ). Как показали результаты исследования, значения исходного уровня активности легочной СОД у крысят, пяти- и двенадцатимесячных половозрелых крыс составили 1,73–1,97 Ед/г, при этом максимальная активность фермента наблюдалась у годовалых животных (табл. 1). Обращает на себя внимание резкое снижение активности СОД на позднем этапе онтогенеза – значение этого показателя у старых крыс на 71 и 75 % ниже по сравнению со взрослыми пяти- и двенадцатимесячными крысами, соответственно. Наряду с этим активность лёгочной каталазы у интактных животных значительно и достоверно снижалась с возрастом. Максимальное значение активности фермента наблюдалось у шестинедельных крысят и снижалось у пяти-, двенадцати- и тридцатимесячных животных на 42, 34 и 69,5 %, соответственно (табл. 1). Однократное действие высокой температуры вызвало разнонаправленные и разновыраженные изменения ферментативного звена системы антиоксидантной защиты лёгких. При термическом воздействии обнаружено снижение активности СОД лёгочной ткани у неполовозрелых и старых животных, снижение активности лёгочной каталазы – только у шестинедельных крыс (табл.).

Таблица

**Влияние теплового стресса на активность лёгочной супероксиддисмутазы и каталазы у крыс разных возрастных групп**

Показатель	6 недель		5 месяцев		12 месяцев		30 месяцев	
	Контроль	Стресс	Контроль	Стресс	Контроль	Стресс	Контроль	Стресс
СОД, Ед/г	1,82 ± 0,18	1,15 ± 0,16 <sup>x</sup>	1,73 ± 0,02	0,83 ± 0,05 <sup>*x</sup>	1,97 ± 0,01	2,08 ± 0,01 <sup>++</sup>	0,50 ± 0,11 <sup>*+x</sup>	0,13 ± 0,06 <sup>*+x</sup>
<i>p</i>	< 0,01		< 0,001		< 0,001		< 0,05	
Каталаза, мккат/л	7,22 ± 0,22 <sup>x</sup>	6,19 ± 0,35 <sup>+</sup>	4,22 ± 0,26 <sup>*</sup>	9,66 ± 0,25 <sup>*x</sup>	4,11 ± 0,05 <sup>*</sup>	6,32 ± 0,06 <sup>+</sup>	2,20 ± 0,12 <sup>*+x</sup>	4,42 ± 0,04 <sup>*+x</sup>
<i>p</i>	< 0,05		< 0,001		< 0,001		< 0,001	

Примечание: *p* дано в сравнении с контрольной группой; \**p* < 0,050–0,001 в сравнении с шестинедельными; <sup>+</sup>*p* < 0,050–0,001 в сравнении с пятимесячными; <sup>x</sup>*p* < 0,010–0,001 – в сравнении с двенадцатимесячными животными.

Особенно выраженное стресс-индуцированное повышение активности показано для каталазы: на 130 % – у пятимесячных, 53 % – у годовалых и 101 % – у тридцатимесячных животных по сравнению с контрольными значениями. Выраженная тенденция к стрессорному повышению активности СОД лёгких наблюдалась у взрослых двенадцатимесячных крыс (табл.).

Наряду с изучением стресс- и возраст-зависимых изменений активности ферментативных антиоксидантов проведена оценка интенсивности свободнорадикального окисления липидных и белковых компонентов лёгких разновозрастных крыс. В ходе эксперимента обнаружено выраженное усиление накопления в лёгочной ткани промежуточных и конечных продуктов СРО липидов после воздействия высоких температур.

В ряду пяти-, двенадцати- и тридцатимесячных животных тепловое воздействие сопровождается повышением уровня в лёгочной ткани гидроперекисей липидов, соответственно, на 27 % ( $p < 0,001$ ), 40 % ( $p < 0,001$ ) и 13 % ( $p < 0,001$ ), диеновых конъюгатов – на 75,5 % ( $p < 0,001$ ), 57 % ( $p < 0,001$ ) и 71 % ( $p < 0,001$ ). При этом у неполовозрелых шестинедельных крыс опытные значения этих показателей, напротив, снижались по сравнению с контролем на 35 % для ГПЛ ( $< 0,001$ ) и 82,5 % для диеновых конъюгатов ( $< 0,001$ , рис. 1А, 2Б). Достоверное стресс-индуцированное усиление накопления МДА было характерно для всех возрастных групп животных (рис. 1Б). Усиление скорости перекисной модификации белковых компонентов ткани лёгкого при действии высокой температуры также показано для всех возрастных групп, о чём свидетельствует достоверное повышение концентрации динитрофенилгидразонов на 60, 50, 31,5 и 58 %, соответственно, у шестинедельных, пяти-, двенадцати- и тридцати-месячных животных (рис. 2А).

