## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Щиров Олександр Вікторович

# УДК 616-092.18:615.916’175

#### ***NO-ЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ ОКИСНЮВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ І ГЕМОКОАГУЛЯЦІЇ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОГЕНЕЗУ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ НІТРАТОМ НАТРІЮ***

#### **14.03.04 – патологічна фізіологія**

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Харків 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава).

|  |  |
| --- | --- |
| **Науковий керівник:** | доктор медичних наук, професор  Костенко Віталій Олександрович, Вищий державний навчальний заклад України  «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава), завідувач кафедри патологічної фізіології. |
| **Офіційні опоненти:** | доктор медичних наук, професор  **Сімонова Лариса Іванівна**  Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор’єва АМН України, (м. Харків), керівник лабораторії патофізіології і експеримен­тальної терапії радіаційних уражень;  доктор медичних наук, професор  **Атаман Олександр Васильович,**  Сумський державний університет МОН України,  завідувач кафедри нормальної і патологічної фізіології. |

Захист відбудеться 13 березня 2008 р. о 13 00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4).

**З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету (61022, м. Харків, пр. Леніна, 4).**

Автореферат розісланий 11 лютого 2008 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук, доцент О.Ю. Степаненко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** В наш час атеросклероз вийшов на перше місце серед причин утрати працездатності, інвалідності та смертності населення багатьох країн, далеко випередивши за частотою онкологічні захворювання, нещасні випадки та травми. У 2005 році загальна смертність населення України від атеросклерозу склала понад 330 тис., що на 8,1 % більше, ніж у 1999 році (Ломаковский А.Н., 2007; Маловичко И.С., Сулиман Ю.В., 2007).

Одним з нових і найбільш багатообіцяючих напрямків у з’ясуванні патогенезу атеросклерозу є дослідження ролі сполук ендотеліального походження (Мойбенко О.О. та співавт., 2004; Ignarro L.J., Napoli C., 2005; Марков Х.М., 2005–2007). Серед них найбільшу популярність має оксид азоту (NO). Останнім часом встановлена антиатерогенна дія цієї сполуки*.* Крім впливу на судинний тонус NO модулює звільнення вазоактивних медіаторів, пригнічує адгезію лейкоцитів, бере участь у регуляції ремоделювання судинної стінки, зменшує експресію прозапальних генів (Marks D.S. et al., 1995; Kelly R.A. et al., 1996; Братусь В.В., 2003), пригнічує активацію, секрецію, адгезію й агрегацію тромбоцитів, спричинює гіпокоагуляційні зміни, підвищує фібринолітичну активність плазми крові (Гоженко А.І. та співавт., 2000; Котюжинська С.Г., 2003; Jung F. et al., 2003). Він обмежує міграцію і проліферацію гладеньком’язових клітин (Kazuhiro S., Michel Т., 1997; Napoli C. et al., 2006). Відмічається, що в атеросклеротично змінених судинах порушена регуляція функції ендотелію (Gilligan D.M. et al., 1994; Сагач В.Ф. та співавт., 2000; Мойбенко О.О. та спів­авт., 2004).

Проте в останні роки одержано численні дані про небажану дію надлишкової кількості NO на судинну стінку, зокрема пов’язану з його цитотоксичним та апоптотичним впливом, пригніченням за принципом негативного зворотного зв’язку активності ендотеліальної NO-синтази, взаємодією оксиду азоту з активними формами кисню з утворенням високореактивного пероксинітриту (Juliet P.A. et al., 2003; Boyle J.J., 2005).

Поряд з цим залишаються недостатньо дослідженими зміни окиснювальних процесів та гемокоагуляції в організмі ссавців, зокрема, залежні від активності NO-синтаз, при надлишковому утворенні оксиду азоту з екзогенних попередників (нітрат- та нітрит-іонів).

Не вивчалися за цих умов особливості патогенезу атеросклерозу. Знання цих закономірностей особливо важливе для прогнозування дії лікарських засобів, що є донаторами NO, на організм хворих на атеросклероз, які споживають надлишкову кількість неорганічних нітросполук з питною водою, їжею тощо. Тільки у Полтавській області за десять років (з 1995 до 2005 рр.) концентрація нітратів у джерелах місцевого водопостачання зросла у 2 рази (Шаповал В.Ф. та співавт., 2006). У цьому регіоні підвищеного навантаження нітратами зазнає понад 300 тис. осіб.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана як самостійний фрагмент планової наукової роботи Української медичної стоматологічної академії «Кисень- та NO-залежні механізми атерогенезу та їх корекція фізіологічно активними речовинами» (№ держреєстрації – 0103U008815, дисертант – відповідальний виконавець).

**Мета і завдання дослідження.** Метою цієї роботи є з’ясування впливу надлишкової кількості оксиду азоту, який утворюється з екзогенного поперед­ника – нітрату натрію, за умов експериментального холестеринового та перок­сидного атероартеріосклерозу на окиснювальні процеси в крові та тканинах аорти хом’яків, ліпідний спектр крові, гемокоагуляцію та виявлення механізмів цих змін, залежних від функціональної активності NO-синтаз.

Для досягнення поставленої мети визначені такі завдання дослідження:

1. **Дослідити стан пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, ліпідного спектра крові, гемокоагуляції, продукції активних форм кисню, вміст і співвідношення аденіннуклеотидів у аорті золотистих сірійських хом’яків у динаміці хронічної інтоксикації нітратом натрію.**
2. **Дослідити стан пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, ліпідного спектра крові, гемокоагуляції, продукції активних форм кисню, вміст і співвідношення аденіннуклеотидів у аорті хом’яків при відтворенні експериментального холестеринового атероартеріосклерозу за умов 90-денної хронічної інтоксикації нітратом натрію.**
3. **З’ясувати вплив зміни продукції оксиду азоту NO-синтазними системами (при введенні їхніх інгібіторів та субстрату – L-аргініну) на стан перок­сидного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, ліпідного спектра крові, гемокоагуляції, продукції активних форм кисню та вмісту і співвідношення аденіннуклеотидів у аорті хом’яків при відтворенні експериментального холестеринового атероартеріосклерозу за умов 90-денної хронічної інтоксикації нітратом натрію.**
4. **Дослідити стан пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, ліпідного спектра крові, гемокоагуляції, продукції активних форм кисню, вміст і співвідношення аденіннуклеотидів у аорті хом’яків при відтворенні експериментального пероксидного атероартеріосклерозу за умов 90-денної хроніч­ної інтоксикації нітратом натрію.**
5. **З’ясувати вплив зміни продукції оксиду азоту NO-синтазними системами (при введенні їхніх інгібіторів та субстрату – L-аргініну) на стан перок­сидного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, ліпідного спектра крові, гемокоагуляції, продукції активних форм кисню та вміст і співвідношення аденіннуклеотидів у аорті хом’яків при відтворенні експериментального пероксидного атероартеріосклерозу за умов 90-денної хронічної інтоксикації нітратом натрію.**

*Об’єкт дослідження –* NO-залежні механізми атерогенезу.

