

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

**ГРИЦІВ ОКСАНА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 616-001.8-085.232/.272.4]-092.9

**ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ НА ПРОЯВИ ХРОНІЧНОЇ  
ГІПОКСІЇ, ВИКЛИКАНОЇ МОНООКСИДОМ ВУГЛЕЦЮ,  
ТА ХРОНІЧНОЇ ГІПОКСІЇ ЗАМКНЕНОГО ПРОСТОРУ**

**14.03.04 – патологічна фізіологія**

**АВТОРЕФЕРАТ  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

Тернопіль 2006

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Посохова Катерина Андріївна**,  
Тернопільський державний медичний університет імені  
І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри фармакології з  
клінічними фармакологією, фармацією та фармакотерапією

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Гоженко Анатолій Іванович**, Одеський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології.

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

**Провідна установа:** Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України м. Київ, відділ по вивченню гіпоксичних станів

Захист дисертації відбудеться 29 вересня 2006 р. о 14 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розіслано 23 серпня 2006 р.

Вчений секретар ради Д 58.601.01,  
доктор медичних наук, професор

Боднар Я.Я.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Забруднення довкілля призводить до зростання впливу на організм людини факторів, які можуть стати причиною розвитку гіпоксії та викликати широкий спектр функціонально-метаболічних порушень різних систем організму (В.Д. Лук'янчук, Л.В. Савченкова, 1998; С.В. Оковитый, А.В. Смирнов, 2001; Л.Д. Лук'янова, 2003). Причини гіпоксії різноманітні, але її прояви, патогенетичні ланки та компенсаторні реакції, які виникають при цьому, мають багато спільного. Кисень-дефіцитні стани супроводжуються пригніченням тканинного дихання, порушенням енергетичного забезпечення численних реакцій обміну, зростанням активності перекисного окислення ліпідів, ушкодженням клітинних та субклітинних мембран, що нерідко закінчується глибоким порушенням функцій внутрішніх органів (Л.Д. Лук'янова, 1997, 2003, 2004; Л.В. Савченкова, 1998). Одним з факторів, які здатні викликати як гостру, так і хронічну гіпоксію, є монооксид вуглецю. Зростання чисельності екстремальних станів, та кількості антропогенних джерел чадного газу у світовому масштабі призводить до збільшення частоти гострих та хронічних отруєнь цією сполукою (Л.А. Тиунов, В.В. Кустов, 1980; В.Ю. Николенко, 1998; J. Broome et al., 1998; J. Varon et al., 1999). Останнє може розвиватись у працівників, зайнятих у промислових процесах по виплавці залізної руди, нафто- та газопереробній, гірничодобувній, коксохімічній галузях, при виробництві та експлуатації автомобілів, у побуті (В.Ю. Николенко, 1998; K. Olson 1994, J. Varon et al., 1999; S.Thom 1999). Разом з тим, питання патогенезу ушкодження внутрішніх органів при повторному впливі на організм монооксид вуглецю у кількостях, які не викликають гостре отруєння, залишається недостатньо вивченим. Зокрема, не з'ясовано роль системи оксиду азоту у тих порушеннях, що виникають при тривалій дії на організм малих концентрацій монооксид вуглецю, тоді як зміни її активності в інших ситуаціях, що супроводжуються розвитком гіпоксії, переконливо доведені багатьма дослідниками (А.І. Соловйов, О.В. Стефанов, 1996; К.А. Посохова, Т.А. Лебедева, 2004). Відомо також, що однією з мішеней оксиду азоту, як і монооксиду вуглецю, є гемвімісні протеїни, зокрема гемоглобін (В.П. Реутов, 2002; T. Jonetani, 1998). Більше того, показано, що при критичних ситуаціях у системі постачання тканин киснем наявність оксиду азоту у комплексі з оксигемоглобіном полегшує віддачу кисню дихаючим тканинам (A.Bedirli et al., 2000; В.М. Коробов, 2001), а при посиленні синтезу оксиду азоту зростає стійкість організму до гіпоксичного ураження (Т.В. Серебровська, Н.М. Кургалюк, 2001). Встановлено також, що при гострому отруєнні монооксидом вуглецю відбувається зменшення синтезу оксиду азоту, а застосування прекурсорів останнього не лише сприяє відновленню цього процесу, але й покращанню стану внутрішніх органів, зменшенню проявів оксидативного стресу, інтенсифікації

енергозабезпечувальних реакцій мітохондрій (К.А. Посохова та ін., 2002). З іншого боку відомо, що існуючі методи лікування отруєнь чадним газом, серед яких провідну роль відіграє оксигенотерапія, не здатні попередити віддалені наслідки його негативного впливу на організм людини (R. Myers 1995; S.Thom, 2003).