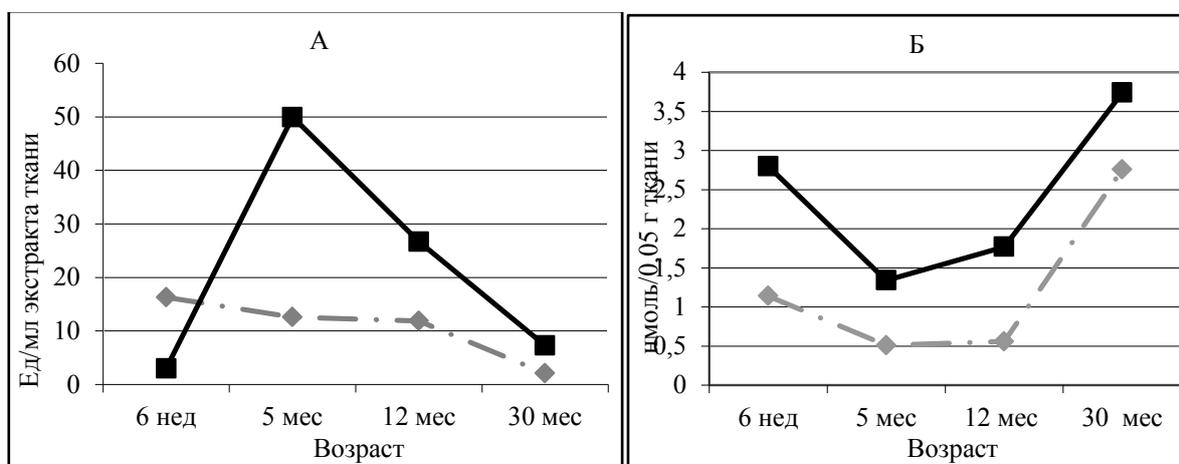


Рис. 1. Содержание диеновых конъюгатов (А) и малонового диальдегида (Б) в лёгочной ткани крыс разного постнатального возраста при тепловом стрессе. По оси ординат: А – Ед/мл экстракта ткани, Б –  $\mu\text{моль}/0,05 \text{ г ткани}$ . Пунктирная линия – контроль, сплошная – стресс