*Предмет дослідження* – NO-залежні механізми атерогенезу за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію.

*Методи дослідження.* Поставленої мети досягли шляхом використання патофізіологічних, біохімічних та коагулологічних методів дослідження.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше виявлено, що розвиток холестеринового та пероксидного атероартеріосклерозу на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію супроводжується істотною активацією пероксидного окиснення ліпідів зі значним зниженням активності антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази), змінами показників ліпідного спектра крові, обтяжує порушення окиснювальних процесів у тканинах аорти хом’яків (суттєво підвищує продукцію супероксидного аніон-радикалу в мікросомальному і мітохондріальному електронно-транспортних ланцюгах), знижує ресинтез аденозинтрифосфату та енергетичний потенціал, змінює напрямок коагулологічних зрушень (гіпокоагуляційні зрушення за зовнішнім шляхом змінюються на гіперкоагуляційні, пригнічується фібриноліз).

Вперше виявлено, що утворення додаткової кількості оксиду азоту NO-синтазними системами за умов відтворення на тлі хронічної нітратної інтоксикації холестеринового та пероксидного атероартеріосклерозу обмежує розвиток гіперкоагуляції за внутрішнім шляхом, а за умов моделювання пероксидного атероартеріосклерозу – процес утворення фібрину із фібриногену. Вперше виявлено, що утворення оксиду азоту індуцибельною NO-синтазою за умов холестеринового та пероксидного атероартеріосклерозу на тлі хронічноїінтоксикації нітратом сприяє збільшенню продукції супероксидного аніон-радикалу в мікросомальному і мітохондріальному електронно-транспортних ланцюгах та зниженню енергетичного потенціалу.

**Практичне значення одержаних результатів.** Одержані результати можуть використовуватися як теоретичне підґрунтя для розробки патогенетично обґрунтованих методів лікування та профілактики атеро- та артеріосклерозу за умов надлишкового надходження неорганічних нітросполук до організму людини та теплокровних тварин. Одержані результати виявили неефективність субстрату NO-синтазних реакцій L-аргініну як ангіопротектора за умов над­лишкового утворення NO з екзогенних джерел (на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію). Результати роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології, нормальної фізіології, біохімії, загальної гігієни та екології, шпитальної терапії, післядипломної освіти лікарів-терапевтів Української медичної стоматологічної академії.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно розроблено програму досліджень, визначено мету і завдання дослідження, методичні підходи, виконано експериментальні дослідження. Автором особисто проведено аналіз і узагальнення матеріалу, статистичну оброб­ку результатів експериментів, підготовку статей, формулювання висновків.

**Апробація результатів дослідження**. Основні результати дослідження доповідалися на IV Національному конгресі патофізіологів України з міжнарод­ною участю (Чернівці, 2004 р.), II з’їзді токсикологів України (Київ, 2004), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання профілактики ранньої інвалідизації дітей на сучасному етапі розвитку медицини» (Полтава, 2004), III читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2004), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Проблеми і перспективи формування сту­дентських колективів та екологічне виховання студентів» (Полтава, 2005), IV читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2005), підсумкових науково-практичних конференціях молодих учених «Медична наука – 2005» та «Медична наука – 2006» (Полтава, 2005–2006), XI Конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (Полтава, 2006), науковій конференції «Актуальні питання патофізіології» (Ялта, 2006), ІІІ Національному з’їзді фармакологів України (Одеса, 2006), засіданні апробаційної ради № 1 Української медичної стоматологічної академії (Полтава, 2007).

**Публікації.** Результати дослідження опубліковано в 6 статтях у фахових журналах, затверджених ВАК України; 11 робіт опубліковано у матеріалах і тезах конгресів і конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Робота викладена на 162 сторінках друкованого тексту, містить 35 таблиць та 1 рисунок, які займають 3 повних сторінки. Складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження та списку використаних джерел, який містить 317 джерел (132 кирилицею та 185 латиницею).

### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження виконані на 140 золотистих сірійських хом’яках масою 130–190 г у 14 серіях дослідів. У першій серії необхідні показники вивчали у інтактних тварин (контрольна серія); у другій, третій і четвертій серіях – після введення нітрату натрію (200 мг/кг маси тіла) з їжею протягом відповідно 14, 30 та 90 діб; у п’ятій серії відтворювали холестериновий атероартеріосклероз (ХС-ААС) (контрольна серія);у шостій серії – ХС-ААС на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію (90 діб); у сьомій, восьмій, дев’ятій серіях у тварин відтворювали ХС-ААС на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію (90 діб) з введенням відповідно неселективного інгібітору NO-синтаз метилового ефіру нітро-L-аргініну (Nω-nitro-L-arginine methyl ester, L-NAME) виробництва «Sigma» (США) внутрішньочеревно в дозі 5 мг/кг, селективного інгібітору iNOS аміногуанідину (Aminoguanidine) виробництва «Sigma» (США) внутрішньочеревно в дозі 10 мг/кг та субстрату NO-синтазної реакції – L-аргініну – виробництва «Sigma» (США) у дозі 100 мг/кг маси інтрагастрально (усі названі сполуки вводили 1 раз на тиждень протягом перебування тварин на холестериновій дієті); у десятій серії відтворювали пероксидний атероартеріосклероз **(**П-ААС) (контрольна серія);у одинадцятій серії – П-ААС на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію (90 діб); у дванадцятій, тринадцятій, чотирнадцятій серіях відтворювали П-ААС на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію (90 діб) з введенням відповідно L-NAME внутрішньочеревно в дозі 5 мг/кг, аміногуанідину внутрішньочеревно в дозі 10 мг/кг та L-аргініну в дозі 100 мг/кг маси інтрагастрально (усі названі сполуки вводили 1 раз на тиждень протягом перебування тварин на безантиоксидантній дієті).

Тварин утримували в умовах акредитованого віварію згідно зі «Стандарт­ними правилами по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)». При роботі з тваринами дотримувались вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 20.09.1985 р.) (протокол №42 від 8.11.2006 р. комісії з питань біоетики Української медичної стоматологічної академії). Евтаназію хом’яків проводили шляхом декапітації під ефірним наркозом.

ХС-ААС відтворювали шляхом введення 20 % розчину холестерину (фірма «Merck»), розчиненого в соняшниковій олії у співвідношенні 1:5, інтрагастрально в розрахунку 0,2 г на 1 кг маси тіла на добу протягом 60 діб (Воскресенский О.Н., Витт В.В., 1971). П-ААС моделювали шляхом перебування хом’яків протягом 60 діб на напівнатуральному безантиоксидантному раціоні (Vinson J.A. et al., 2001).

Рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у крові оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметінового комплексу до і після 1,5-годинної інкубації (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977), а також за спонтанним гемолізом еритроцитів (СГЕ) (Спиричев В.В. та співавт., 1979). Активність антиоксидантної системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних продуктів за час 1,5-го­динної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині, а також за актив­ністю антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД) (Брусов О.С., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф., 1976) та каталази (Архипова О.Г., 1988).

Утворення супероксидного аніон-радикалу () у тканинах аорти оцінювали при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм у модифікації О.І. Цебр­жинського (2002). Оцінювали продукцію супероксиду в гомогенаті тканин аорти з індукторами у вигляді NADH, NADPH і бактеріальними ліпополісахаридами (пірогенал).

Вміст аденозинтрифосфату (АТФ) визначали за методом E. Beutler (1975), в основі якого знаходиться вимірювання оптичної густини реагуючих речовин, яка пропорційна вмісту АТФ у пробі. Вміст аденозинди- та монофосфату (АДФ і АМФ) визначали за методом D. Jaworek et al. (1974) в одній пробі за допомогою сполучених реакцій. На основі одержаних результатів обчислювали значення енергетичного потенціалу за формулою D.E. Atkinson (1968).

Для оцінювання ліпідного спектра крові визначали рівень загального холестерину прямим методом за S. Ilca, загальних ліпідів, ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності за А.Н. Клімовим за рекомендаціями, наведеними у посібнику за редакцією І.П. Кайдашева (2003).

Забір та стабілізацію крові для коагулологічних досліджень проводили за стандартною методикою. Досліджували показники коагуляційного гемостазу – протромбіновий час, активований парціальний тромбопластиновий час (АПТЧ), тромбіновий час та фібринолітичну активність плазми крові (Кайдашев І.П. та співавт., 2003).

Результати експериментів обробляли методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення.

### 1. Зміни окиснювальних процесів, ліпідного спектра, гемокоагуляції в організмі хом’яків при надлишковому утворенні NO (за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію).

У результаті дослідження виявлено, що у хом’яків достовірні зміни показників ПОЛ у крові на 14-ту та 30-ту добу хронічної інтоксикації нітратом натрію відсутні. Проте у цей термін відмічені суттєві зміни активності антиоксидантних ферментів – СОД і каталази. На 14-ту добу інтоксикації активність СОД і каталази підвищується відповідно на 12,3 та 13,5 % (р<0,05) у порівнянні з даними інтактних тварин. На 30-ту добу виявлено підвищення виключно актив­ності СОД (на 10,4 %; р<0,05), каталазний індекс достовірно не змінювався. На 90-ту добу хронічної інтоксикації нітратом натрію відмічені суттєві зміни ліпопероксидації у крові: СГЕ збільшується на 38,6 % (р<0,01), вміст вторинних продуктів ПОЛ – ТБК-реактантів до 1,5-годинної інкубації в залізоаскорбатному буферному розчині – на 35,8 % (р<0,02) та після інкубації – на 34,7 % (р<0,05), що вказує на істотну активацію процесів ПОЛ у крові хом’яків.

Відомо, що у крові утворюється значна кількість активних форм кисню в реакціях взаємодії нітрат- та нітрит-іонів з гемоглобіном з утворенням нітрозил- та метгемоглобіну (Ажипа Я.И., Реутов В.П., Каюшин Л.П., 1990). Поряд з цим за умов інтоксикації нітратами збільшується продукція активних форм кисню в мітохондріальних, мікросомальних електронно-транспортних ланцюгах та NADPH-окси­дазою лейкоцитів.

На 90-ту добу хронічної інтоксикації нітратом натрію відмічено певне зниження активності антиоксидантних ферментів: СОД – на 13,2 % (р<0,01), каталази – на 17,3 % (р<0,01). Вважається, що одним із можливих механізмів зниження активності вказаних ферментів є блокування йонів заліза (в активному центрі каталази) та міді (в СОД) продуктом біотрансформації нітратів і нітритів – оксидом азоту (Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A., 1991; Monzani E. et al., 2000).

На 14-ту добу хронічної інтоксикації нітратом натрію виявлено подовження протромбінового часу на 67,1 % (р<0,001), що відбиває зміни процесу зсідання крові за зовнішнім шляхом. На 30-ту добу інтоксикації відмічені зміни як зовнішнього шляху зсідання (протромбіновий час подовжується на 97,6 %; р<0,001), так і кінцевого етапу гемокоагуляції (утворення фібрину) – тромбіновий час подовжується на 13,3 % (р<0,05).

На 90-ту добу мають місце неоднозначні зміни коагуляційного гемостазу. З одного боку, відмічено збільшення протромбінового часу (на 81,1 %; р<0,001), тромбінового часу (на 28,5 %; р<0,01) у порівнянні з даними тварин інтактної групи. З іншого боку, АПТЧ, що характеризує внутрішній шлях зсідання, скорочується на 8,7 % (р<0,05). Фібринолітична активність плазми посилюється (на 9,3 %; р<0,05).

Через 14 діб від початку введення хом’якам нітрату натрію показники індукованої NADPH (мікросомальний електронно-транспортний ланцюг), NADH (мітохондріальний електронно-транспортний ланцюг) та пірогеналом (елек­тронно-транспортний ланцюг лейкоцитів) продукції супероксидного аніон-радикалу в тканинах аорти достовірно не змінюються. На 30-ту добу експерименту збільшується продукція супероксидного аніон-радикалу в мікросомальному (на 26,5 %; р<0,01) та мітохондріальному (на 20,3 %; р<0,01) електронно-транспортних ланцюгах. Через 90 діб від початку експерименту утворення  в мікросомальному і мітохондріальному електронно-транспорт­них ланцюгах збільшується відповідно на 37,9 (р<0,001) та 23,2 % (р<0,01) у порівнянні з даними інтактних тварин. Відмічено достовірне зниження утворення  при використанні в якості індуктора пірогеналу (у порівнянні з даними тварин інтактної групи) на 18,4 %, (р<0,02). Тобто через три місяці після початку введення хом’якам нітрату натрію знижується функціональна активність NADPH-оксидази лейкоцитів.

Через 14 діб від початку введення хом’якам нітрату натрію відмічено достовірне збільшення концентрації АТФ (на 16,7 %; р<0,02) та енергетичного потенціалу (на 11,1 %; р<0,001) у тканинах аорти. Це вказує на певне посилення ресинтезу макроергів і, вочевидь, відбиває активацію біоенергетичних процесів при адаптації організму до впливу токсичного фактора. Проте на 30-ту добу експерименту концентрації АТФ та АДФ знижуються відповідно на 20,8 та 24,4 % (р<0,05), енергетичний потенціал – на 21,6 % (р<0,01). Вміст AMФ зростає на 15,3 % (р<0,001), що свідчить про обмеження активності ре­синтезу АТФ у тканинах аорти. Така спрямованість зрушень зберігається в динаміці розвитку хронічної нітратної інтоксикації. Так, за умов трьохмісяч­ного введення нітрату натрію вміст АТФ зменшується на 29,2 % (р<0,001), АДФ – на 24,4 % (р<0,01), енергетичний потенціал – на 23,3 % (р<0,001). Вміст АМФ зростає на 11,8 % (р<0,01).