Тому актуальним завданням є встановлення ролі системи оксиду азоту у патогенезі ураження внутрішніх органів при хронічному отруєнні чадним газом та хронічній гіпоксії замкненого простору (S.Thom 1999; К.Г. Гуревич, Н.Л. Шимановский, 2000), що відкриває перспективи для пошуку нових засобів експериментальної фармакокорекції гіпоксичних станів серед модуляторів синтезу оксиду азоту.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми кафедр фармакології 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” (№ держреєстрації 0104U004519), у виконанні якої автором проведені дослідження вільнорадикального та енергозабезпечувального окислення у печінці, мозку, крові щурів при гіпоксії замкненого простору і хронічній інтоксикації монооксидом вуглецю та в процесі їх експериментальної корекції за допомогою попередників (L-аргініну, глутаргіну) та блокаторів (N-нітро-L-аргініну, аміногуанідину, фенітоїну) синтезу оксиду азоту.

**Мета дослідження.** З'ясувати роль системи оксиду азоту у патогенезі хронічної гемічної гіпоксії, викликаній монооксидом вуглецю, і хронічної гіпоксії замкненого простору та обґрунтувати доцільність застосування попередників синтезу оксиду азоту для експериментальної корекції порушень, що виникають.

#### **Завдання дослідження.**

1. Встановити патогенетичні ланки ураження печінки та мозку щурів при хронічній гемічній гіпоксії, викликаній монооксидом вуглецю.

2. З'ясувати зміни активності процесів перекисного окислення ліпідів, стану антиоксидантної системи, функціональної активності мітохондрій у печінці та мозку щурів, що виникають при хронічній гіпоксії замкненого простору.

3. Дослідити вплив L-аргініну та аргініновмісного препарату глутаргін на процеси ліпопероксидації, активність антиоксидантної та енергозабезпечувальної систем у печінці і мозку щурів при гемічній гіпоксії та гіпоксії замкненого простору.

4. Дати оцінку особливостям дії неселективних блокаторів NO-синтази N-нітро-L-аргініну і фенітоїну, та відносно селективного інгібітора індукцибельної NO-синтази аміногуанідину на

метаболичні процеси у внутрішніх органах щурів при хронічній гіпоксії, спричиненій чадним газом, та хронічній гіпоксії замкнутого простору.

5. Встановити порівняльну фармакотерапевтичну активність глутаргіну та „еталонного” антигіпоксанта бемітилу при хронічній гіпоксії, спричиненій монооксидом вуглецю.

6. З'ясувати ефективність глутаргіну як засобу для експериментальної фармакокорекції пошкоджень внутрішніх органів при хронічній гіпоксії, викликаній монооксидом вуглецю.

*Об'єкт дослідження.* Хронічна гемічна гіпоксія, викликана монооксидом вуглецю, та хронічна гіпоксія замкнутого простору.

*Предмет дослідження.* Особливості патогенетичних проявів ураження печінки та головного мозку при хронічній гемічній гіпоксії, спричиненій чадним газом, і хронічній гіпоксії замкнутого простору та при експериментальній фармакокорекції порушень, що виникають, модуляторами синтезу оксиду азоту.