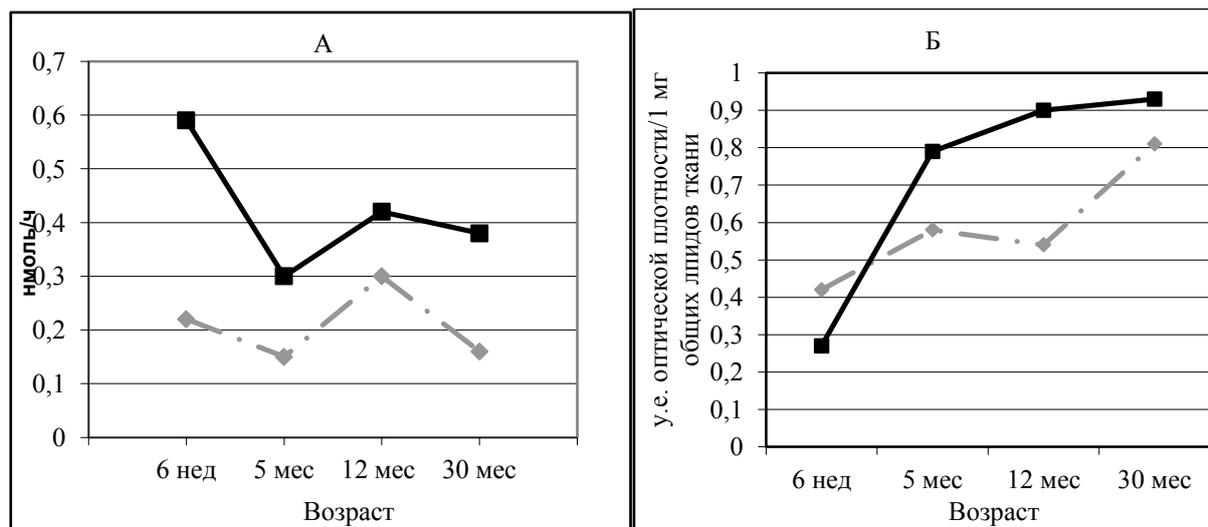


Рис. 2. Изменения уровня перекисной модификации белков (А) и гидроперекисей липидов (Б) в лёгочной ткани разновозрастных крыс при моделировании теплового стресса. По оси ординат: А –  $\mu\text{моль}/\text{ч}$  образовавшихся динитрофенилгидразонов/ч, Б – условные единицы оптической плотности на 1 мг общих липидов в ткани. Пунктирная линия – контроль, сплошная – стресс

Обращает на себя внимание выявленный факт выраженных возрастных различий исходных значений показателей СРО. В частности, уровень ГПЛ в лёгких старых крыс был выше в два раза по сравнению с крысятами ( $< 0,001$ ) и на 28–30 % выше ( $< 0,001$ ) по сравнению со взрослыми животными (рис. 2Б). Это же наблюдалось и в отношении уровня МДА (рис. 1Б). В то же время скорость образования диеновых конъюгатов и динитрофенилгидразонов в лёгких животных контрольных групп имела выраженную тенденцию к снижению с возрастом (рис. 1А, 2А).

Таким образом, результаты исследований демонстрируют усиление в условиях теплового стресса свободнорадикальных процессов в лёгочной ткани взрослых и старых крыс с одновременным угнетением активности СОД и повышением каталазной активности. Лёгкие крысят оказываются более устойчивыми к стресс-индуцированному усилению образования промежуточных продуктов ПОЛ, в случае с уровнем диеновых конъюгатов и гидроперекисей липидов наблюдается достоверное его снижение после теплового воздействия. Повышение уровня МДА и динитрофенилгидразонов в лёгких стрессированных животных всех возрастных групп сопровождается усилением активности каталазы у взрослых и старых крыс и повышением активности СОД только взрослых двенадцатимесечных животных.

При этом обнаружены возраст-зависимые изменения в активности ферментативного звена антиоксидантной системы лёгких интактных животных, которые заключаются в резком снижении активности супероксиддисмутазы на этапе возрастной инволюции и значительном понижении с возрастом каталазной активности (табл.). Сопоставляя эти данные с результатами изучения интенсивности СРО, можно заключить, что с возрастом угнетение активности ферментативных антиоксидантов сопровождается закономерным повышением уровня образования в ткани лёгкого, прежде всего, гидроперекисей липидов и малонового диальдегида.

В целом, можно сделать заключение о разной направленности изменений активности СОД и каталазы в лёгких животных разного постнатального возраста в ответ на тепловое воздействие наряду с различной выраженностью интенсивности свободнорадикальных процессов. Полученные в данном исследовании результаты дополняют известные сведения как о существенном изменении с возрастом активности свободнорадикальных процессов в организме животных, так и об органических особенностях их динамики.

Проведенный анализ стресс-реактивности лёгких на модели термического воздействия показал ареактивность неполовозрелых, шестинедельных крыс по ряду параметров, в том числе и наиболее показательно в отношении ПОЛ, наряду со сравнительно высоким уровнем активности ферментативного звена антиоксидантной системы. Наверное, будет правильнее определить это как недостаточную зрелость реактивности к действующему фактору, фактически несформированную стресс-устойчивость животных на этом этапе онтогенеза, что, несомненно, связано с возрастными особенностями нейро-гормонально-метаболических механизмов регуляции.

Полученные результаты согласуются с полученными ранее данными исследований на других моделях острого стресса, а также данными других авторов. Было выявлено снижение функциональной активности альвеолярного выстилающего комплекса, накопление в лёгких липопротеидов низкой плотности, мобилизация фосфолипазы и выраженное усиление липидной перекисидации у взрослых, особенно половозрелых шестимесечных крыс при остром стрессе, который сопровождается относительной стабильностью этих параметров у неполовозрелых крысят [18; 19]. Кроме того, показано, что в мозге старых крыс существенно снижена по сравнению с молодыми активность супероксиддисмутазы, тогда как уровни диеновых конъюгатов и ПОЛ не изменяются. В печени старых животных отмечено увеличение концентрации шиффовых оснований и продуктов перекисного окисления белков и значительное снижение активности

супероксиддисмутазы, при этом уровень диеновых конъюгатов и общая АОА в печени с возрастом не изменяются. В сыворотке крови увеличивается содержание продуктов ПОЛ и перекисного окисления белков у взрослых и старых животных по сравнению с молодыми.