*2. Зміни окиснювальних процесів, ліпідного спектра, гемокоагуляції в організмі хом’яків за умов моделювання холестеринового атероартеріосклерозу та надлишкового утворення NO (хронічна інтоксикація нітратом натрію).*

За умов моделювання ХС-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію (90 діб) СГЕ на 17,1 % (р<0,001), концентрація ТБК-реактантів до та після інкубації відповідно на 21,6 та 31,2 % (р<0,05) перевищують дані серії, в якій відтворювали ХС-ААС без уведення нітрату. Збільшення концентрації ТБК-реактантів за час інкубації в прооксидантному буферному розчині на 35,7 % (р<0,02) перевищує показник останньої групи, що свідчить про більш значний рівень виснаження антиоксидантних ресурсів. Активності СОД та каталази залишаються зниженими [відповідно на 28,3 та 30,8 % (р<0,001) у порівнянні з даними інтактної групи та на 17,4 (р<0,01) та 16,3 % (р<0,05) у порівнянні з результатами серії, в якій вводили нітрат натрію (без відтворення ХС-ААС)]. Достовірних відмінностей при порівнянні з даними серії, в якій відтворювали ХС-ААС без уведення нітрату, не виявлено. При цьому введення як L-NAME, так і L-аргініну не призводить до достовірних змін показників ПОЛ та анти­оксидантної системи, що вивчалися, у порівнянні з даними серії з відтворенням ХС-ААС та 90-добовим введенням нітрату натрію.

За умов моделювання ХС-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію вміст холестерину на 84,6 % (р<0,001), загальних ліпідів на 68,6 % (р<0,001), атерогенних ліпопротеїдів на 75,2 % (р<0,001) перевищує дані серії, в якій проводили 90-добове введення нітрату натрію без моделювання ААС. Відмінностей у величинах показників ліпідного спектра крові з даними серії, в якій відтворювали ХС-ААС без уведення нітрату натрію, не виявлено. Введення як неселективного інгібітору NOS L-NAME, так і субстрату NO-синтазної реакції L-аргініну не призводить до достовірних змін у ліпідному спектрі сироватки крові у порівнянні з даними серії з відтворенням ХС-ААС та 90-добовим введенням нітрату натрію.

Якщо за умов хронічноїінтоксикації нітратом натрію без моделювання ААС відмічено збільшення протромбінового часу (на 81,1 %; р<0,001), то за умов моделювання ХС-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію (90 діб) спостерігаються протилежні зрушення цього показника: протромбіновий час скорочується на 39,6 % (р<0,01) відносно даних тварин інтактної групи. За умов моделювання ХС-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію (90 діб) у порівнянні з даними серії, в якій проводили 90-добове введення нітрату натрію без моделювання ААС, протромбіновий час скорочується на 66,7 % (р<0,001), час розчинення згустку, встановлений за лізисом еуглобулінової фракції (фібринолітична активність плазми), подовжується на 15,5 % (р<0,01).

У порівнянні з даними серії з моделюванням ХС-ААС без уведення нітрату натрію протромбіновий час скорочується на 30,3 % (р<0,05); АПТЧ та тромбіновий час подовжуються відповідно на 15,6 (р<0,001) та 12,5 % (р<0,01). Час розчинення згустку, встановлений за лізисом еуглобулінової фракції (фібринолітична активність плазми), скорочується на 8,7 % (р<0,01).

Введення неселективного інгібітору NOS L-NAME зменшує АПТЧ на 34,6 % (р<0,001) у порівнянні з даними серії з відтворенням ХС-ААС за умов 90-добового введення нітрату натрію. Введення субстрату NO-синтазної реакції L-аргініну не призводить до достовірних змін показників гемокоагуляції у по­рівнянні з даними серії з відтворенням ХС-ААС та 90-добовим введенням нітрату натрію.

За умов моделювання ХС-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію (90 діб) продукція  в мікросомальному електронно-транспортному ланцюгу збільшується на 56,5 % (р<0,001), що на 13,4 % (р<0,01) перевищує показник серії, у якій нітрат застосовували без відтворення ХС-ААС, та на 31,9 % (р<0,001) – показник серії, у якій відтворювали ХС-ААС без введення нітрату натрію. За цих же умов продукція  в мітохондріальному електронно-транспортному ланцюгу збільшується на 32,7 % (р<0,001), що на 16,0 % (р<0,01) перевищує показник серії, у якій відтворювали ХС-ААС без введення нітрату натрію.

Продукція  в електронно-транспортному ланцюгу фагоцитів за умов моделювання ХС-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію (90 діб) зменшується на 16,8 % (р<0,05) та на 30,2 % (р<0,001) поступається даним серії, у якій відтворювали ХС-ААС без введення нітрату натрію. Це, очевидно, пов’язано зі здатністю великої кількості оксиду азоту пригнічувати активність NADPH-оксидази лейкоцитів, на що певною мірою вказує здатність інгібіторів NOS підвищувати продукцію  в електронно-транспортному ланцюгу фаго­цитів.

Введення як неселективного інгібітору NO-синтаз L-NAME, так і селективного інгібітору iNOS аміногуанідину за умов моделювання ХС-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію призводить до зниження продукції  в мікросомальному електронно-транспортному ланцюгу відповідно на 9,5 та 8,3 % (р<0,05). Цей феномен, очевидно, може бути пов’язаний з тим фактом, що пригнічення NO-синтаз може позначатися на продукції супероксидного аніон-радикалу через те, що мікросомальний електронно-транспортний ланцюг (з ним пов’язана NADPH-індукована продукція ) має спільні компоненти з NADPH-діафоразою – маркером NO-синтази (Guzik T.J. et al., 2000; Kathy K., 2000; Ray R., Shah A.M., 2005).

У той же час, введення неселективного інгібітору NOS L-NAME підвищує продукцію  за умов моделювання ХС-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію в мітохондріальному електронно-транспортному ланцюгу (при додаванні у якості індуктора NADH) на 6,8 % (р<0,05). Проте введення селективного інгібітору іNOS аміногуанідину, навпаки, знижує продукцію  в мітохондріальному електронно-транспортному ланцюгу на 7,0 % (р<0,05).

За цими даними, з активністю іNOS і утворенням значної кількості NO, що здатний інтенсифікувати одноелектронне відновлення кисню в дихальному ланцюзі мітохондрій, можна пов’язати збільшення продукції  в мітохонд­ріальному електронно-транспортному ланцюгу. Проте інгібування всіх NOS підвищує продукцію  мітохондріями. Отже, за цими даними, можна припустити, що оксид азоту, який продукується конституційними NOS, на відміну від такого iNOS-походження, здатний знижувати продукцію  в мітохондріальному електронно-транспортному ланцюгу.

