

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
„ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО“**

**ЛЄБЄДСЬКА ТЕТЯНА АНАТОЛІВНА**

УДК 616.127-008.9:577.175.522-092.9]-085.224+547.497.1

**ВПЛИВ ПОПЕРЕДНИКІВ ТА БЛОКАТОРІВ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ НА  
МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ В УШКОДЖЕНОМУ АДРЕНАЛІНОМ МІОКАРДІ В  
ЕКСПЕРИМЕНТІ**

**14.03.04 – патологічна фізіологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у державному вищому навчальному закладі „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Посохова Катерина Андріївна**,

державний вищий навчальний заклад „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України,  
завідувач кафедри фармакології з клінічною фармакологією.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Хара Марія Романівна**, державний вищий навчальний заклад „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України,  
завідувач кафедри патологічної фізіології.

доктор медичних наук, професор **Заморський Ігор Іванович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри фармакології та фармації.

Захист дисертації відбудеться 27 листопада 2008 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” за адресою: 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці державного вищого навчального закладу „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” за адресою: 46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8.

Автореферат розіслано 24 жовтня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01,

доктор медичних наук, професор

Боднар Я.Я.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Епідеміологічні та клінічні дослідження свідчать, що патологія серцево-судинної системи залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем (В. Безруков, Н. Сикало, 2003; А.И. Соловьев, 2003; Т.Л. Ехнева и соавт., 2006). Це обумовлено домінуванням серцево-судинних хвороб у структурі загальної захворюваності населення, в тому числі надзвичайною поширеністю ішемічної хвороби серця та високим рівнем інвалідизації та смертності від її ускладнень, постійним зростанням емоційних і стресових навантажень, які супроводжуються активацією симпато-адреналової системи та розвитком ішемічних та гіпоксичних змін міокарда (О.О. Маркова, 1998; В. Безруков, Н. Сикало, 2003; А.И. Соловьев, 2003; Т.Л. Ехнева и соавт., 2007). Останні, у свою чергу, спричиняють дистрофічні та некротичні зміни серцевого м'яза (Е.Н. Амосова, 2000; Н.О. Горчакова і співавт., 2001; Г.І. Лисенко, І.М. Ганджа, 2002; Б.І. Рудик, 2002; S. Allibardi et al., 1998; Mc.K. Clellan et al., 1999).

Загального визнання серед сучасних напрямків терапії серцево-судинної патології отримало застосування препаратів, які покращують гемодинамічні процеси (В.Г. Передерій, С.М. Ткач, 1998; М.Д. Машковский, 2000; А.Н. Окороков, 2000; Г.І. Лисенко, І.М. Ганджа, 2002). Позитивний вплив таких засобів нерідко завдячує здатності ініціювати синтез оксиду азоту в клітинах ендотелію судин (О.В. Стефанов, 1999; В.Ф. Сагач і співавт., 2000; И.С. Чекман, Л.И. Казак, 2000; В.В. Легенький, 2001; Ю.М. Петренко, Д.А. Шашурин, В.Ю. Титов, 2001; О.О. Мойбенко і співавт., 2004; А.І. Соловйов, 2005; S.R. Thomas, 2003). Значно менша увага дослідників приділяється зв'язку між змінами рівня синтезу оксиду азоту (NO) та перебігом метаболічних процесів у міокарді. Разом з тим, застосування лікарських препаратів, здатних проявляти кардіоцитопротекторну дію шляхом безпосереднього впливу на метаболізм кардіоміоцитів, у наш час вважається важливим напрямком відновлення функціональної повноцінності міокарда при його ішемічних, гіпоксичних та дистрофічних ушкодженнях (Е.В. Карнаух, Л.Т. Киричок, 1999; Е.Н. Амосова, 2000; В.Н. Крылов и соавт., 2000; Н.О. Горчакова і співавт., 2001; А.И. Хомазюк, А.П. Нещерет, И.В. Гончар, 2003; Л.И. Васильева, Г.В. Дзяк, 2003).

Існуючі дані літератури про результати модулювання синтезу NO при патологічних процесах, які супроводжуються розвитком гіпоксії чи ішемії серця, є суперечливими. З одного боку, встановлено, що при гострому гіпоксичному пошкодженні міокарда відбувається зниження потужності систем генерації NO, а застосування його прекурсорів, зокрема L-аргініну, сприяє відновленню синтезу NO з одночасним покращанням ультраструктури міокарда, показників серцевої діяльності, обмеженням розмірів вогнища ураження, пригніченням вільнорадикальних процесів, активацією економних в енергетичному відношенні реакцій перенесення електронів по дихальному ланцюгу мітохондрій (Е.Б. Манухина и соавт., 2000; М.Я. Юзьків і співавт., 2003; J.M.

Zhang et al., 2000; R. Bolli et al., 2001; B. Zingarelli et al., 2002; S. Davani et al., 2002; S.P. Jones et al., 2006). З іншого боку, показано, що L-аргінін здатен обтяжувати ураження міокарда в умовах його ішемічного, гіпоксичного чи ішемічно-реперфузійного пошкодження (J. Cristol et al., 1996; M. Arstall et al., 1999; Q. Feng et al., 2001; A. David, 2003). Дані про вплив блокаторів синтезу NO при патології серця також мають неоднозначний характер, особливо при гіпоксичних чи ішемічних ураженнях, що потребує подальшого вивчення (K. Ikeya et al., 2001; M. Kobara et al., 2003; W.H. Lee et al., 2003; S. Davani et al., 2007).

Тому актуальним завданням є встановлення ролі системи оксиду азоту у патогенезі гострого гіпоксичного ураження міокарда, що дозволить здійснювати цілеспрямований пошук ефективних засобів його експериментальної фармакокорекції серед модуляторів синтезу оксиду азоту.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом теми комплексної науково-дослідної роботи кафедр фармакології з клінічною фармакологією та медицини катастроф і військової медицини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського “Роль змін активності системи оксиду азоту в патогенезі гіпоксичних станів різної етіології і пошук способів фармакологічної корекції” (№ державної реєстрації 0104U004519), у виконанні якої автором проведені дослідження функціонально-метаболічного стану серця при його гострому адреналіновому пошкодженні та в процесі його експериментальної корекції за допомогою попередників (L-аргініну, глутаргіну) та блокаторів (N-нітро-L-аргініну, аміногуанідину) синтезу оксиду азоту. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією “Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол № 62 від 12 грудня 2007 року).

**Мета дослідження.** З'ясувати роль системи оксиду азоту у патогенезі гострого адреналінового ушкодження міокарда та обґрунтувати доцільність застосування попередників синтезу оксиду азоту для експериментальної корекції порушень, що виникають.

**Завдання дослідження.**

1. Дослідити зміни активності процесів перекисного окиснення ліпідів, стану антиоксидантної системи, функціональної активності мітохондрій у міокарді шурів, що виникають при його гострому адреналіновому пошкодженні.

2. З'ясувати особливості впливу L-аргініну та аргініновмісного препарату глутаргіну на процеси ліпідного переокиснення, антиоксидантну активність та компоненти системи енергозабезпечення у серцевому м'язі при його гострому адреналіновому пошкодженні.

3. Дати оцінку особливостям дії неселективного (N-нітро-L-аргініну) та селективного (аміногуанідину) інгібіторів NO-синтази на патогенетичні прояви гострого адреналінового пошкодження міокарда.

4. Встановити порівняльну фармакотерапевтичну активність глутаргіну та референтного препарату триметазидину при гострій гіпоксії міокарда, спричиненій адреналіном.

5. Встановити вплив глутаргіну при його поєднаному застосуванні з блокаторами NO-синтаз N-нітро-L-аргініном та аміногуанідином на перебіг гострого адреналінового пошкодження міокарда.