При исследовании липидного обмена и антиоксидантной системы ферментов в печени при остром стрессе в возрастном аспекте обнаружены: значительное повышение ПОЛ, нарушение метаболизма липидов, падение активности супероксиддисмутазы и каталазы, снижение активности глутатионзависимых ферментов (особенно в группах старых животных) [2; 24; 25]. Адаптация к экстремальным ситуациям у предпубертатных животных обеспечивается, по-видимому, главным образом нервными механизмами регуляции, а именно – симпатической нервной системой, выполняющей «аварийные» функции и обеспечивающей в кратчайшие сроки мобилизацию резервов организма при стрессе, в то время как в более позднем онтогенезе первостепенное значение в реализации стресс-реакции на органном уровне имеют гуморальные факторы, приводящие к длительным метаболическим перестройкам, направленным на адаптацию или же, например, в случае чрезмерно сильного и длительно действующего стрессора к необратимым патологическим изменениям органов и тканей.

### Список литературы

1. Ажаев, А. Н. Физиолого-гигиенические аспекты действия высоких и низких температур / А. Н. Ажаев // Проблемы космической биологии. – 1979. – Т. 38. – С. 44–49.
2. Анисимов, В. Н. Возрастные изменения активности свободнорадикальных процессов в тканях и сыворотке крови крыс / В. Н. Анисимов, А. В. Арутюнян, Т. И. Опарина // Физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 1999. – Т. 85, № 4. – С. 502–507.
3. Барабой, В. А. Перекисное окисление и стресс / В. А. Барабой, И. И. Брехман, В. Г. Голотин, Ю. Б. Кудряшов. – Санкт-Петербург : Наука, 1991. – 148 с.
4. Васильев, Н. В. Система крови и неспецифическая резистентность в экстремальных климатических условиях / Н. В. Васильев, Ю. М. Захаров, Т. И. Коляда. – Новосибирск : Наука, 1992. – 257 с.
5. Волчегорский, И. А. Метод определения диеновых конъюгатов / И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов, Б. Г. Яровинский, Р. И. Лифшиц // Вопросы медицинской химии. – 1989. – № 1. – С. 127–131.
6. Гаврилов, В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, Б. С. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1987. – № 3. – С. 33–36.
7. Гончарова, Н. Д. Стресс, старение, гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система и надежность антиоксидантной ферментной защиты / Н. Д. Гончарова, В. Ю. Маренин, Т. В. Оганян, Т. Н. Шмалый, Л. С. Богатыренко // Успехи геронтологии. – 2008. – Т. 21, № 4. – С. 548–554.
8. Горизонтов, П. Д. Патологическая физиология экстремальных состояний / П. Д. Горизонтов, Н. П. Сиротинин. – Москва : Медицина, 1973. – 276 с.
9. 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 медицинской химии. – 1995. – Т. 41, № 5. – С. 24–26.
10. Козлов, Н. Б. Гипертермия: биохимические основы патогенеза, профилактики, лечения / Н. Б. Козлов. – Воронеж, 1990. – 102 с.