Введення як неселективного інгібітору NO-синтаз L-NAME, так і селективного інгібітору iNOS аміногуанідину за умов моделювання ХС-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію також підвищує продукцію  в електронно-транспортному ланцюгу фагоцитів (при додаванні в якості індуктора пірогеналу) відповідно на 36,5 (р<0,001) та 30,8 % (р<0,01). Проте застосування L-аргі­ніну не призводить до достовірних змін продукції  за умов моделювання ХС-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію.

За умов моделювання ХС-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію (90 діб) концентрації АТФ та АДФ зменшуються відповідно на 45,8 та 41,5 % (р<0,001), енергетичний потенціал – на 46,3 % (р<0,001). Вміст АМФ зростає на 41,2 % (р<0,01). При цьому вміст АТФ та АДФ відповідно на 23,5 (р<0,02) та 22,6 % (р<0,05) поступається даним серії, у якій нітрат застосовували без відтворення ХС-ААС, та на 27,8 і 31,4 % (р<0,05) – показникам серії, у якій відтворювали ХС-ААС без введення нітрату натрію. Це стосується й енергетичного потенціалу, який за умов моделювання ХС-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію (90 діб) на 30,0 % (р<0,001) поступається даним серії, у якій нітрат застосовували без відтворення ХС-ААС, та на 40,7 % (р<0,001) – даним серії, у якій відтворювали ХС-ААС без введення нітрату натрію.

Введення неселективного (L-NAME) та селективного (аміногуанідин) інгібіторів NO-синтазної реакції викликає неоднозначні зміни перебігу біоенергетичних процесів в тканинах аорти хом’яків за умов ХС-ААС та хронічної інток­сикації нітратом натрію. Так, уведення L-NAME викликає достовірне зниження енергетичного потенціалу на 7,5 % (р<0,02), уведення аміногуанідину супроводжується підвищенням концентрації АТФ (на 38,5 %; р<0,01) та енергетичного потенціалу (на 40,3 %; р<0,001). Це, вочевидь, свідчить про різну спрямованість ефектів індуцибельної та конституціональних NO-синтаз щодо енергетичного обміну у клітинах. У той же час, застосування L-аргініну не призводить до достовірних змін вмісту та співвідношення аденіннуклеотидів у тканинах аорти за умов експериментального ХС-ААС та хронічної інтоксикації нітратом натрію (90 діб).

*3. Зміни окиснювальних процесів, ліпідного спектра, гемокоагуляції в організмі хом’яків за умов моделювання пероксидного атероартеріосклерозу та надлишкового утворення NO (хронічна інтоксикація нітратом натрію).*

За умов моделювання П-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію (90 діб) СГЕ на 29,4 % (р<0,01), вміст ТБК-реактантів до та після інкубації відповідно на 29,2 (р<0,05) та 24,7 % (р<0,02) перевищують дані серії, в якій відтворювали П-ААС без уведення нітрату натрію. Збільшення концентрації ТБК-реактантів за час інкубації в прооксидантному буферному розчині на 31,6 % (р<0,01) перевищує показник останньої групи, що свідчить про значне зниження антиоксидантного потенціалу. Проте активності антиоксидантних ферментів – СОД та каталази – достовірно не відрізняються від даних серії, в якій відтворювали П-ААС без уведення нітрату натрію.

Введення L-NAME викликає достовірні зміни показників СГЕ у порівнянні з даними серії з відтворенням П-ААС та 90-добовим введенням нітрату натрію: СГЕ збільшується на 13,2 % (р<0,02). Відомо, що продукція значної кількості NO (особливо iNOS) за умов гіпоксії та антиоксидантної недостатності призводить до активації продукції активних форм кисню та пероксинітриту, зниження стійкості еритроцитів до вільнорадикальних сполук та підвищеного осмотичного тиску (Реутов В.П. та співавт., 1998). Введення як L-NAME, так і L-аргініну не призводить до достовірних змін активності СОД та каталази у порівнянні з серією, в якій моделювали П-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію.

При відтворенні П-ААС зрушення у ліпідному спектрі сироватки крові дещо менш суттєві, ніж при моделюванні ХС-ААС. Проте вміст холестерину та атерогенних ліпопротеїнів перевищує дані інтактних тварин відповідно на 28,0 (р<0,01) та 28,7 % (р<0,05). За умов моделювання П-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію (90 діб) вміст холестерину на 25,7 % (р<0,01), загальних ліпідів на 17,3 % (р<0,01), атерогенних ліпопротеїнів на 28,4 % (р<0,02) перевищує дані серії, в якій проводили 90-добове введення нітрату без моделювання ААС.

За умов моделювання П-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію (90 діб) відмічено перевищення показника загальних ліпідів (на 38,6 %; р<0,001) у порівнянні з даними серії, в якій відтворювали П-ААС без уведення нітрату натрію. Введення L-NAME та L-аргініну не призводить до достовірних змін у ліпідному спектрі сироватки крові у порівнянні з даними серії з відтворенням П-ААС та 90-добовим введенням нітрату натрію.

При моделюванні П-ААС на тлі інтоксикації відмічено скорочення протромбінового часу – на 29,3 % (р<0,001) відносно даних тварин інтактної групи та на 60,9 % (р<0,001) у порівнянні з даними серії, в якій проводили 90-добове введення нітрату натрію без моделювання ААС.

Така ж тенденція спостерігається й при оцінці результатів визначення часу розчинення згустку, встановленого за лізисом еуглобулінової фракції, що характеризує фібринолітичну активність плазми. Він подовжується на 30,5 % (р<0,001) відносно даних тварин інтактної групи (за умов хронічноїінтоксикації нітратом натрію без моделювання ААС відмічено достовірне скорочення цього показника – на 9,3 %) та на 44,0 % (р<0,001) у порівнянні з даними серії, в якій проводили 90-добове введення нітрату натрію без моделювання ААС. Тромбіновий час подовжується на 15,1 % (р<0,02) у порівнянні з даними серії, в якій проводили 90-добове введення нітрату натрію без моделювання ААС.

У порівнянні з даними серії з моделюванням П-ААС без уведення нітрату натрію АПТЧ (на відміну від зміни цього показника при відтворенні ХС-ААС на тлі інтоксикації) скорочується на 14,0 % (р<0,001). Тромбіновий час значно подовжується (на 70,1 %; р<0,001). Час розчинення згустку, встановлений за лізисом еуглобулінової фракції, подовжується на 6,4 % (на відміну від зміни цього показника при відтворенні ХС-ААС на тлі інтоксикації), р<0,05.