6. З'ясувати механізми протекторної дії L-аргініну та глутаргіну при гострому адреналіновому пошкодженні міокарда в експерименті шляхом порівняння їх активності з кислотою глутаміною та комбінованого використання з інгібіторами NO-синтаз.

*Об'єкт дослідження.* Гостре адреналінове пошкодження міокарда.

*Предмет дослідження.* Особливості патогенетичних проявів гострого адреналінового пошкодження міокарда та в процесі його експериментальної корекції модуляторами синтезу оксиду азоту.

*Методи дослідження:* патофізіологічні та фармакологічні – для моделювання адреналінового пошкодження міокарда та його експериментальної фармакокорекції; біохімічні – для вивчення стану системи прооксиданти-антиоксиданти, енергозабезпечувальних процесів мітохондрій, маркерних ферментів цитолізу та для визначення вмісту стабільного метаболіту NO – NO<sub>2</sub><sup>-</sup> у міокарді та сироватці крові щурів; інструментальні – для дослідження функціонального стану серцевого м'яза; методи математичної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Отримано нові дані і поглиблено існуючі уявлення про патогенетичні ланки гострого адреналінового ураження міокарда. Вперше встановлено, що зміни у функціонуванні системи прооксиданти-антиоксиданти, зменшення активності енергозабезпечувальних процесів мітохондрій та зростання активності маркерних ферментів цитолізу при гострому адреналіновому пошкодженні міокарда відбуваються на тлі зменшення вмісту у ньому стабільного метаболіту оксиду азоту – нітрит-аніону (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>). Вперше доведено, що застосування прекурсора синтезу оксиду азоту L-аргініну та, більшою мірою, аргініновмісного препарату глутаргіну сприяє відновленню показників системи прооксиданти-антиоксиданти, функціонального стану мітохондрій у серці на різних етапах його адреналінового ушкодження, що відбувається на тлі зростання вмісту нітрит-аніону. Встановлено, що інгібітори NO-синтаз селективної (аміногуанідин) та, більшою мірою, неселективної дії (N-нітро-L-аргінін) сприяють поглибленню адреналінового ураження міокарда, що поєднується з подальшим гальмуванням процесів синтезу оксиду азоту. Вперше доведено доцільність застосування глутаргіну для профілактики гострого адреналінового ураження серця в експерименті. На основі порівняльного вивчення ефективності при адреналіновому пошкодженні міокарда глутаргіну та триметазидину доведено, що глутаргін проявляє більшу активність щодо відновлення толерантності тварин до фізичного навантаження, показників перекисного окиснення ліпідів, збереження резервів антиоксидантної системи, зменшення процесів цитолізу, тоді як в триметазидину переважає позитивний вплив на функціональний стан мітохондрій у серці експериментальних тварин. Встановлено, що позитивний вплив глутаргіну та

L-аргініну на стан серця за умов розвитку його адреналінового пошкодження певною мірою завдячує їх здатності збільшувати утворення оксиду азоту. Це підтверджується односпрямованістю позитивних змін, що виникають під їх впливом, одночасним зростанням вмісту нітрит-аніону в серці та крові експериментальних тварин, меншою активністю глютамінової кислоти при цій патології та зменшенням позитивного впливу глутаргіну при його поєднаному застосуванні з речовинами, які пригнічують синтез оксиду азоту.

**Практичне значення одержаних результатів.** Встановлення особливостей гострого ураження міокарда адреналіном та при застосуванні речовин, що стимулюють або пригнічують синтез оксиду азоту, розширює наші уявлення про патогенез цієї патології, зокрема про роль системи оксиду азоту у розладах, що виникають. Встановлення кардіоцитопротекторної активності попередників синтезу оксиду азоту, зокрема L-аргініну та глутаргіну, при адреналіновому пошкодженні міокарда в експерименті дозволяє здійснювати цілеспрямований пошук ефективних засобів для експериментальної корекції функціонально-метаболічних порушень при даній патології та ставити питання про необхідність поглибленого вивчення властивостей аргініновмісних препаратів у клінічних умовах з метою розширення показань до їх застосування.

Основні результати досліджень, які відображають особливості патогенезу адреналінового пошкодження міокарда, роль системи оксиду азоту в порушеннях, які розвиваються при даному патологічному процесі, та ефективність аргініновмісних сполук щодо його експериментальної корекції, впроваджено у навчальний процес кафедр патологічної фізіології, фармакології з клінічною фармакологією, нормальної фізіології державного вищого навчального закладу „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”, кафедр патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Буковинського державного медичного університету, Івано-Франківського державного медичного університету, Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, Харківського національного медичного університету, державного вищого навчального закладу „Українська медична стоматологічна академія”, Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького, кафедри загальної і клінічної патофізіології Одеського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** В процесі одержання наукових результатів, викладених у дисертації, всі етапи роботи автор виконала самостійно: провела літературний пошук, написала огляд літературних джерел, опанувала необхідні методи дослідження і виконала запланований об'єм експериментів на тваринах, провела облік, статистичний аналіз та інтерпретацію отриманих результатів, підготувала та оформила дисертацію до друку. Спільно з науковим керівником сформульовані мета і завдання дослідження, основні положення, висновки і практичні рекомендації. Дослідження проведені у лабораторії доклінічних досліджень лікарських засобів Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, акредитованої МОЗ

України (Атестат акредитації – серія КДЛ № 001486 від 3.10.2003 р.). У наукових працях, опублікованих у співавторстві, основний внесок належить здобувачу.

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень, отримані у процесі виконання дисертаційної роботи, оприлюднені на XLVI, XLVII, XLIX підсумкових науково-практичних конференціях “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” (Тернопіль, 2003, 2004, 2006), IV Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології “Актуальні питання фармакології” (Вінниця, 2004), 58 науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю “Актуальні проблеми сучасної медицини” (Київ, 2003), 78 науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю (Чернівці, 2004), X конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (Чернівці, 2004), VII, VIII, IX Міжнародних конгресах студентів та молодих учених (Тернопіль, 2003, 2004, 2005), Всеукраїнській 66 підсумковій науково-практичній конференції студентів і молодих вчених “Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини та стоматології” (Донецьк, 2004), науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2004), Ювілейному VIII з’їзді ВУЛТ (Всеукраїнського лікарського товариства) присвяченому 15-річчю організації (1990-2005 рр.) (Івано-Франківськ, 2005), II науково-практичній конференції молодих вчених та спеціалістів “Актуальні проблеми фармакології та токсикології” (Київ, 2005), III Національному з’їзді фармакологів України “Фармакологія 2006 – крок у майбутнє” (Одеса, 2006).

**Публікації.** Результати досліджень, що викладені у дисертації, знайшли відображення у 23 наукових працях, з них: 6 статей у фахових наукових журналах, рекомендованих ВАК України, 17 – у матеріалах і тезах конференцій, з’їздів, конгресів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 167 сторінках (основний обсяг становить 126 сторінок) і складається зі вступу, 7 розділів, висновків, списку використаних літературних джерел (всього 271 найменування). Робота проілюстрована 11 таблицями та 22 рисунками, містить 11 додатків.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Експериментальні дослідження проводили на 366 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях з масою тіла 150-200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Робота виконувалася відповідно до „Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2000) та узгоджених з положеннями „Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985). Комісією з питань біоетики

Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (протокол № 14 від 18 жовтня 2007 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Гостре адреналінове пошкодження міокарда (АПМ) спричиняли шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату ("Дарниця", Україна) з розрахунку 1 мг/кг (О.О. Маркова, 1998). Дослідження біохімічних показників проводили через 0,25 год, 1 год і 24 год розвитку АПМ (I, II і III терміни дослідження), що відповідає проявам гострої гіпоксії, початку та максимуму процесів некрозоутворення (О.О. Маркова, 1998).