11. Коледова, В. В. Липидный обмен, процессы перекисного окисления липидов в сурфактанте и ткани легких при нарушении водного баланса в них : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. В. Коледова. – Москва, 2000. – 26 с.
12. Королюк, М. А. Определение активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
13. Лакин, Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – Москва : Высшая школа, 1990. – 352 с.
14. Ланкин, В. З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 7. – С. 48–61.
15. Лазыко, А. Е. Структурные преобразования системы «альвеола – капилляр» на этапах постнатального онтогенеза в норме и при воздействии серосодержащих газов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. Е. Лазыко. – Санкт-Петербург, 1997. – 46 с.
16. Мотавкин, П. А. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких / П. А. Мотавкин, Б. И. Гельцер. – Москва : Наука, 1998. – 280 с.
17. Надеждин, С. В. Изменения функциональной активности лейкоцитов в условиях острого перегревания организма / С. В. Надеждин, М. З. Федорова, Н. А. Павлов, Н. В. Зубарева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2008. – Т. 3, № 6. – С. 5–11.
18. Нестеров, Ю. В. Онтогенетические особенности стресс-реактивности легких в отношении липидного обмена / Ю. В. Нестеров, Д. Л. Теплый // Биомедицинская химия. – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 456–462.
19. Нестеров, Ю. В. Нереспираторные функции и стресс-реактивность легких на разных этапах постнатального онтогенеза / Ю. В. Нестеров. – Астрахань : Астраханский ун-т, 2013. – 167 с.
20. Новиков, В. С. Физиология экстремальных состояний / В. С. Новиков, В. В. Горанчук, Е. Б. Шустов. – Санкт-Петербург : Наука, 1998. – 247 с.
21. Петрова, Т. В. Влияние гипертермии на некоторые гормональные и иммунные показатели человека / Т. В. Петрова, М. В. Васин, С. М. Разинкин, О. Г. Шаньгин // Физиология человека. – 1991. – № 3. – С. 94–97.
22. Строев, Е. А. Практикум по биологической химии / Е. А. Строев, В. Г. Макарова. – Москва : Высшая школа, 1986. – 345 с.
23. Суняйкина, О. А. Иммунометаболические эффекты, вызываемые регуляторами энергетического обмена при температурном нарушении гомеостаза : дис. ... канд. мед. наук / О. А. Суняйкина. – Курск, 2007. – 128 с.
24. Теплый, Д. Л. Нейрофизиологические эффекты витамина Е / Д. Л. Теплый. – Астрахань : Печатный Дом «Леон», 2008. – 309 с.
25. Тодоров, И. Н. Стресс, старение и их биохимическая коррекция / И. Н. Тодоров, Г. И. Тодоров. – Москва : Наука, 2003. – 480 с.
26. Федосеев, Г. Б. Значение сурфактантной системы в физиологии и патологии легких / Г. Б. Федосеев, С. С. Жихарев // Болезни органов дыхания. – Москва : Медицина, 1989. – Т. 1: Общая пульмонология. – С. 202–208.
27. Федорова, М. З. Функциональная активность и механические свойства лейкоцитов крови крыс при внешней тепловой нагрузке / М. З. Федорова, В. Н. Левин, В. Д. Горичева // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 12. – С. 1624–1629.
28. Филиппович, Ю. Б. Практикум по общей биохимии / Ю. Б. Филиппович, Т. А. Егорова, Г. А. Севастьянова. – Москва : Просвещение, 1975. – 276 с.

29. Чевари, С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

30. Armstrong, L. E. Thermal and circulatory responses during exercise : effects of hypohydration, dehydration, and water intake / L. E. Armstrong, C. M. Maresh, C. V. Gabaree // J. of App. Phys. – 1997. – P. 2028–2035.

31. Horowitz, M. Matching the heart to heat-induced circulatory load: heat-acclimatory responses / M. Horowitz // News in Physiol. Sci. – 2003. – Vol. 18. – P. 215–221.

32. Rooney, S. R. Molecular and cellular processing of lung surfactant / S. R. Rooney, S. L. Young, C. R. Mendelson // The Fasseb. – 1994. – Vol. 8. – P. 957–967.

### References

1. Azhayev, A. N. Fiziologo-gigienicheskie aspekty deystviya vysokikh i nizkikh temperatur [Physiological and hy-gienic aspects of the action of high and low temperatures]. *Problemy kosmicheskoy biologii* [Problems of Space Biology], 1979, vol. 38, pp. 48–49.

2. Anisimov, V. N., Arutyunyan A. V., Oparin T. I. Vozrastnye izmeneniya aktivnosti svobodnoradikalnykh protsessov v tkanyakh i syvorotke krovi krysa [Age-related changes in the activity of free radical processes in tissues and serum of rats]. *Russkiy fiziologicheskii zhurnal imeni I. M. Sechenova* [Russian physiological journal named after I. M. Sechenov], 1999, vol. 5, no. 4, pp. 502–507.

3. Baraby, V. A., Brekhma, I. I., Golotin, V. G., Kudryashov, Yu. B. *Perekisnoe okislenie i stress* [Peroxidation and stress]. St. Petersburg, Nauka Publ. House, 1991, 148 p.