Введення неселективного інгібітору NOS L-NAME зменшує АПТЧ та тромбіновий час відповідно на 21,1 та 7,8 % (р<0,001) у порівнянні з даними серії з відтворенням П-ААС за умов 90-добового введення нітрату натрію. Введення субстрату NO-синтазної реакції L-аргініну не призводить до достовірних змін показників гемокоагуляції у порівнянні з даними серії з відтворенням П-ААС та 90-добовим введенням нітрату натрію.

За умов моделювання П-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію (90 діб) продукція  в мікросомальному електронно-транспортному ланцюгу клітин аорти збільшується на 73,4 % (р<0,001), що на 25,7 % (р<0,001) перевищує показник серії, у якій нітрат застосовували без відтворення П-ААС, та на 26,4 % (р<0,001) – показнику серії, у якій відтворювали П-ААС без введення нітрату натрію.

За цих же умов продукція  в мітохондріальному електронно-транспортному ланцюгу збільшується на 38,0 % (р<0,001), що на 12,0 % (р<0,01) перевищує показник серії, у якій нітрат натрію застосовували без відтворення П-ААС, та на 12,5 % (р<0,01) перевищує показник серії, у якій відтворювали П-ААС без введення нітрату натрію. Продукція  в електронно-транспортному ланцюгу фагоцитів за умов моделювання П-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію (90 діб) у порівнянні з даними інтактних тварин збільшується на 18,4 % (р<0,05), що на 45,1 % (р<0,001) перевищує показник серії, у якій нітрат натрію застосовували без відтворення П-ААС. Проте цей результат на 14,0 % (р<0,02) поступається показнику серії, у якій відтворювали П-ААС без введення нітрату натрію.

Введення як неселективного інгібітору NO-синтаз L-NAME, так і селективного інгібітору iNOS аміногуанідину за умов моделювання П-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію призводить до зниження продукції  в мікросомальному електронно-транспортному ланцюгу на 7,3 та 6,2 % (р<0,05). Примітно, що як і в серії з відтворенням ХС-ААС на тлі інтоксикації, за умов моделювання П-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію введення неселективного інгібітору L-NAME на 9,5 % (р<0,01) підвищує продукцію  в мітохондріальному електронно-транспортному ланцюгу (при додаванні у якості індуктора NADH).

Введення селективного інгібітору іNOS аміногуанідину викликає зниження продукції  в мітохондріальному електронно-транспортному ланцюгу на 7,8 % (р<0,05). Застосування L-аргініну не призводить до достовірних змін продукції  за умов моделювання П-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію (цей факт було відмічено і для ХС-ААС).

За умов моделювання П-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію (90 діб) концентрації АТФ та АДФ у тканинах аорти зменшуються відповідно на 58,3 (р<0,001) та 56,1 % (р<0,01), енергетичний потенціал – на 57,8 % (р<0,001). При цьому вміст АТФ та АДФ відповідно на 41,2 (р<0,01) та 41,9 % (р<0,05) поступається даним серії, у якій нітрат натрію застосовували без відтворення П-ААС, та на 47,4 (р<0,01) і 43,7 % (р<0,05) – показникам серії, у якій відтворювали П-ААС без введення нітрату натрію. Такі зміни є характерними і для енергетичного потенціалу, який за умов моделювання П-ААС на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію (90 діб) на 44,9 % (р<0,001) поступається даним серії, у якій нітрат натрію застосовували без відтворення П-ААС, та на 48,3 % (р<0,001) – даним серії, у якій відтворювали П-ААС без введення нітрату натрію.

Введення неселективного (L-NAME) інгібітору NO-синтазної реакції та її субстрату (L-аргініну) не призводить до достовірних змін вмісту та співвідношення аденіннуклеотидів у тканинах аорти за умов експериментального П-ААС та хронічної інтоксикації нітратом натрію. За цих умов уведення селективного інгібітору iNOS аміногуанідину супроводжується підвищенням концентрації АТФ (на 60,0 %; р<0,02) та енергетичного потенціалу (на 63,2 %; р<0,001).

# ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, що полягає у визначенні NO-залежних механізмів ушкодження стінки аорти при моделюванні стану підвищенного утворення оксиду азоту з екзогенного попередника (хронічна інтоксикація нітратом натрію) та у відтворенні за цих умов експериментального холестеринового та пероксидного атероартеріосклерозу.

1. Введення нітрату натрію в дозі 200 мг/кг призводить до фазових змін показників показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у крові хом’яків: протягом першого місяця інтоксикації відмічено підвищення антиоксидантного потенціалу, що виявляється у збільшенні активності антиоксидантних фер­ментів – супероксиддисмутази та каталази, через 3 міс – істотна активація пероксидного окиснення ліпідів.

2. У динаміці хронічної інтоксикації нітратом натрію виражених змін атерогенних факторів ліпідного спектра крові не виявлено. Починаючи з ранніх термінів інтоксикації розвиваються гіпокоагуляційні зрушення за зовнішнім шляхом, про що свідчить збільшення протромбінового часу на 14, 30 та 90-ту добу спостереження. Починаючи з 30-ї доби інтоксикації пригнічується утворення фібрину із фібриногену, що супроводжується подовженням тромбінового часу. На 90-ту добу певною мірою підвищується коагуляційний потенціал за рахунок внутрішнього шляху гемокоагуляції, що підтверджується скороченням активованого парціального тромбопластинового часу, посилюється фібринолітична активність.

3. Введення надлишкової кількості нітратів супроводжується змінами окиснювальних процесів у аорті хом’яків, що пов’язані з прогресуючим (починаючи з 30-ї доби) збільшенням продукції супероксидного аніон-радикалу в мікросомальному та мітохондріальному електронно-транспортних ланцюгах, порушенням на 90-ту добу інтоксикації його продукції NADPH-оксидазою лейкоцитів, фазовими змінами енергетичного обміну: у ранній термін інтоксикації (на 14-ту добу) ресинтез аденозинтрифосфату та енергетичний потенціал підвищуються, а у подальшому прогресивно знижуються.

4. Відтворення холестеринового та пероксидного атероартеріосклерозу на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію супроводжується істотною актива­цією пероксидного окиснення ліпідів зі значним зниженням активності анти­оксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази), змінами показників ліпідного спектра крові (збільшення вмісту холестерину, загальних ліпідів та атерогенних ліпопротеїнів). Механізм підвищення спонтанного гемолізу еритроцитів при відтворенні пероксидного атероартеріосклерозу на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію пов’язаний з функціонуванням NO-синтаз.

5. Відтворення холестеринового та пероксидного атероартеріосклерозу на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію істотно змінює напрямок коагулологічних зрушень: гіпокоагуляційні зрушення за зовнішнім шляхом змінюються на гіперкоагуляційні (про що свідчить скорочення протромбінового часу), пригнічується фібриноліз. Хронічнаінтоксикація нітратом натрію обмежує ступінь характерних для атероартеріосклерозу гіперкоагуляційних зрушень за внутріш­нім шляхом (обмеження скорочення активованого парціального тромбопластинового часу) та підсилює пригнічення утворення фібрину із фібриногену (що супроводжується подовженням тромбінового часу).