Для експериментальної корекції АПМ було застосовано такі речовини і препарати: попередник синтезу оксиду азоту (NO) L-аргініну гідрохлорид ("Sigma", США) – по 25 мг/кг протягом 7 днів (В.Ф. Сагач, 1999); неселективний блокатор NO-синтаз – N-нітро-L-аргінін метиловий ефір ("Oldrich. Chem. Co.", Англія) – по 10 мг/кг протягом 4-х днів (Б.В. Смирин, 2000); селективний блокатор індукцйбельної NO-синтази аміногуанідин („Химлабораторреактив”, Київ) – по 10 мг/кг протягом 4-х днів (M. Isobe et al., 1999); глутаргін (L-аргініну-L-глутамат) (Фармацевтична компанія “Здоров’я”, Харків) – по 45 мг/кг (в еквімолярній дозі у перерахунку на L-аргінін), протягом 7 днів (Ю.В. Меркулова, Л.А. Чайка, 2003); кислота глутамінова (Фармацевтична компанія “Здоров’я”, Харків) – по 20 мг/кг (в еквімолярній дозі у перерахунку на глутаргін), протягом 7 днів; триметазидин (“Servier international”, Франція) як референс-препарат – протягом 7 днів з розрахунку 25 мг/кг (И.В. Окуневич, Н.С. Сапронов, 2004). Всі речовини вводили перед моделюванням експериментальної патології внутрішньоочеревинно, один раз на добу. Контрольні групи тварин отримували внутрішньоочеревинно відповідну кількість розчинника. При комбінованому застосуванні глутаргіну і блокаторів синтезу оксиду азоту речовини вводили у дозах, аналогічних описаним вище, внутрішньоочеревинно, 1 раз на добу, протягом 7 днів.

Виведення тварин з досліду проводили під наркозом, викликаним тіопенталом натрію (внутрішньоочеревинне введення 1 % розчину з розрахунку 50 мг/кг). Для дослідження використовували гомогенати міокарда та сироватку крові.

Процеси вільнорадикального окиснення оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБП) (Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, 1988) та гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) (В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная, 1983). Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) (С. Чевари и соавт., 1985) і каталази (КАТ) (М.А. Королюк і співавт., 1988), кількістю відновленого глутатіону (Г-SH) (G.L. Ellman, 1959). Про стан енергозабезпечувальних процесів мітохондрій робили висновок за активністю сукцинатдегідрогенази (СДГ) (Н.Д. Ещенко, Г.Г. Вольський, 1982) та цитохромоксидази (ЦХО) (Р.С. Кривченкова, 1977). За активністю трансаміназ (АлАТ, АсАТ) вивчали процеси цитолізу в кардіоміоцитах. Вміст нітрит-аніону ( $\text{NO}_2^-$ ) визначали високоспецифічним спектрофотометричним



методом Гріна за даними кольорової реакції з реактивом Гріса (Е.А. Орлова, 2002), кількість сечовини у крові – за реакцією з діацетилмонооксимом (В.Г. Колб, В.С. Камышников, 1976). Толерантність тварин до фізичного навантаження встановлювали у тесті з плаванням (С.И. Гончаров, С.А. Кузьменко, 1991). З метою контролю за функціональним станом серця проводили запис ЕКГ в 2-му стандартному відведенні за допомогою електрокардіографа «Малиш» (В.В. Храпак, 2001). Вивчали такі зміни на ЕКГ: тривалість інтервалу QT (електричної систоли шлуночків, dQRST, с), тривалість серцевого циклу (dRR, с), частоту серцевих скорочень (ЧСС, уд./хв), систолічний показник (відношення тривалості інтервалу QT до тривалості серцевого циклу), розрахований за Фогельсоном-Чорногоровим (SP).

Всі числові результати піддавали статистичній обробці з використанням середньої арифметичної (M), похибки середньої арифметичної (m), критерію Ст'юдента (t). Зміни вважали достовірними при  $p \leq 0,05$ . Для розрахунків використовували комп'ютерну програму Microsoft Excel XP (USA).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

*Прояви гострого адреналінового пошкодження міокарда.* В усі терміни дослідження у тварин з АПМ виявлено зростання продуктів перекисної деградації ліпідних компонентів мембран кардіоміоцитів: ГПЛ та ТБП – на 32 і 58 % (0,25 год), 48 і 76 % (1 год), 59 і 89 % (24 год) відповідно, а у сироватці крові вміст ТБП зростає відповідно до термінів дослідження на 47, 65 і 87 %. Відомо, що рівень пошкоджувальної дії вільнорадикальних продуктів залежить не лише від інтенсивності їх утворення, але й від потужності антиоксидантної системи (АОС) (І.Ф. Беленічев, 2002; О.В. Стефанов і співавт., 2003). У наших експериментах у міокарді спостерігалось компенсаторне підвищення активності СОД та КАТ: через 0,25 год АПМ – на 28 і 10 % відповідно, через 1 год – на 51 і 39 %, через 24 год – на 78 і 87 %. Аналогічна тенденція змін активності КАТ спостерігалась і у сироватці крові. Компенсаторне напруження ферментів АОС зв'язане, за даними О.О. Маркової (1998) та И.В. Окуневич, Н.С. Сапронов (2004), із необхідністю забезпечення захисту міокарда від активних форм кисню – супероксидних аніон-радикалів та перекису водню, утворення яких зростає на цих етапах АПМ. В той же час відбувалося виснаження пулу Г-SH, кількість якого зменшувалася відповідно до термінів дослідження на 17, 13 і 20 %. Оскільки Г-SH бере безпосередню участь у знешкодженні вільних радикалів та їх токсичних продуктів (И.В. Окуневич, Н.С. Сапронов, 2004), його дефіцит може бути непрямим доказом активації процесів ПОЛ в ішемізованому органі.

Відомо, що активація вільнорадикального окиснення неминуче призводить до підвищення проникності мембран та дезорганізації біоенергетичних процесів у клітинах (Ю.В. Данилович, 2001; Л.Д. Лукьянова, 2003; О.В. Стефанов і співавт., 2003). У наших дослідках це проявлялось зниженням активності СДГ та ЦХО: у 1-й термін експерименту відповідно на 39 і 15 %, 2-й – на 46

і 19 %, 3-й – на 57 і 25 %, що може бути пов'язане з обмеженням або припиненням у цих умовах надходження електронів від субстратної ланки дихального ланцюга через цитохроми b-c до ЦХО (Л.Д. Лукьянова, 2003). Одночасно, на 24 год АПМ у сироватці крові відмічалось зростання активності АсАТ та АлАТ відповідно на 114 та 31 %, що свідчить про розвиток цитолізу кардіоміоцитів.

Об'єктивним, хоча й опосередкованим, показником інтенсивності синтезу NO в організмі може бути вміст його стабільного метаболіту  $\text{NO}_2^-$  (Е.А. Орлова, 2002; В.П. Реутов, 2002). У наших дослідках вміст  $\text{NO}_2^-$  зменшувався у серці і сироватці крові: через 0,25 год відповідно – на 46 і 32 %, 1 год – 20 і 40 %, 24 год – 29 і 44 % (рис. 1). Відповідно до даних літератури, зменшення вмісту NO в умовах недостатності кисню може бути пов'язане з пригніченням окисного NO-синтазного шляху його синтезу (В.Г. Гранік, 2003; А.И. Соловьев, 2003; М.Я. Юзків і співавт., 2003; О.О. Мойбенко і співавт., 2004).

Важливість дослідження рівня сечовини обумовлена її роллю при знешкодженні аміаку, значна кількість якого утворюється внаслідок ушкодження структур внутрішніх органів при гіпоксії. Нами встановлено, що у сироватці крові на I, II і III етапах розвитку АПМ вміст сечовини зростав відповідно на 98, 52 та 99 %, порівняно з контролем.