*Методи дослідження.* При виконанні дисертаційної роботи були використані: патофізіологічні та фармакологічні методи – для моделювання гіпоксичних станів та їх експериментальної фармакокорекції; біохімічні – для вивчення стану системи прооксидантно-антиоксиданти, окислювальних процесів мітохондрій досліджуваних органах; методи математичної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Отримано нові дані і поглиблено існуючі уявлення про патогенетичні ланки ураження печінки та мозку при хронічній гемічній гіпоксії, спричиненій монооксидом вуглецю, та хронічній гіпоксії замкнутого простору. Вперше встановлено, що активація переокислення мембранних ліпідів, зменшення активності антиоксидантної системи та енергозабезпечувальних процесів мітохондрій при цих видах гіпоксії відбуваються на тлі зменшення вмісту у внутрішніх органах тварин нітрит-аніону – стабільного метаболіту оксиду азоту. Вперше доведено, що попередники синтезу оксиду азоту L-аргінін та аргініновмісний препарат глутаргін при хронічній гемічній гіпоксії, спричиненій монооксидом вуглецю, та хронічній гіпоксії замкнутого простору сприяють відновленню показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, покращанню функціонального стану мітохондрій у печінці та мозку експериментальних тварин, що супроводжується зростанням синтезу оксиду азоту. Встановлено факт негативного впливу інгібіторів NO-синтази селективної (аміногуанідину) та, більшою мірою, неселективної дії (N-нітро-L-аргініну) на стан печінки та мозку при хронічній гемічній гіпоксії, спричиненій монооксидом вуглецю, та хронічній гіпоксії замкнутого простору, що поєднується з подальшим гальмуванням процесів синтезу оксиду азоту. На основі вивчення порівняльної ефективності глутаргіну та бемітилу при хронічній інтоксикації чадним газом доведено, що глутаргін проявляє більшу активність щодо відновлення толерантності тварин до

фізичного навантаження, показників перекисного окислення ліпідів, резервів антиоксидантної системи, тоді як у бемітилу переважає позитивний вплив на функціональний стан мітохондрій у печінці та мозку експериментальних тварин.

**Практичне значення одержаних результатів.** Встановлення особливостей ураження печінки та мозку при хронічній гемічній гіпоксії, спричиненій монооксидом вуглецю, і хронічній гіпоксії замкненого простору та при застосуванні речовин, що стимулюють або пригнічують синтез оксиду азоту, розширює наші уявлення про патогенез цих видів гіпоксії, зокрема про роль системи оксиду азоту у розладах, що виникають. Встановлення лікувально-профілактичної активності попередників синтезу оксиду азоту, зокрема L-аргініну та глутаргіну, при хронічних гемічній гіпоксії та гіпоксії замкненого простору дозволить здійснювати цілеспрямований пошук ефективних засобів для експериментальної фармакокорекції порушень, які виникають у внутрішніх органах при вказаних гіпоксичних станах, та ставити питання про розширення показань до застосування аргініновмісних препаратів.

Основні результати досліджень, які відображають особливості патогенезу хронічної гіпоксії, викликаной монооксидом вуглецю, та гіпоксії замкненого простору, роль системи оксиду азоту в ураженнях печінки та мозку, які розвиваються при цьому, та ефективність аргініновмісних сполук щодо їх експериментальної корекції, впроваджено у навчальний процес кафедр патологічної фізіології Івано-Франківської державної медичної академії, Буковинської державної медичної академії, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Луганського державного медичного університету, Української медичної стоматологічної академії, кафедри загальної і клінічної патофізіології Одеського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** В процесі одержання наукових результатів, викладених у дисертації, всі етапи дослідження автор проробив самостійно. Облік, аналіз первинного результату, статистична обробка результатів, розробка основних положень, оформлення роботи виконані дисертантом. Формулювання мети, завдань і інтерпретацію результатів здійснено разом з науковим керівником. Дослідження проведено 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. Спільно із групою співавторів розроблено пристрій для інгаляційного затруєння тварин монооксидом вуглецю (деклараційний патент України на винахід № 55682 А від 15.04. 2003). Дисертантом особисто відпрацьовано методику хронічного інгаляційного затруєння тварин монооксидом вуглецю.

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень, отримані у процесі виконання дисертаційної роботи, оприлюднені на VII з'їзді ВУЛТ (Тернопіль, 2003); на VIII ювілейному з'їзді ВУЛТ, присвяченому 150-річчю організації (Івано-Франківськ, 2005); на X конгресі СФУЛТ (Чернівці, 2004); на VIII, IX міжнародних медичних конгресах студентів і молодих учених (Тернопіль 2004, 2005); на 78-й підсумковій науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (Чернівці, 2004); на науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2004); на IV Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології (Вінниця, 2004); на XLVII підсумковій науково-практичній конференції, присвяченій 150-річчю з дня народження академіка І.Я. Горбачевського „Здобутки клінічної і експериментальної медицини” (Тернопіль, 2004); на науково-практичній конференції з міжнародною участю „Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок” (Тернопіль, 2004); на III міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (Ужгород, 2005).