6. Пригнічення утворення оксиду азоту NO-синтазними системами за умов відтворення на тлі хронічної нітратної інтоксикації холестеринового та пероксидного атероартеріосклерозу сприяє розвитку гіперкоагуляції за внутрішнім шляхом, а за умов моделювання пероксидного атероартеріосклерозу – прискоренню утворення фібрину із фібриногену.

7. Відтворення холестеринового та пероксидного атероартеріосклерозу на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію обтяжує порушення окиснювальних процесів у тканинах аорти хом’яків: суттєво підвищує продукцію супероксидного аніон-радикалу в мікросомальному і мітохондріальному електронно-транспортних ланцюгах, знижує ресинтез аденозинтрифосфату та енергетичний потенціал.

8. Зменшення утворення оксиду азоту індуцибельною NO-синтазою за умов холестеринового та пероксидного атероартеріосклерозу на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію обмежує підвищення продукції супероксидного аніон-радикалу в мікросомальному і мітохондріальному електронно-транспорт­них ланцюгах та зниження енергетичного потенціалу у тканинах аорти хом’я­ків.

9. Введення L-аргініну за умов відтворення холестеринового та пероксид­ного атероартеріосклерозу на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію не призводить до достовірних змін показників пероксидного окиснення, антиоксидантного стану, ліпідного спектра крові, гемокоагуляції, продукції супероксидного аніон-радикалу, синтезу макроергічних сполук у тканинах аорти хом’яків.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Костенко В.О., Крышталь н.в., Мищенко А.В., Оренчук Е.П., Щиров А.В., Хмиль Е.В. Роль окислительного метаболизма в патогенезе раневого процесса // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стоматол. академії. – 2003. – Т. 3, 2. – C. 119–122. (Безпосередньо дисертантом проаналізовано дані щодо впливу NO та супероксидного аніон-радикалу на проліферативні процеси).
2. Костенко В.О., Костенко А.Г., Денисенко С.В., Назаренко С.М., Оренчук О.П., Щиров О.В. Механізми порушення окисних процесів у тканинах при надлишковому утворенні оксиду азоту з екзогенних попередників // Клін. та експерим. патол. – 2004. – Т. 3, 2 (Ч. 1). – C. 202–204. (Безпосередньо дисертантом одержано та проаналізовано дані щодо накопичення комплексів NO із залізом в різних органах).
3. Щиров О.В. Зміни окиснювальних процесів в крові та аорті хом’яків за умов моделювання холестеринового атероартеріосклерозу та хро­нічної інтоксикації нітратом натрію // Світ медицини та біології. – 2007. – № 2. – С. 32–361.
4. Щиров О.В., Цебржинський О.І. NO-синтазний механізм регуляції продукції супероксидного аніон-радикалу в аорті хом’яків за умов експериментального атероартеріосклерозу на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стоматол. академії. – 2007. – Т. 7, 3. – C. 182–184. (Безпосередньо дисертанту належать дані про зміни продукції супероксидного аніон-радикалу в аорті хом’яків за умов експериментального атероартеріосклерозу на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію, проведено їх аналіз, сформульовано висновки, написано текст статті).
5. Щиров О.В. NO-синтазний механізм регуляції енергетичного обміну в аорті хом’яків за умов експериментального атероартеріосклерозу на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стоматол. академії. – 2007. – Т. 7, 4. – С. 300–302.
6. Щиров О.В. Зміни гемокоагуляції за умов експериментального атероартеріосклерозу на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію // Світ медицини та біології. – 2007. – № 4. – С. 28–31.
7. Костенко В.О., Оренчук О.П., Щиров О.В., Міщенко А.В. Сукци­натвмісні антигіпоксанти регулюють рівень утворення оксиду азоту із екзогенних попередників // III читання ім. В.В. Підвисоцького: Тези доп. наук. конф. 27–28 травня 2004 р. – Одеса, 2004. – C. 50–51.
8. Костенко В.О., Луценко Б.О., Оренчук О.П., Щиров О.В., Назаренко С.М., Міщенко А.В. Стан репаративних процесів у тканинах при надлишковому утворенні оксиду азоту в умовах хронічної інтоксикації нітратом натрію // Тези II з’їзду токсикологів України: 12–14 жовтня 2004 р., Київ. – К., 2004. –C. 171.
9. Костенко В.О., Канюс С.М., Луценко Б.О., Оренчук О.П., Назаренко С.М., Цілуйко О.В., Щиров О.В. Синдром надлишкового утворення оксиду азоту // Мат. Всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання профілактики ранньої інвалідизації дітей на сучасному етапі розвитку медицини». – Полтава, 2004. – С. 15–16.
10. Костенко В.О., Батухіна І.В., Канюс С.М., Костріков А.В., Луценко Б.О., Оренчук О.П., Назаренко С.М., Цілуйко О.В., Щиров О.В. Синдром надлишкового утворення оксиду азоту при дії екологічно небезпечних чинників // Мат. Всеукр. наук.-практ. конф. «Проблеми і перспективи формування сту­дентських колективів та екологічне виховання студентів». – Полтава, 2005. – С. 23.
11. Костенко В.О., Батухіна І.В., Денисенко С.В., Канюс С.М., Луценко Б.О., Мельник Н.М., Оренчук О.П., Щиров О.В. Синдром надлишкового утворення оксиду азоту // Бюл. IV читань ім. В.В. Підвисоцького; 26–28 травня 2005 р. – Одеса, 2005. – C. 54–55.
12. Щиров О.В. Порушення окиснювальних процесів у судинній стінці при надлишковому утворенні NO в умовах експериментального атерогенезу / Тези наук.-практ. конф. молодих учених «Медична наука – 2005» // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стоматол. академії. – 2005. – Т. 5, 4. – C. 92.
13. Костенко В.О., Батухіна І.В., Глєбова Л.Ю., Денисенко С.В., Лубен­ко Б.О., Мельник Н.М., Назаренко С.М., Щиров О.В. Негативна дія NO та синдром надлишкового утворення оксиду азоту // ХІ Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств: Тези доповідей. – Полтава–Київ–Чикаго, 2006. – С. 639.
14. Костенко В.О., Глєбова Л.Ю., Денисенко С.В., Луценко Б.О., Назаренко С.М., Оренчук О.П., Щиров О.В. Механізми порушення репаративних процесів у тканинах при надлишковому утворенні оксиду азоту в умовах хро­нічної інтоксикації нітратом натрію // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. – 2006. – Т. 142, Ч. 3. – С. 223.
15. Щиров О.В. Вплив надлишкового утворення NO на процеси атерогенезу // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. – 2006. – Т. 142, Ч. 3. – С. 260.
16. Костенко В.О., Батухіна І.В., Луценко Б.О., Мельник Н.М., Оренчук О.П., Щиров О.В. Регуляція сукцинатвмісними антигіпоксантами нітрат- та нітритредуктазного механізму утворення оксиду азоту // Фармакологія 2006 – крок у майбутнє: Тези доп. ІІІ Національного з’їзду фармакологів України (17–20 жовтня 2006 р., м. Одеса). – Одеса, 2006. – С. 80.
17. Щиров О.В. Фізіологічна роль NO в атерогенезі при дії екологічно несприятливих чинників / Тези наук.-практ. конф. молодих учених «Медична наука – 2006» // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стоматол. академії. – 2006. – Т. 6, 4. – C. 165–166.

