**Апихтіна Олена Леонідівна. Порушення обміну оксиду азоту при вазотоксичній дії свинцю та пошук нових засобів профілактики інтоксикацій : Дис... канд. наук: 14.02.01 - 2008.**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Апихтіна О.Л. **Порушення обміну оксиду азоту при вазотоксичній дії свинцю та пошук нових засобів біологічної профілактики інтоксикацій. – Рукопис.**  Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.02.01 – гігієна та професійна патологія. – Державна установа „Інститут медицини праці АМН України”, Київ, 2008.  У дисертаційній роботі проведено теоретичне узагальнення та експериментальне дослідження актуальної наукової проблеми – визначення ролі свинцю у патогенезі серцево-судинної патології та пошук нових засобів біологічної профілактики інтоксикацій.  На підставі результатів проведеного експериментального дослідження на фоні розвитку свинцевої інтоксикації у дослідних тварин виявлені ознаки вазотоксичної дії свинцю та доведено залучення порушень обміну оксиду азоту в їх реалізації, а також розроблені додаткові патогенетично обґрунтовані критерії їх діагностики.  Застосування глутаргіну та екстракту S. coronata у експериментальних тварин на фоні експозиції ацетатом свинцю сприяло зниженню рівня цього металу у біологічних середовищах, зменшенню проявів його гематотоксичної дії, покращенню показників продукції АФК та обміну оксиду азоту, рівня тіолових сполук, та скоротливої функції судинної стінки, що свідчить про їх високу протекторну ефективність та перспективність застосування у якості засобів біологічної профілактики. | |
| |  | | --- | | У дисертаційній роботі проведено теоретичне узагальнення та експериментальне дослідження актуальної наукової проблеми – визначення ролі свинцю у патогенезі серецево-судинної патології та пошук нових засобів біологічної профілактики інтоксикацій.   1. На підставі результатів проведеного експериментального дослідження на фоні розвитку свинцевої інтоксикації у дослідних тварин виявлені ознаки вазотоксичної дії свинцю та доведено залучення порушень обміну оксиду азоту в їх реалізації, а також розроблені додаткові патогенетично обґрунтовані критерії їх діагностики та проведено пошук нових засобів біологічної профілактики. 2. У щурів дослідної групи після експозиції ацетатом свинцю у дозі 1,53 мг/кг протягом 1 місяця спостерігалось значне накопичення цього металу в аорті, крові, печінці, серці та нирках, що спричиняє розвиток свинцевої інтоксикації у експериментальних тварин. Збільшення вмісту свинцю в аорті в 10 разів свідчить про його здатність із високою спорідненістю накопичуватись в судинах, що у подальшому призводить до виникнення вазотоксичних ефектів. 3. Гематотоксична дія свинцю проявлялась ураженням переважно еритроцитарного ряду клітин крові: зменшенням кількості еритроцитів, зниженням концентрації гемоглобіну, зростанням кількості еритроцитів з базофільною зернистістю, а також зниженням стійкості еритроцитів до кислотного гемолізу. Виявлені морфо-функціональні зміни в еритроцитах, порушення синтезу гемоглобіну та еритропоезу можуть бути причиною розвитку гіпоксичного стану в організмі, призводити до порушень обміну оксиду азоту і негативно впливати на регуляцію судинного тонусу. 4. У експонованих свинцем тварин у печінці спостерігались зміни рівня тіолових сполук: зниження концентрації високомолекулярних та зростання низькомолекулярних. Зниження високомолекулярних тіолів може бути обумовлено окислювальною модифікацією АФК, підвищеним нітрозилюванням SH-груп, а також їх взаємодією з катіонами свинцю, що призводить до зміни функціональної активності білкових молекул, а також порушення обміну оксиду азоту в організмі. 5. Значне зростання рівня показників генерації АФК (супероксид-аніону, пероксиду водню, гідроксил-радикалу) в печінці та аорті дослідних тварин свідчить про розвиток оксидативного стресу при дії свинцю та може негативно вплинути на перебіг багатьох фізіологічних процесів, а також на регуляцію судинного тонусу . 6. Зміни в системі оксиду азоту при дії свинцю в тканинах аорти, печінки, плазмі та еритроцитах дослідних тварин характеризувались підвищеною активністю NO-синтази (переважно за рахунок її індуцибельної ізоформи) та зростанням концентрації стабільних метаболітів NO (нітрит-аніону, нітрат-аніону, ВМНТ та НМНТ), що свідчить про підвищену продукцію оксиду азоту. При дії свинцю в організмі щурів на фоні розвитку оксидативного стресу створюються передумови до утворення високотоксичного пероксинітриту внаслідок взаємодії АФК із оксидом азоту та виникнення в організмі відносного дефіциту останнього. 7. Зміни функціональної активності ізольованих сегментів аорти у експонованих свинцем щурів характеризувались порушенням вазоконстрикторної реакції та ендотелійзалежного розслаблення судинної стінки, причиною чого є порушення обміну оксиду азоту, та свідчить про розвиток вираженої ендотеліальної дисфункції як наслідку вазотоксичної дії досліджуваного металу. 8. На підставі отриманих результатів дослідження токсичної дії свинцю на судини на фоні зростання вмісту цього металу у біологічних середовищах дослідних тварин доведена наявність ознак вазотоксичної дії свинцю та розроблені додаткові патогенетично обґрунтовані критерії їх діагностики:   - зростання показників продукції активних форм кисню в тканинах аорти та розвиток оксидативного стресу;  - підвищена продукція оксиду азоту;  - ендотеліальна дисфункція.   1. Через 1 місяць після припинення введення ацетату свинцю поряд із зменшенням вмісту досліджуваного металу у внутрішніх органах та крові дослідних тварин, а також зниженням показників утворення АФК порівняно із експозиційним періодом спостереження не спостерігалось відновлення гематологічних показників, нормалізації рівня тіолів та показників обміну оксиду азоту, а також функціональної активності судинної стінки. Це свідчить про стійкість виявлених змін після припинення надходження свинцю в організм та їх високу чутливість до дії досліджуваного металу і може бути обумовлено його високими кумулятивними властивостями. 2. Препарат глутаргін при експериментальній свинцевій інтоксикації сприяв зменшенню накопичення свинцю у внутрішніх органах щурів, нормалізації гематологічних показників, зниженню рівня АФК, покращенню обміну оксиду азоту та ендотелійзалежного розслаблення судинної стінки, що свідчить про його протекторну дію при надлишковому надходженні свинцю в організм. 3. Застосування екстракту S. coronata у експериментальних тварин на фоні експозиції свинцем сприяло зниженню вмісту свинцю у внутрішніх органах щурів, зменшенню проявів гематотоксичної дії, корекції рівня тіолів, вираженій антиоксидантній дії, нормалізації обміну оксиду азоту та функціональної активності судинної стінки. 4. Наявність вираженої протекторної дії глутаргіну та екстракту S. coronata при експериментальній свинцевій інтоксикації свідчить про перспективність застосування досліджуваних препаратів у якості засобів біологічної профілактики інтоксикацій при дії сполук свинцю після необхідних клінічних досліджень. | |