4. Vasilv, N. V., Zakharov, Yu., Kolyada, T. I. *Sistemakrovi i nespetsificheskaya rezistentnost v ekstremalnykh klimaticheskikh usloviyakh* [The system of blood and nonspecific resistance in extreme climatic conditions]. Novosibirsk, Nauka Publ. House, 1992, 257 p.

5. Volchegorsky, I. A., Nalimov, A. G., Yarovinsky, B. G., Lifshitz, R. I. Metod opredeleniya dienovykh konyugatov [Metod definition diene conjugates]. *Voprosy medicinskoj khimii* [Problems of medical chemistry], 1989, no 1, pp. 127–131.

6. Gavrilo, V. B., Mishkorudnaya, B. S. Spektrofotometricheskoe opredelenie sodержaniya gidroperekisey lipidov v plazmekrovi [Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxide in plasma]. *Laboratornoe delo* [Laboratory business], 1987, no 3, pp. 33–36.

7. Goncharova, N. D., Marenin, V. Y., Okhanian, T. V., Shmaliy, T. N., Bogatyrenko, L. S. Stress, starenie, gipotalamo-gipofizarno-adrenalovaya sistema i nadezhnost antioksidantnoy fermentnoy zashchity [Stress, aging, hypothalamic-pituitary-adrenal system and the reliability of the antioxidant enzyme defense]. *Uspekhi gerontologii* [Successes gerontologii], 2008, vol. 21, no 4, pp. 548–554.

8. Gorizontov, P. D., Sirotinin, N. P. Patologicheskaya fiziologiya ekstremalnykh sostoyaniy [Pathological physiology of extreme conditions]. Moscow, Meditsina Publ. House, 1973, 276 p.

9. Dubinina, Ye. Ye., Burmistrov, S. O., Khodov, D. A., Porotov, I. G. Okislitel'naya modifikatsiya belkov syvorotki krovi cheloveka, metod ee opredeleniya [Oxidative modification of proteins of human serum, the method of its determination]. *Voprosy meditsinskoj khimii* [Problems of medical chemistry], 1995, vol. 41, no 5, pp. 24–26.

10. Kozlov, N. B. *Gipertermiya: biokhimicheskie osnovy patogeneza, profilaktiki, lecheniya* [Hyperthermia: biochemical basis of pathogenesis, prevention, treatment]. Voronezh, 1990, 102 p.

11. Koledova, V. V. *Lipidnyy obmen, protsessy perekisnogo okisleniya lipidov v surfaktante i tkani legkikh pri narushenii vodnogo balansa v nikh* [A lipidic exchange, processes of peroxidative oxidation of lipids in surfactant and lung tissues in case of water balance disturbance in them]

processes of peroxidation of lipids in surfactant and tissue of lungs at violation of water balance of them]. Moscow, 2000, 26 p.

12. Korolyuk, M. A., Ivanova, L. I., Mayorov, I. G. Opredelenie aktivnosti katalazy [Determination of catalase activity]. *Laboratornoe delo* [Laboratory business], 1988, no 1, pp. 16–19.

13. Lakin, G. F. Biometriya [Biometrics]. Moscow, Vysshaya shkola Publ. House, 1990, 352 p.

14. Lankin, V. Z., Tikhaze, A. K., Belenkov, Yu. N. Svobodnoradikalnye protsessy v norme i pri patologicheskikh sostoyaniyakh [Svobodnoradikalnye processes in normal and pathological conditions]. *Kardiologiya* [Cardiology], 2000, vol. 40, no 7, pp. 48–61.

15. Lazko, A. Ye. *Strukturnye preobrazovaniya sistemy "alveola – kapillyar" na etapakh postnatalnogo ontogeneza v norme i pri vozdeystvii serosoderzhashchikh gazov* [Structural transformations of the "alveolar-capillary" on stages of postnatal ontogenesis in norm and under the influence of sulfur-containing gases]. St. Petersburg, 1997, 46 p.

16. Motavkin, P. A., Geltser, B. I. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya patofiziologiya legkikh* [Clinical and experimental pathophysiology of the lung]. Moscow, Nauka Publ. House, 1998, 280 p.