**АНОТАЦІЯ**

Щиров О.В. NO-залежні механізми окиснювальних процесів і гемокоагуляції за умов експериментального атерогенезу на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України. – Харків, 2008.

Дисертацію присвячено визначенню впливу надлишкової кількості оксиду азоту, який утворюється з екзогенного попередника (модель хронічної інтоксикації нітратом натрію) в умовах експериментального холестеринового та пероксидного атероартеріосклерозу, на окиснювальні процеси в крові та тканинах аорти хом’яків, ліпідний спектр крові, гемокоагуляцію, а також виясненню механізмів цих змін, залежних від функціональної активності NO-синтаз. Установлено, що розвиток холестеринового та пероксидного атероартеріосклерозу на тлі хронічноїінтоксикації нітратом натрію супроводжується істотною активацією пер­оксидного окиснення ліпідів зі значним зниженням активності антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази), змінами показників ліпідного спектра крові, підвищенням продукції супероксидного аніон-радикалу в мікросомальному і мітохондріальному електронно-транспортних ланцюгах клітин аорти, пригніченням у них енергетичного потенціалу. Показано, що процеси гемокоагуляції, продукції супероксидного аніон-радикалу, вміст та співвідношення аденіннуклеотидів у тканинах аорти за цих умов залежать певним чином від активності NO-синтаз.

Ключові слова: атеросклероз, хронічна інтоксикація нітратом натрію, окиснювальний метаболізм, гемокоагуляція, оксид азоту, NO-синтази.

**АННОТАЦИЯ**

Щиров А.В. NO-зависимые механизмы окислительных процессов и гемокоагуляции в условиях экспериментального атерогенеза на фоне хронической интоксикации нитратом натрия. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины. – Харьков, 2008.

Диссертация посвящена изучению влияния избыточного количества оксида азота, который образуется из экзогенного предшественника (модель хронической интоксикации нитратом натрия) в условиях экспериментального холестеринового и пероксидного атероартериосклероза, на окислительные процессы в крови и тканях аорты хомяков, липидный спектр крови, гемокоагуляцию, а также выяснению механизмов этих изменений, зависимых от функциональной активности NO-синтаз.

Исследования были проведены на 140 золотистых сирийских хомяках   
массой 130–190 г.

Для реализации поставленной цели использовали биохимические и коагулологические методы исследования.

Выявлено, что хроническая нитратная интоксикация сопровождается изменениями окислительных процессов в аорте хомяков, которые связаны с прогрессирующим возрастанием продукции супероксидного анион-радикала в микросомальной и митохондриальной электронно-транспортных цепях, нарушением его выработки NADPH-оксидазой лейкоцитов, фазовыми изменениями энергетического обмена (повышением ресинтеза аденозинтрифосфата и энергетического потенциала тканей в ранний срок интоксикации и их снижением в дальнейшем), что способствует структурным изменениям в аорте хомяков в виде развития неспецифичного аортита с поражением всех слоев сосудистой стенки.

Установлено, что развитие холестеринового и пероксидного атероартериосклероза на фоне хронической интоксикации нитратом натрия сопровождается существенной активацией пероксидного окисления липидов со значительным снижением активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы), изменениями показателей липидного спектра крови, повышением продукции супероксидного анион-радикала в микросомальной и митохондриальной электронно-транспортных цепях клеток аорты, угнетением в них энергетического потенциала.

Уменьшение образования оксида азота индуцибельной NO-синтазой в условиях холестеринового и пероксидного атероартериосклероза на фоне хронической интоксикации нитратом ограничивает возрастание продукции супер­оксидного анион-радикала в микросомальной и митохондриальной электронно-транспортных цепях и снижение энергетического потенциала.

Введение L-аргинина в условиях воспроизведения на фоне хронической интоксикации нитратом натрия холестеринового и пероксидного атероартериосклероза не приводит к достоверным изменениям показателей пероксидного окисления, антиоксидантного состояния, липидного спектра крови, гемокоагуляции, продукции супероксидного анион-радикала, синтеза макроэргических соединений в тканях аорты хомяков.

Полученные результаты могут использоваться в качестве экспериментальной базы для разработки патогенетически обоснованных методов лечения и профилактики атеро- и артериосклероза в условиях избыточного поступления неорганических нитросоединений в организм человека и теплокровных животных.

Ключевые слова: атеросклероз, хроническая интоксикация нитратом натрия, окислительный метаболизм, гемокоагуляция оксид азота, NO-синтазы.

**SUMMARY**

Schirov A.V. NО-dependent mechanisms of oxidative processes and hemocoagulation in conditions of experimental atherogenesis under chronic intoxication with sodium nitrate. – Manuscript.

Thesis for a Candidate of Medical Sciences degree in Speciality 14.03.04 – Pathological Physiology, Ministry of Public Health of Ukraine. – Kharkiv National Medical University. – Kharkiv, 2008.

The dissertation is devoted to studying of effect of the excessive nitric oxide amount, which is formed from an exogenous precursor (model of chronic intoxication with sodium nitrate) in conditions of experimental cholesterol and peroxide atheroarteriosclerosis on oxidative processes in blood and aorta of hamsters, the blood lipid spectrum, hemocoagulation and finding out of the mechanisms of these changes depending on functional activity of NO-synthases. It has been revealed the cholesterol and peroxide atheroarteriosclerosis development under the chronic intoxication with sodium nitrate are accompanied by the considerable activation of lipid peroxidation with significant decreasing of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase) activity, changes in parameters of the blood lipid spectrum, increasing in superoxide anion-radical production by microsomal and mitochondrial electron-transport chains of the aorta tissues, and suppressing of their energy quotient. It has been shown, that the hemocoagulation processes, superoxide anion-radical production, adenine nucleotides content and ratio in aorta tissues under these conditions depend on NO-synthases activity.

Key words: atherosclerosis, chronic intoxication with sodium nitrate, oxidative metabolism, haemocoagulation, nitric oxide, NO-synthases.

Підписано до друку 08.02.08.

Формат 60×84 1/16. Гарнітура Times New Roman

Умов. друк. арк. 0,9. Тираж 100 прим.

Надруковано СПД Брові О.В., св-во 2708608999. м.Харків, майдан Свободи, 7. Замовлення № 037-08

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>