**Публікації.** Результати досліджень, що викладені у дисертації, знайшли відображення у 20 наукових працях, з них: 5 статей у фахових наукових журналах, 14 – у матеріалах і тезах конференцій, з'їздів, конгресів та 1 деклараційний патент на винахід.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 164 сторінках і складається зі вступу, 6 розділів, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного використання отриманих результатів, списку використаних літературних джерел (всього 242 найменування), 6 додатків. Робота проілюстрована 34 таблицями та 21 рисунком. Список використаних джерел, таблиці та додатки викладено на 38 сторінках.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проведено на 264 білих щурах-самцях лінії Wistar з масою тіла 120-150 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Робота виконувалася згідно з правилами європейської конвенції про гуманне відношення до лабораторних тварин (European convention the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes – Consil of Europe. Strasbourg – 1986) та „Загальних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2000). Комісією з питань біоетики Тернопільського державного медичного університету (протокол № 8 від 05.10.2005р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Хронічну гіпоксію замкненого простору (ГЗП) спричиняли утриманням тварин у замкненому просторі по 15 хв щоденно, упродовж 7 та 14 днів. Хронічну гемічну гіпоксію (СОГ) викликали за допомогою пристрою власної конструкції для інгаляційного затруєння тварин монооксидом вуглецю (СО), утримуючи тварин у замкненому просторі при концентрації СО 9000 мг/м<sup>3</sup> та експозиції 15 хв щоденно, упродовж 7 та 14 днів (Л.А. Тиунов, В.В. Кустов, 1980).

Експериментальну корекцію обох гіпоксичних станів проводили за допомогою таких речовин: попередник синтезу оксиду азоту (NO) L-аргініну гідрохлорид (“Sigma”, США) – по 25 мг/кг внутрішньоочеревинно (В.Ф. Сагач, 1999); неселективний блокатор NO-синтази – N-нітро-L-аргінін (“Oldrich. Chem. Co.”, Англія) – по 10 мг/кг внутрішньоочеревинно (Б.В. Смирин, 2000); відносно селективний блокатор NO-синтази аміногуанідин (ООО „Химлабораторреактив”, Київ) – по 10 мг/кг внутрішньоочеревинно (Isobe M. et al., 1999); глутаргін (L-аргініну- L-глутамат) (Фармацевтична компанія “Здоров’я”, м. Харків) – по 45 мг/кг маси в еквімолярній дозі у перерахунку на L-аргінін, внутрішньоочеревинно та по 1,0 г/кг маси внутрішньошлунково (Ю.В. Меркулова, Л.А. Чайка, 2003); глутамінова кислота (Фармацевтична компанія “Здоров’я”, м. Харків) – по 20 мг/кг маси в еквімолярній дозі у перерахунку на глутаргін, внутрішньоочеревинно; фенітоїн (Київський вітамінний завод) – по 30 мг/кг внутрішньошлунково (А.Г. Коноплянников и др., 1999); “еталонний” антигіпоксанти – бемітил (Київський вітамінний завод) – в дозі 0,6 г/кг внутрішньошлунково (Л.И. Бугаева и др., 2000). Всі речовини вводили один раз на добу, за 30 хв до моделювання гіпоксії, упродовж 7 та 14 днів.

Виведення тварин з досліду проводили під тіопенталовим наркозом на 8-й та 15-й дні експерименту, через 24 години після останнього епізоду затруєння.

Для дослідження використовували гомогенати печінки, мозку, сироватку крові, гепаринізовану кров.

Процеси вільнорадикального окислення 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. Королук і співавт., 1988), кількістю відновленого глутатіону (G-SH) (G.L. Ellman, 1959). Про стан енергозабезпечувальних процесів мітохондрій робили висновок за активністю сукцинатдегідрогенази (СДГ) (Н.Д. Ещенко, Г.Г. Вольский, 1982) та цитохромоксидази (ЦХО) (Р.С. Кривченкова, 1977). Вміст NO<sub>2</sub><sup>-</sup> (стабільного метаболіту NO) визначали за методом Гріса (Е.А. Орлова, 2002), кількість сечовини у крові – за реакцією з діацетилмонооксидом (В.Г. Колб, В.С. Камышников, 1976) рівень карбоксигемоглобіну (HbCO) за методом Л.П. Букіної та Л.І. Ушакової



(1979), толерантність тварин до фізичного навантаження встановлювали у тесті з плаванням (С.И. Гончаров, С.А. Кузьменко, 1991).