17. Nadezhdin, S. V., Fedorov, M. Z., Pavlov, N. A., Zubarev, N. V. Izmeneniya funktsionalnoy aktivnosti leykotsitov v usloviyakh ostrogo peregrevaniya organizma [Changes in functional activity of leukocytes in acute hyperthermia]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta* [Scientific statements Belgorod State University], 2008, vol. 3, no 6, pp. 5–11.

18. Nesterov, Yu. V., Teply, D. L. Ontogeneticheskie osobennosti stress-reaktivnosti legkikh v otnoshenii lipidnogo obmena [Developmental features of stress reactivity against lung lipid]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry], 2003, vol. 49, no 5, pp. 456–462.

19. Nesterov, Yu. V. *Nerespiratornye funktsii i stress-reaktivnost legkikh na raznykh etapakh postnatalnogo ontogeneza* [Non-respiratory functions and stress reactivity light at different stages of postnatal ontogenesis]. Astrakhan, Astrakhan State University Publ. House, 2013, 167 p.

20. Novikov, V. S., Goranchuk, V. V., Shustov, Ye. B. *Fiziologiya ekstremalnykh sostoyaniy* [Physiology of extreme conditions]. St. Petersburg, Nauka Publ. House, 1998, 247 p.

21. Petrova, T. V., Vasin, M. V., Razinkin, S. M., Shangin, O. G. Vliyanie gipertermii na nekotorye gormonalnye i immunnye pokazateli cheloveka [Effect of hyperthermia on some hormonal and immune parameters person]. *Fiziologiya cheloveka* [Human Physiology], 1991, no 3, pp. 94–97.

22. Stroev, Ye. A., Makarov, V. G. *Praktikum po biologicheskoy khimii* [Workshop on biological chemistry]. Moscow, Vysshaya shkola Publ. House, 1986, 345 p.

23. Sunyaykina, O. A. *Immunometabolicheskie efekty, vyzyvayemye regulyatorami energeticheskogo obmena pri temperaturnom narushenii gomeostaza* [Immune effects caused by the regulators of energy metabolism at a temperature violation homeostasis]. Kursk, 2007, 128 p.

24. Teply, D. L. *Neyrofiziologicheskie efekty vitamina E* [Neurophysiological effects of vitamin E]. Astrakhan, Leon Publ. House, 2008, 309 p.

25. Todorov, I. N., Todorov, G. I. *Stress, starenie i ikh biokhimicheskaya korrektsiya* [Stress, aging, and their bio-chemical correction]. Moscow, Nauka Publ. House, 2003, 480 p.

26. Fedoseev, G. B., Zhiharev, S. S. Znachenie surfaktantnoy sistemy v fiziologii i patologii legkikh [The value of the surfactant system in the physiology and pathology of the lungs]. *Bolezni organov dykhaniya* [Respiratory diseases]. Moscow, Nauka Publ. House, 1989, vol. 1, pp. 202–208.

27. Fedorova, M. Z., Levin, V. N., Goricheva, V. D. Funktsionalnaya aktivnost i mekhanicheskie svoystva leykotsitov krovi krysa pri vneshney teplovoy nagruzke [Functional activity and mechanical properties of white blood cells in rats at the external heat load]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni I. M. Sechenova* [Russian physiological journal named after I. M. Sechenov], 2000, no 12, pp. 1624–1629.

28. Filippovich, Yu. B., Egorova, T. A., Sevastyanov, G. A. *Praktikum po obshchey biokhimii* [Workshop on general biochemistry]. Moscow, Prosveshchenie Publ. House, 1975, 276 p.

29. Chevri, C. Rol superoksiddismutazy v okislitelnykh protsessakh kletki i metod opredeleniya ee v biologicheskikh materialakh [Role of superoxide dismutase in oxidative processes cells and the method of its determination in biological materials]. *Laboratornoe delo* [Laboratory business], 1985, no 11, pp. 678–681.

30. Armstrong, L. E., Maresh, C. M., Gabaree, C. V. Thermal and circulatory responses during exercise: effects of hypohydration, dehydration, and water intake. *Journal of Applied Physiology*, 1997, pp. 2028–2035.

31. Horowitz, M. Matching the heart to heat-induced circulatory load: heat-acclimatory responses. *News in Physiological Sciences*, 2003, vol. 18, pp. 215–221.

32. Rooney, S. R., Young, S. L., Mendelson, C. R. Molecular and cellular processing of lung surfactant. *The FASEB*, 1994, vol. 8, pp. 957–967.