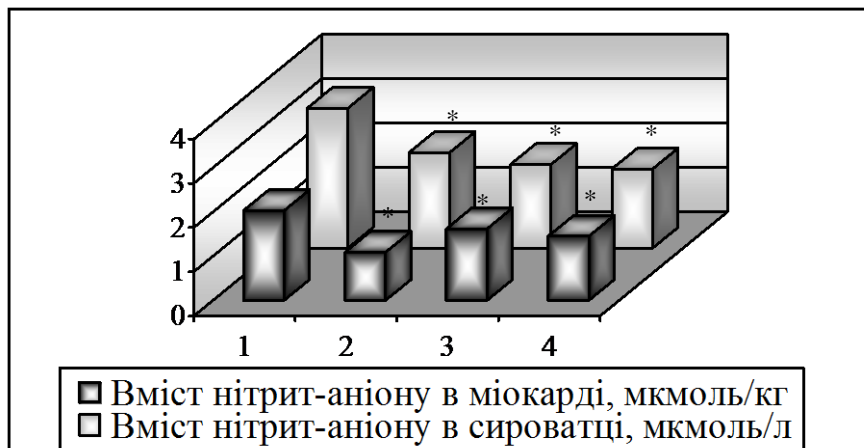


Рис. 1. Зміни вмісту  $\text{NO}_2^-$  в міокарді та сироватці крові при АПМ

Примітки: \* – достовірна різниця відносно контролю; групи тварин 1 – контроль, 2 – АПМ 0,25 год, 3 – АПМ 1 год, 4 – АПМ 24 год.

*Вплив блокаторів синтезу оксиду азоту на перебіг адреналінового пошкодження міокарда.* У серії дослідів, де тваринам попередньо перед АПМ вводили неселективний блокатор синтезу оксиду азоту N-нітро-L-аргінін (L-NAME), встановлено найвищий рівень активності процесів ПОЛ. Так, вміст ТБП і ГПЛ, порівняно з АПМ, був більшим через 0,25 год – на 19 і 18 %, через 1 год – на 22 і 18 %, через 24 год – на 20 і 19 % відповідно. При введенні селективного блокатора iNOS

аміногуанідину (АГ) вміст ТБП і ГПЛ, порівняно з групою тварин з АПМ, також зростав, але меншою мірою: на 11 і 12 %, на 13 і 13 %, на 13 і 15 % відповідно до термінів дослідження.

Вказані зміни супроводжувалися компенсаторним підвищенням активності СОД та КАТ: на 36 і 32 % (0,25 год), на 44 і 36 % (1 год), на 56 і 29 % (24 год) – у тварин з АПМ і L-NAME; на 18 і 16 % (0,25 год), на 25 і 15 % (1 год), на 20 і 13 % (24 год) відповідно – у тварин з АПМ і АГ. Разом з тим, на тлі застосування інгібіторів NO-синтаз відбувалося зменшення пулу Г-SH.

При введенні L-NAME чи АГ відмічено зростання активності СДГ – на 55 і 45 % (0,25 год), на 98 і 84 % (1 год), на 135 і 118 % (24 год). Одночасно пригнічувалась активність ЦХО – на 13 і 10 % (0,25 год), на 11 і 9 % (1 год), на 11 і 8 % (24 год), що може розцінюватись як часткова блокада кінцевої ланки переносу електронів по дихальному ланцюгу з обмеженням утворення макроергічних сполук і, ймовірно, пов'язано з неможливістю використання  $\text{NO}_2^-$  і  $\text{NO}_3^-$  як додаткових донорів електронів для енергозабезпечувальних реакцій при гіпоксичному ураженні внаслідок пригнічення їх синтезу на тлі застосування блокаторів NO (В.П. Реутов, 2002). Справді, при введенні L-NAME чи АГ відбувалося подальше зменшення рівня  $\text{NO}_2^-$  у міокарді відповідно на 22 і 16 % (через 0,25 год АПМ), 28 і 18 % (через 1 год) та 33 і 19 % (через 24 год). При застосуванні блокаторів NO-синтаз зменшувався вміст  $\text{NO}_2^-$  і в сироватці крові.

L-NAME чи АГ спричиняли зменшення рівня сечовини у сироватці крові, що може свідчити про пригнічення процесу уреогенезу внаслідок впливу блокаторів синтезу NO (Ю.В. Меркулова, Л.О. Чайка, О.Н. Гомон, 2004).

*Вплив попередників синтезу оксиду азоту на процеси ліпідного переокиснення, активність антиоксидантної системи та компоненти системи енергозабезпечення міокарда при адреналіновому пошкодженні.* В результаті проведених досліджень встановлено, що застосування L-аргініну (L-A) та глутаргіну (ГТГ) супроводжувалось зменшенням вмісту ГПЛ – на 14 і 20 %, 22 і 26 %, 27 і 28 % відповідно у I, II і III терміни досліджень (табл. 1).

Таблиця 1

**Вплив глутаргіну на вміст ТБК-активних продуктів, гідроперекисей ліпідів та показники антиоксидантної системи при АПМ ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Показник		Серія дослідів			
		АПМ		Глутаргін+АПМ	
		Серце	Кров	Серце	Кров
ГПЛ,	0,25 год	5,87±0,09 p<0,001	–	4,70±0,19 p <sub>1</sub> <0,01	–
	1 год	6,58±0,08	–	4,90±0,04	

$\times 10^3$ ум.од./кг		$p < 0,001$		$p_1 < 0,001$	–
	24 год	$7,10 \pm 0,04$ $p < 0,001$	–	$5,12 \pm 0,05$ $p_1 < 0,001$	–
ТБП, ммоль/кг, ммоль/л	0,25 год	$3,47 \pm 0,11$ $p < 0,001$	$2,31 \pm 0,03$ $p < 0,001$	$2,58 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$	$1,76 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$
	1 год	$3,87 \pm 0,06$ $p < 0,001$	$2,60 \pm 0,01$ $p < 0,001$	$2,41 \pm 0,07$ $p_1 < 0,001$	$2,07 \pm 0,06$ $p_1 < 0,001$
	24 год	$4,16 \pm 0,02$ $p < 0,01$	$2,94 \pm 0,03$ $p < 0,001$	$2,62 \pm 0,11$ $p_1 < 0,001$	$2,13 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$
СОД, ум.од./кг	0,25 год	$2,24 \pm 0,10$ $p < 0,05$	–	$1,81 \pm 0,05$ $p_1 < 0,01$	–
	1 год	$2,63 \pm 0,11$ $p < 0,05$	–	$1,91 \pm 0,08$ $p_1 < 0,01$	–
	24 год	$3,12 \pm 0,10$ $p < 0,05$	–	$2,07 \pm 0,10$ $p_1 < 0,01$	–
КАТ, кат/кг, кат/л	0,25 год	$3,02 \pm 0,05$ $p < 0,05$	$11,80 \pm 0,46$ $p < 0,01$	$2,77 \pm 0,05$ $p_1 < 0,02$	$9,46 \pm 0,37$ $p_1 < 0,01$
	1 год	$3,82 \pm 0,02$ $p < 0,001$	$14,65 \pm 0,35$ $p < 0,001$	$2,88 \pm 0,05$ $p_1 < 0,001$	$9,94 \pm 0,27$ $p_1 < 0,001$
	24 год	$5,12 \pm 0,03$ $p < 0,001$	$15,95 \pm 0,25$ $p < 0,001$	$3,44 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$9,60 \pm 0,26$ $p_1 < 0,001$
Г-SH, ммоль/кг	0,25 год	$3,40 \pm 0,02$ $p < 0,001$	–	$4,13 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$	–
	1 год	$3,59 \pm 0,06$ $p < 0,001$	–	$4,37 \pm 0,05$ $p_1 < 0,001$	–
	24 год	$3,29 \pm 0,06$ $p < 0,001$	–	$4,14 \pm 0,05$ $p_1 < 0,001$	–
Примітка. Достовірність $p$ – щодо контролю, $p_1$ – щодо АПМ					