Всі числові результати піддавали статистичній обробці з використанням середньої арифметичної ( $M$ ), похибки середньої арифметичної ( $m$ ), критерію Ст'юдента ( $t$ ). Для розрахунків використовували комп'ютерну програму Excel.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

**Стан прооксидантно-антиоксидантної системи і активність мітохондріальних ферментів у печінці та мозку щурів при хронічній гіпоксії замкнутого простору та хронічній інтоксикації монооксидом вуглецю.** Встановлено, що при ГЗП і при СОГ відбувається активація вільнорадикальних процесів у внутрішніх органах тварин. Так, при СОГ у печінці зростає вміст ГПЛ на 15 і 19 % , у мозку на 9 і 14 %, кількість ТБП у печінці збільшується на 17 і 22 %, у мозку на 12 і 18 % відповідно до термінів дослідження у порівнянні з щурами з ГЗП. У тварин з ГЗП інтенсивність процесів ліпопероксидації також наростає у порівнянні з інтактними тваринами.

Водночас, ефективність пошкоджувальної дії вільнорадикальних продуктів залежить не лише від інтенсивності їх утворення, але й від потужності антиоксидантної системи (АОС) (Ю.В. Данилович, 2001). Результати наших досліджень доводять, що відбувається зменшення активності АОС.

Так, при ГЗП активність СОД зменшується у гомогенатах печінки на 13 і 19 %, у гомогенатах мозку на 16 та 20 % відповідно на 8-й і 15-й дні дослідження; функціональна здатність КАТ знижується у печінці на 9 і 13 %, у мозку на 10 і 17 % відповідно. При СОГ відбувається подальше пригнічення АОС – активність СОД зменшується у печінці на 13 і 14%, у мозку на 16 та 17 %, КАТ – на 12 і 11% у печінці та на 13 і 21 % у мозку відповідно до термінів експерименту. Як відомо, активація вільнорадикального окислення неминуче призводить до підвищення проникності мембран, дезорганізації біоенергетичних процесів у клітинах, що, у свою чергу, негативно позначається на інтенсивності енергозалежних процесів клітинного обміну (Л.Д. Лукьянова, 1997, 2003; Ю.В. Данилович, 2001). Як видно з результатів, представлених у таблиці 1, при обох видах гіпоксії відбуваються зміни електронотранспортної функції дихального ланцюга мітохондрій, про що свідчить зниження активності СДГ при СОГ у печінці на 11 і 14 %, у мозку на 12 і 10 %, а при ГЗП у печінці на 8 і 12 %, у мозку на 17 і 25 % відповідно на 8-й і 15-й дні дослідження.

При зростанні тривалості та важкості гіпоксичного впливу відбувається послідовне гальмування транспорту електронів, починаючи від специфічного флавопротеїну СДГ до цитохромів b-c і до ЦХО, яка інактивується останньою (Л.Д. Лукьянова, 1997). Результати наших

досліджень показують пригнічення активності ЦХО при обох типах гіпоксії. Посилення дефіциту кисню при хронічній СОГ може бути спричинене як зниженням активності ЦХО, так і пригніченням перенесення електронів на ділянці цитохромів b-c та зменшенням або припиненням їх надходження від субстратної ланки дихального ланцюга (Л.Д. Лукьянова, 2003). Не виключене також безпосереднє інгібування СО гемвмісного ферменту цитохромоксидази (Н. Suzuki et al., 1995; В.Ю. Николенко, 1998)

Таблиця 1.

Активність мітохондріальних ферментів у печінці, мозку щурів при ГЗП та СОГ (M±m)

Показник	Орган	Інтактні n = 6	Група тварин			
			ГЗП		СОГ	
			7 днів n = 6	14 днів n = 6	7 днів n = 6	14 днів n = 6
			ЦХО, ммоль/ хв·кг	П	8,83±0,10	7,17±0,05 p <sub>1</sub> <0,05
	М	10,31±0,12	9,18±0,04 p <sub>1</sub> <0,001	8,78±0,05 p <sub>1</sub> <0,001	7,87±0,06 p <sub>2</sub> <0,001	7,09±0,04 p <sub>2</sub> <0,001
СДГ, ммоль/ хв·кг	П	5,38±0,07	4,93±0,07 p <sub>1</sub> <0,05	4,71±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	4,41±0,06 p <sub>2</sub> <0,05	4,06±0,04 p <sub>2</sub> <0,01
	М	4,15±0,17	3,44±0,12 p <sub>1</sub> <0,05	3,12±0,07 p <sub>1</sub> <0,05	3,04±0,10 p <sub>2</sub> <0,05	2,81±0,09 p <sub>2</sub> <0,05

Примітки: 1. p<sub>1</sub> – різниця достовірна відносно інтактних тварин;2. p<sub>2</sub> – різниця достовірна відносно тварин з ГЗП.