Вміст ТБП у серці та сироватці крові при застосуванні прекурсорів синтезу оксиду азоту також вірогідно зменшувався (табл. 1). Це узгоджується з результатами інших дослідників (Н.М. Кургалюк, 2001; В.Г. Граник, 2003; К.С. Непорада, 2003; Ю.В. Меркулова, Л.О. Чайка, О.Н. Гомон, 2004; М. Ischia, 2000), які показали, що L-A є інгібітором як початкових, так і кінцевих стадій ПОЛ завдяки своїй здатності вступати в реакцію з супероксидним аніон-радикалом,

синглетним киснем і гідроксильним радикалом. Метаболіти L-аргініну – пролін, сечовина, агматин, гуанідинові сполуки – також мають антиоксидантні і мембраностабілізуючі властивості (В.Г. Гранік, 2003; S.A. Raghavan, M. Dikshit, 2004). Встановлено, що L-А та, більшою мірою, ГТГ спричиняли відновлення активності СОД та КАТ в усі досліджувані терміни (табл. 1). Під впливом L-А та ГТГ підвищувався вміст Г-SH у серці: на 19 і 21 %, 22 і 22 %, 23 і 25 % відповідно до термінів розвитку АПМ (табл. 1).

При АПМ на тлі застосування L-А і ГТГ відбувалось зростання активності ЦХО та СДГ мітохондрій. Це може бути доказом того, що прекурсори NO сприяють збереженню електронотранспортної функції дихального ланцюга мітохондрій (Л.Д. Лукьянова, 2003), що, в свою чергу, забезпечує поступлення електронів на цитохромну ділянку і підтримання тим самим здатності останньої до синтезу енергії. Аналіз літературних даних свідчить про важливу роль NO у формуванні захисних механізмів за гіпоксично-ішемічних умов, пов'язаних з функціонуванням ЦХО, яка поряд з цитохромом Р-450, гемоглобіном і міоглобіном при гіпоксії здатна здійснювати перемикання обміну в клітинах з кисневого на нітратно-нітритний (Т.В. Серебровська і співавт., 2001; В.П. Реутов и соавт., 2002). При зростанні утилізації з крові L-А з утворенням оксиду азоту і продуктів його метаболічного обміну –  $\text{NO}_3^-$  і  $\text{NO}_2^-$  цитохромоксидазою здійснюється акцептування електронів з  $\text{NO}_2^-$  (Н.М. Кургалюк, Т.В. Серебровська, 2003).

Рівень  $\text{NO}_2^-$  під впливом L-А та ГТГ при АПМ відновлювався, про що свідчило достовірне підвищення його вмісту в усі терміни дослідження як у серці, так і у сироватці крові (рис. 2).

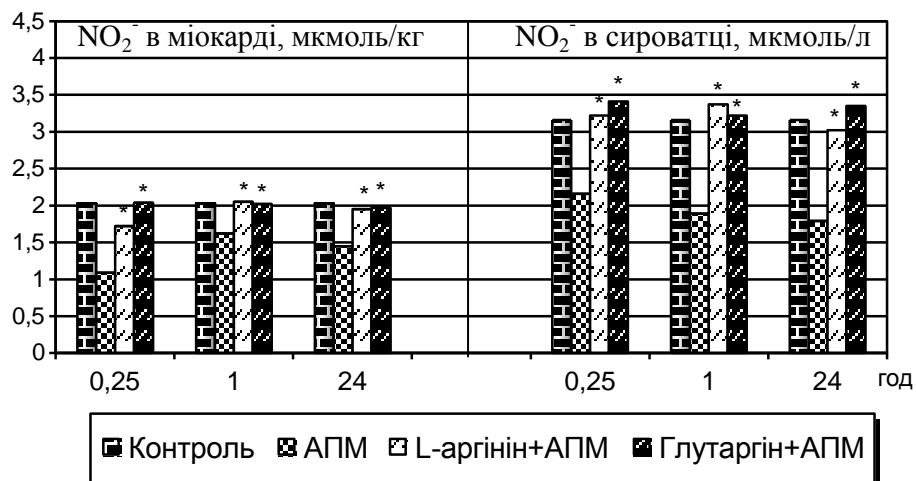


Рис. 2. Зміни вмісту  $\text{NO}_2^-$  під впливом L-аргініну та глутаргіну при АПМ

Примітка. \* – достовірна різниця відносно АПМ

Зростання рівня стабільного метаболіту NO в наших дослідженнях можна пояснити його синтезом або з екзогенно введеного L-аргініну, або ж його звільненням з депо. Ймовірно, депо було сформоване внаслідок попереднього введення нами прекурсора синтезу NO L-аргініну.

Депонування є пристосувальною реакцією, яка забезпечує захист організму від пошкоджуючої дії надлишку активного NO. Доведено також, що вивільнений з депо NO має довготривалу кардіопротекторну дію (Б.В. Смирин, 2000; Н.М. Кургалюк та співавт., 2003; С.Ю. Машина и соавт., 2003).

L-А та ГТГ при їх попередньому введенні спричиняли подальше зростання рівня сечовини у сироватці крові. Даний ефект можна пояснити тим, що одним із шляхів біотрансформації L-аргініну у клітинах, крім синтезу NO за участю NO-синтаз, є утворення сечовини (В.Г. Граник, 2003).

Для підтвердження припущення про те, що протекторна дія глутаргіну при АПМ пов'язана із його здатністю збільшувати рівень синтезу оксиду азоту, ми провели експерименти, в яких визначали *профілактичну активність глутаргіну за умов моделювання патології при його комбінованому використанні з інгібіторами NO-синтаз*. В результаті проведених досліджень встановлено, що комбіноване застосування глутаргіну і N-нітро-L-аргініну та глутаргіну і аміногуанідину супроводжувалось нівелюванням позитивного впливу глутаргіну на стан серцевого м'яза при АПМ, що яскравіше проявлялось при комбінуванні глутаргіну з неселективним блокатором NO-синтаз.

Щоб з'ясувати роль кислоти глутамінової у захисних ефектах глутаргіну, було досліджено вплив цієї амінокислоти на перебіг метаболічних процесів в ушкодженному адреналіном міокарді. Встановлено, що кислота глутамінова значно меншою мірою (доведено статистично), у порівнянні з прекурсорами синтезу оксиду азоту, сприяла відновленню показників системи прооксиданти-антиоксиданти та активності ферментів мітохондрій, що дозволяє стверджувати, що позитивна дія глутаргіну при адреналіновому пошкодженні міокарда насамперед обумовлена наявністю в його складі попередника синтезу NO L-аргініну.

З метою *порівняння особливостей впливу глутаргіну та кардіоцитопротектора триметазидину як референс-препарату* було здійснено ряд досліджень. Встановлено, що прояви АПМ на тлі попереднього введення глутаргіну чи триметазидину характеризувалися якісно однотипною метаболічною відповіддю. Відмінності між зрушеннями одних і тих же показників у серці подекуди носили лише кількісний характер. Зокрема, за здатністю знижувати рівень вільнорадикальних процесів та активність ферментів цитолізу, відновлювати активність антиоксидантної системи переважав глутаргін, за позитивним впливом на функціональний стан мітохондрій – триметазидин.

У процесі визначення толерантності тварин до фізичного навантаження встановлено, що через 1 та 24 год розвитку АПМ середній час тривалості плавання щурів зменшувався відповідно на 38 і 49 %. На тлі застосування глутаргіну фізична працездатність зростала через 1 та 24 год АПМ відповідно – на 36 та 39 %, при введенні триметазидину – на 29 % та 27 %, причому різниця між цим показником у групах щурів, яким вводили глутаргін та триметазидин, є достовірною.

Тобто, в групі тварин з АПМ, яким попередньо вводили глютаргін, толерантність до фізичного навантаження була вищою, ніж у групі тварин з АПМ та триметазидином. Н.П. Аймашева і співавт. (1998) також стверджують, що донор NO (динітрозильні комплекси заліза) в 1,5 рази збільшував витривалість тварин до важкого фізичного навантаження, що супроводжувалося гіпоксією, та сприяв розвитку адаптації до нього.

Таблиця 2

**Вплив глютаргіну та триметазидину на деякі параметри ЕКГ у щурів з АПМ (M±m, n=6)**

Показ-ник	Група досліджуваних тварин			
	Контроль	АПМ	Глютаргін+ АПМ	Триметази-дин+АПМ
Інтервал RR, с	0,114±0,002	0,103±0,002 p<0,05	0,115±0,003 p <sub>1</sub> <0,05	0,114±0,001 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05
ЧСС, уд./хв	527,580±10,876	585,940±11,252 p<0,01	511,880±12,363 p <sub>1</sub> <0,01	526,200±5,086 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05
Інтервал QRST, с	0,0708±0,0003	0,0722±0,0002 p<0,05	0,0716±0,0007 p <sub>1</sub> >0,05	0,0714±0,0009 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
SP(сист.п оказн.), абс. вел.	62,322±1,290	69,889±0,740 p<0,01	62,132±1,052 p <sub>1</sub> <0,01	62,662±0,807 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05
Примітка. Достовірність p – щодо контролю, p <sub>1</sub> – щодо АПМ, p <sub>2</sub> – щодо глютаргін+АПМ				

Розвиток АПМ супроводжувався порушенням функціонального стану міокарда, на що вказують достовірні зміни показників ЕКГ. Зокрема, спостерігали розвиток тахікардії (зменшення інтервалу RR на 10 % та, відповідно, підвищення ЧСС на 11 %) (табл. 2). Призначення протягом 7 днів перед моделюванням АПМ глютаргіну або триметазидину супроводжувалось відновленням ЧСС, тривалості інтервалу RR та інтервалу QRST, які практично сягали рівня контрольних тварин (табл. 2). Водночас, в групі тварин з модельованою патологією систолічний показник за Фогельсоном-Чорногоровим зростав на 12 % щодо контрольних щурів. Під впливом глютаргіну та триметазидину відбувалось зниження даного показника відповідно на 11 і 10 % (табл. 2), що

свідчить про відновлення скоротливої функції міокарда у тварин з експериментальним АПМ під впливом досліджуваних речовин (О.О. Маркова, 1998; Е.Н. Амосова, 1999; В.В. Храпак, 2001).

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у встановленні ролі системи оксиду азоту у патогенезі гострого адреналінового пошкодження міокарда та ефективності його експериментальної корекції попередниками синтезу оксиду азоту.

1. Гостре адреналінове пошкодження міокарда на різних етапах свого розвитку (0,25, 1 і 24 год) супроводжується зменшенням вмісту нітрит-аніону у серцевому м'язі (відповідно на 46, 20 і 29 %) та сироватці крові (на 32, 40 і 44 %), активацією процесів переокиснення ліпідів та ферментів супероксиддисмутази і каталази відповідно на 28 і 10 % (через 0,25 год), 51 і 39 % (1 год), на 78 і 87 % (24 год), зниженням активності сукцинатдегідрогенази і цитохромоксидази (на 39 і 15 % – 0,25 год, 46 і 19 % – 1 год, 57 і 25 % – 24 год) мітохондрій, зменшенням пулу відновленого глутатіону.

2. Попередник синтезу оксиду азоту L-аргінін та, більшою мірою, аргініновмісний препарат глутаргін при їх введенні перед експериментальним адреналіновим пошкодженням міокарда запобігають надмірній активації процесів переокиснення мембранних ліпідів, сприяють відновленню активності антиоксидантної системи та функціонального стану мітохондрій, активації процесів синтезу оксиду азоту, що супроводжується відновленням вмісту його стабільного метаболіту нітрит-аніону як у серцевому м'язі, так і у сироватці крові.

3. Застосування неселективного інгібітора NO-синтаз N-нітро-L-аргініну перед моделюванням адреналінового пошкодження міокарда спричиняє подальше прогресування у серцевому м'язі дисбалансу у системах прооксиданти-антиоксиданти та мітохондріального транспорту електронів на тлі гальмування синтезу оксиду азоту на 22, 28 і 33 % у гомогенатах міокарда та на 24, 28 і 29 % у сироватці крові тварин відповідно через 0,25, 1 і 24 год розвитку патології. Селективний блокатор індукцибельної NO-синтази аміногуанідин також негативно впливає на перебіг гострої гіпоксії міокарда, але інтенсивність негативних змін є меншою, ніж при введенні N-нітро-L-аргініну.

4. Глутаргін та кардіоцитопротектор триметазидин при їх профілактичному введенні перед моделюванням патології зменшують негативні прояви останньої, спричиняючи односпрямовані позитивні зміни досліджуваних показників, підвищують толерантність тварин до фізичного навантаження, попереджують зрушення біоелектричної активності міокарда, свідченням чого є позитивна динаміка параметрів ЕКГ. За здатністю знижувати рівень вільнорадикальних процесів та активність ферментів цитолізу, відновлювати активність антиоксидантної системи та



збільшувати толерантність тварин до фізичного навантаження переважає глутаргін, за позитивним впливом на функціональний стан мітохондрій – триметазидин.

5. При поєднаному застосуванні глутаргіну з блокаторами NO-синтаз, більшою мірою з N-нітро-L-аргініном, ніж з аміногуанідином, при гострому адреналіновому пошкодженні міокарда спостерігається зменшення позитивного впливу глутаргіну, що супроводжується гальмуванням утворення стабільного метаболіту NO та проявляється меншим ступенем відновлення показників системи прооксиданти-антиоксиданти та електронотранспортного ланцюга мітохондрій, ніж при монопрофілактиці глутаргіном.

6. Позитивний вплив L-аргініну та глутаргіну (L-аргініну-L-глутамату) на стан міокарда при його гострому адреналіновому пошкодженні певною мірою завдячує їх здатності збільшувати утворення оксиду азоту, що підтверджується односпрямованістю позитивних змін, що виникають під їх впливом, зростанням вмісту нітрит-аніону в серцевому м'язі та крові експериментальних тварин, істотно меншою профілактичною активністю глутамінової кислоти при цій патології та зменшенням позитивного впливу глутаргіну при його поєднаному застосуванні з речовинами, які пригнічують синтез оксиду азоту.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Посохова К.А. Ефективність L-аргініну при адреналіновому пошкодженні міокарда в експерименті / К.А. Посохова, Т.А. Лебедева, О.М. Олещук // Вісник фармації. – 2004. – № 2 (38). – С. 65–67. (Здобувачем особисто виконано пошук і аналіз літературних джерел, експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, оформлено статтю, підготовлено матеріал до друку).

2. Посохова К.А. Ефективність L-аргініну та глутаргіну при адреналіновому пошкодженні міокарда в експерименті / К.А. Посохова, Т.А. Лебедева // Ліки. – 2004. – № 1–2. – С. 44–48. (Здобувачем особисто виконано пошук і аналіз літературних джерел, експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, оформлено статтю, підготовлено матеріал до друку).

3. Посохова К.А. Вплив L-аргініну, N-нітро-L-аргініну та аміногуанідину на метаболічні процеси в ушкодженному адреналіном міокарді / К.А. Посохова, Т.А. Лебедева // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 141–145. (Здобувачем особисто виконано пошук і аналіз літературних джерел, експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, оформлено статтю до друку).

4. Посохова К.А. Блокатори NO-синтази зменшують позитивний вплив глутаргіну при гострому адреналіновому пошкодженні міокарда / К.А. Посохова, Т.А. Лебедева // Вісник

наукових досліджень. – 2005. – № 3. – С. 131–133. (Здобувачем особисто виконано пошук і аналіз літературних джерел, експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, оформлено статтю до друку).

5. Лебедева Т.А. Вплив кислоти глутамінової на метаболічні процеси у серці при експериментальній адреналіновій міокардіодистрофії / Т.А. Лебедева // Мед. хімія. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 59–62.

6. Лебедева Т.А. Вплив глутаргіну та триметазидину на прояви гострого гіпоксичного ушкодження міокарда, спричиненого адреналіном / Т.А. Лебедева // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 4. – С. 74–77.

7. Посохова К.А. Вплив попередника синтезу оксиду азоту L-аргініну на метаболічні процеси в ушкодженному адреналіном міокарді / К.А. Посохова, Т.А. Лебедева // Здобутки клініч. і експеримент. медицини : XLVI підсумкова наук.-практ. конф., ТДМА ім. І.Я. Горбачевського, 9 червня 2003 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. – № 1. – С. 148. (Здобувачем проведено дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено матеріал до друку).

8. Лебедева Т.А. Вплив L-аргініну та N-нітро-L-аргініну на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в тварин з гострим адреналіновим ушкодженням міокарда / Т.А. Лебедева, О.О. Казанська // Актуальні проблеми сучасної медицини : 58 наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених НМУ ім. О.О. Богомольця, 29–31 жовтня 2003 р. : збірник тез. – Київ, 2003. – С. 32. (Здобувачем проведено дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено матеріал до друку).

9. Лебедева Т.А. Порівняльна оцінка можливостей корекції гострого гіпоксичного ушкодження міокарда в експерименті / Т.А. Лебедева // Актуальні питання фармакології : IV Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю з клініч. фармакології, 7–8 жовтня 2004 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2004. – Частина II. – С. 83–84.

10. Посохова К.А. Деякі показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи при адреналіновій міокардіодистрофії та корекції глутаргіном / К.А. Посохова, Т.А. Лебедева // Здобутки клініч. і експеримент. медицини : XLVII підсумкова наук.-практ. конф., ТДМА ім. І.Я. Горбачевського, 3–4 червня 2004 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. – С. 135–136. (Здобувачем проведено дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено матеріал до друку).

11. Лебедева Т.А. Експериментальне дослідження ефективності глутаргіну при адреналіновому ушкодженні міокарда / Т.А. Лебедева // Наук. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю, 25-26 березня 2004 р. : матеріали конф. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2004. – С. 321.

12. Лебедева Т.А. Експериментальне дослідження ефективності кислоти глутамінової при гострому адреналіновому ушкодженні міокарда / Т.А. Лебедева // 78 підсумкова наукова конф.

студентів та молодих вчених з міжнар. участю, 24-26 березня 2004 р. : збірник тез. – Чернівці, 2004. – № 5. – С. 84–85.

13. Посохова К.А. Ефективність глутаргіну при патологічних станах різного генезу / К.А. Посохова, О.М. Олещук, Т.А. Лебедева, В.В. Буковська, О.В. Гриців, О.О. Казанська, Л.Й. Плосканич // X конгрес Світової Федерації Укр. Лікарськ. Товариств, Чернівці-Київ-Чикаго, 26–28 серпня 2004 р. : тези доповідей. – Чернівці, 2004. – С. 516. (Здобувачем проведено дослідження, статистично опрацьовано отримані результати).

14. Лебедева Т.А. Вплив L-аргініну та глутаргіну на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в тварин з гострим адреналіновим ушкодженням міокарда / Т.А. Лебедева, О.О. Казанська // Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини та стоматології : Всеукр. 66 підсумк. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 9 квітня 2004 р. : матеріали конф. – Донецьк, 2004. – С. 189–190. (Здобувачем проведено дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено матеріал до друку).

15. Лебедева Т. Вплив попередника та блокатора синтезу оксиду азоту на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в тварин з адреналіновою міокардіодистрофією / Тетяна Лебедева // VIII міжнар. медичний конгрес студентів і молодих учених, ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського, 10–12 травня 2004 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль, 2004. – С. 142.

16. Лебедева Т. Експериментальне дослідження впливу блокатора індукцибельної NO-синтази аміногуанідину на метаболічні процеси в серці при його гострому гіпоксичному пошкодженні / Тетяна Лебедева, Олександр Марців // VIII міжнар. медичний конгрес студентів і молодих учених, ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського, 10–12 травня 2004 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль, 2004. – С. 143. (Здобувачем проведено дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено матеріал до друку).

17. Лебедева Т. Метаболічна корекція проявів оксидативного стресу при гострому адреналіновому пошкодженні міокарда в експерименті / Тетяна Лебедева, Анатолій Герасимець, Рахма Валід Ахмед // VIII міжнар. медичний конгрес студентів і молодих учених, ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського, 10–12 травня 2004 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль, 2004. – С. 142. (Здобувачем проведено дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено матеріал до друку).

18. Лебедева Т.А. Вплив глутаргіну на метаболічні процеси у міокарді / Т.А. Лебедева // Ювілейний VIII з'їзд Всеукраїнського Лікарського Товариства, Івано-Франківськ, 21–22 квітня 2005 р. : тези доповідей. – Київ, 2005. – С. 75.

19. Лебедева Т. Вплив L-аргініну та N-нітро-L-аргініну на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в міокарді / Тетяна Лебедева, Марта Кушнір // IX Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих учених, ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського, 21–22 квітня 2005

р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. – С. 187. (Здобувачем проведено дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено матеріал до друку).

20. Лебедева Т.А. Вплив глутаргіну та триметазидину на толерантність до фізичного навантаження у тварин з гострим гіпоксичним пошкодженням міокарда / Т.А. Лебедева // Актуальні проблеми фармакології та токсикології : II наук.-практ. конф. молодих вчених та спеціалістів, 22 грудня 2005 р. : тези конф. – Київ, 2005. – С. 33–34.

21. Лебедева Т. Експериментальне дослідження детоксикаційних властивостей L-аргініну та глутаргіну при гострій адреналіновій міокардіодистрофії / Тетяна Лебедева, Валентина Черняшова, Олена Дуць // IX Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих учених, ТДМУ імені І.Я. Горбачевського, 21–22 квітня 2005 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. – С. 188. (Здобувачем проведено дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено матеріал до друку).

22. Посохова К.А. Результати застосування блокаторів синтезу оксиду азоту N-нітро-L-аргініну та аміногуанідину при деяких патологічних станах / К.А. Посохова, О.М. Олещук, Л.Й. Плосканич, Т.А. Лебедева, О.О. Чернухіна, В.В. Черняшова // Здобутки клініч. і експеримент. медицини : XLIX підсумкова наук.-практ. конф., ТДМА ім. І.Я. Горбачевського, 2 червня 2006 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2006. – С. 162–164. (Здобувачем проведено дослідження, статистично опрацьовано отримані результати).

23. Лебедева Т.А. Вплив модуляторів синтезу оксиду азоту на перебіг гострої міокардіодистрофії / Т.А. Лебедева // Фармакологія 2006 – крок у майбутнє : III Національний з'їзд фармакологів України, 17-20 жовтня 2006 р. : тези доповідей. – Одеса, 2006. – С. 95.

## АНОТАЦІЯ

**Лебедева Т.А. Вплив попередників та блокаторів синтезу оксиду азоту на метаболічні процеси в ушкодженному адреналіном міокарді в експерименті. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. Державний вищий навчальний заклад „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України. – Тернопіль, 2008.

Робота присвячена з'ясуванню особливостей адреналінового ураження серця та встановленню впливу попередників синтезу оксиду азоту – L-аргініну і глутаргіну та блокаторів NO-синтаз – N-нітро-L-аргініну і аміногуанідину на перебіг даної експериментальної патології.

Встановлено, що гостре адреналінове пошкодження серця на різних етапах свого розвитку супроводжується зменшенням вмісту стабільного метаболіту NO нітрит-аніону в гомогенатах міокарда та сироватці крові, активацією процесів перекисного окиснення ліпідів та ферментів

супероксиддисмутази і каталази, зменшенням пулу відновленого глутатіону, зниженням активності сукцинатдегідрогенази і цитохромоксидази мітохондрій у міокарді піддослідних тварин. Селективний блокатор індукцибельної NO-синтази аміногуанідин та, більшою мірою, неселективний блокатор NO-синтаз N-нітро-L-аргінін сприяють поглибленню адреналінового ураження серця. Попередник синтезу оксиду азоту L-аргінін (25 мг/кг) та, більшою мірою, аргініновмісний препарат глутаргін (45 мг/кг) запобігають надмірній активації процесів вільнорадикального окиснення, відновлюють активність антиоксидантної системи та ферментів мітохондрій на тлі нормалізації вмісту нітрит-аніону. При порівняльному вивченні активності глутаргіну та кардіоцитопротектора триметазидину встановлено, що вони сприяють якісно однотипній метаболічній реакції та зменшують негативні прояви адреналінового пошкодження серця, підвищують толерантність тварин до фізичного навантаження та попереджують зрушення біоелектричної активності міокарда, свідченням чого є позитивна динаміка параметрів ЕКГ. Захисна дія глутаргіну при гіпоксії міокарда певною мірою завдячує його здатності стимулювати синтез NO. Даний висновок підтверджується результатами його комбінованого застосування з інгібіторами NO-синтаз, що супроводжується зменшенням позитивного впливу препарату на стан серцевого м'яза.

**Ключові слова:** серце, гіпоксія, адреналін, оксид азоту, L-аргінін, глутаргін, N-нітро-L-аргінін, аміногуанідин.

## АННОТАЦІЯ

**Лебедева Т.А. Влияние предшественников и блокаторов синтеза оксида азота на метаболические процессы в поврежденном адреналином миокарде в эксперименте. – Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. Государственное высшее учебное заведение „Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского” МЗ Украины. – Тернополь, 2008.

Работа посвящена особенностям патогенеза острого адреналинового поражения сердца, роли системы оксида азота в патогенезе этого вида гипоксии, а также изучению активности предшественников синтеза оксида азота (L-аргинина и глутаргина) и блокаторов NO-синтаз: неселективного – N-нитро-L-аргинина и селективного ингибитора индукцибельной NO-синтазы – амингуанидина.

Установлено, что острое адреналиновое повреждение сердца на разных этапах своего развития сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует увеличение содержания гидроперекисей липидов и ТБК-активных продуктов, активацией ферментов супероксиддисмутаза и каталазы, уменьшением содержания восстановленного глутатиона, снижением

активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы митохондрий в миокарде подопытных животных. Вышеперечисленные изменения сопровождаются угнетением синтеза стабильного метаболита оксида азота в гомогенатах миокарда и сыворотке крови.

Блокаторы синтеза оксида азота N-нитро-L-аргинин и аминоксиданидин способствуют углублению признаков адреналинового поражения сердца, что проявляется уменьшением синтеза оксида азота, ростом показателей перекисного окисления липидов, снижением активности цитохромоксидазы митохондрий и содержимого восстановленного глутатиона. Степень негативного влияния на состояние сердца при острой гипоксии, вызванной избытком адреналина, более высокий при применении неселективного блокатора NO-синтазы N-нитро-L-аргинина, чем при введении селективного ингибитора индуцибельной изоформы данного фермента аминоксиданидина.

Введение белым половозрелым крысам-самцам предшественника синтеза оксида азота L-аргинина (25 мг/кг массы внутривнутрибрюшинно, ежедневно, на протяжении 7 дней) перед острым адреналиновым повреждением миокарда предупреждает избыточную активацию процессов перекисления мембранных липидов, сопровождается восстановлением активности ферментов антиоксидантной защиты, увеличением количества восстановленного глутатиона с одновременной активацией энергообеспечивающих процессов митохондрий. Данные изменения происходят на фоне стимуляции процессов образования оксида азота, о чем свидетельствует увеличение уровня нитрит-аниона (стабильного метаболита NO) в сердце и сыворотке крови. Аналогичные, качественно одинаково направленные, но количественно более выраженные положительные изменения происходят при введении животным с адреналиновым повреждением миокарда аргининсодержащего препарата глутаргина (в эквимолярной дозе относительно L-аргинина, по 45 мг/кг массы внутривнутрибрюшинно, ежедневно, на протяжении 7 дней). Одновременное введение экспериментальным животным перед адреналиновым повреждением миокарда блокаторов NO-синтаз (N-нитро-L-аргинина или аминоксиданидина) в сочетании с глутаргином сопровождается уменьшением положительного влияния последнего на показатели системы прооксиданты-антиоксиданты и активность ферментов митохондрий. Этот факт позволяет сделать вывод, что лечебно-профилактическая активность глутаргина при адреналиновом повреждении миокарда, в том числе, связана с его способностью стимулировать синтез оксида азота.

При сравнительном изучении эффективности глутаргина и кардиоцитопротектора триметазида при их профилактическом введении перед моделированием патологии установлено, что оба препарата уменьшают негативные метаболические проявления острого адреналинового повреждения миокарда, а также предупреждают нарушения его биоэлектрической активности. Последнее проявляется положительной динамикой параметров ЭКГ, а именно: уменьшением частоты сердечных сокращений, продолжительности интервала QT и величины систолического показателя (по Фогельсону-Черногорову). Об улучшении функционального состояния миокарда

свидетельствует и повышение толерантности к физической нагрузке, которое наблюдается у животных на фоне профилактического введения триметазида и, в особенности, глутаргина.

**Ключевые слова:** сердце, гипоксия, адреналин, оксид азота, L-аргинин, глутаргин, N-нитро-L-аргинин, аминогуанидин.

## ANNOTATION

**Lebedeva T.A. The influence of precursors and blokators of nitric oxide synthesis on metabolic processes in the case of the adrenaline injury of myocardium in an experiment. – Manuscript.**

Dissertation on the science degree competition of the candidate of medical sciences in speciality 14.03.04 – pathological physiology. State higher educational establishment „Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky”. – Ternopil, 2008.

The dissertation is devoted to study of acute adrenaline injury of myocardium and our experiments were performed to test the hypothesis that L-arginine and glutargine can enhance myocardial protection in acute hypoxia of heart.

The injection of the nitric oxide donator L-arginine (25 mg/kg) to white sexual-mature male rats with acute adrenaline injury of myocardium is followed by the increase of the nitrite-anion level in the heart, the suppression of the lipid peroxidation intensity, the renewal of activity of the antioxidant system with simultaneous activation of energy-providing processes in the mitochondrias. The analogous, but more positive changes occur in the case of administration of glutargine (the arginine-containing medicine, in the equimolecular dose to L-arginine, 45 mg/kg). Opposite, the injection of nonselective NO-synthase inhibitor N-nitro-L-arginine and iNOS selective inhibitor aminoguanidine potentiates the hypoxic injury of myocardium. The present results demonstrate that L-arginine and glutargine prevent the heart injury associated with myocardial ischemia and hypoxia. It shows itself also in the positive dynamics of ECG and the rising tolerance to the physical loading. The prophylactic-cure activity of glutargine in acute hypoxia of myocardium is related to some extent to its ability to stimulate nitric oxide synthesis. Such a conclusion has been supported by the results of combined injections of NO-synthase inhibitors (N-nitro-L-arginine or aminoguanidine) with glutargine before the myocardial injury, which led subsequently to the diminishing of the protective effect of glutargine.

**Key words:** heart, adrenalin, hypoxia, nitric oxide, L-arginine, glutargine, N-nitro-L-arginine, aminoguanidine.