Основною ознакою інтоксикації монооксидом вуглецю є наявність карбоксигемоглобіну в крові. Нами встановлено, що у крові тварин з СОГ через 7 днів затруєння він становить 15 %, а через 14 днів інтоксикації – 18 %. У крові тварин з ГЗП карбоксигемоглобіну не виявили.

Об'єктивним, хоча й опосередкованим, показником інтенсивності синтезу NO в організмі може бути вміст його стабільного метаболіту NO<sub>2</sub><sup>-</sup> (Е.А. Орлова, 2002). Отримані нами результати показують, що при ГЗП та СОГ прослідковується тенденція до зниження рівня NO<sub>2</sub><sup>-</sup> у сироватці крові в перший термін дослідження та його достовірне зменшення у другому терміні експерименту. Вміст NO<sub>2</sub><sup>-</sup> у печінці при ГЗП зменшується на 13 і 19 %, при СОГ на 17 та 25 %, у мозку при ГЗП – на 16 і 22 %, при СОГ – на 15 та 23 % відповідно до термінів дослідження.

Зменшення вмісту NO пов'язане не лише з пригніченням його синтезу в умовах недостатності кисню, але і з посиленням процесів інактивації при збільшенні інтенсивності вільнорадикальних реакцій при гіпоксичних станах (Е.Б. Манухина, И.Ю. Мальшев, 2000; Б.В. Смирин и др., 2000).

**Вплив блокаторів синтезу оксиду азоту на перебіг хронічної гіпоксії замкнутого простору та хронічної гемічної гіпоксії, спричиненої монооксидом вуглецю.** При дослідженні впливу N-нітро-L-аргініну (NNLA), аміногуанідину (АГ), і фенітоїну (Ф) на перебіг хронічної ГЗП та СОГ нами встановлено подальше зростання активності вільнорадикальних процесів у гомогенатах печінки та мозку тварин в обидва терміни дослідження. Так, при застосуванні NNLA збільшується кількість ГПЛ при ГЗП у печінці на 11 і 15 %, у мозку на 9 і 12 %. При СОГ вміст ГПЛ зростає у печінці на 13 і 18 %, у мозку – на 11 та 13 %. Одночасно підвищується рівень ТБП: при ГЗП у печінці на 14 і 19 %, у мозку на 12 і 14 %, при СОГ у печінці на 13 та 18 %, у мозку на 16 і 15 %. АГ викликає подібні зміни: збільшується вміст ГПЛ при ГЗП у печінці на 9 та 12 %, у мозку на 12 і 18 % відповідно до термінів експерименту. Кількість ТБП підвищується при ГЗП у печінці на 11 і 15 %, у мозку на 8 і 10 %. При СОГ цей показник зростає у печінці на 10 і 14 %, а у мозку на 11 та 13 %. Введення Ф також призводить до зростання вмісту ГПЛ та ТБП у печінці та мозку піддослідних тварин в обидва терміни дослідження. Нами також встановлено, що при хронічній ГЗП та СОГ під впливом блокаторів синтезу оксиду азоту спостерігається пригнічення активності антиоксидантної системи. У тварин з СОГ на тлі введення NNLA відмічено зменшення активності СОД у печінці на 12 і 14 %, у мозку на 19 і 20 %, активність КАТ знижується у печінці на 10 і 15 %, у мозку на 14 та 17 %. При ГЗП активність ферментів АОС продовжує зменшуватись, порівняно з показниками інтактних тварин, з одночасним зниженням кількості відновленого глутатіону. При застосуванні Ф та селективного блокатора NO-синтази АГ у внутрішніх органах тварин також пригнічується АОС при обох типах гіпоксичного ураження.

Встановлено, що під впливом блокаторів синтезу NO відбувається зростання активності СДГ у печінці та мозку як при ГЗП так і при СОГ. Зокрема на тлі застосування АГ активність цього ферменту збільшується при ГЗП у печінці на 8 та 11 %, у мозку на 9 та 12 %, при СОГ у печінці на 11 і 15 %, у мозку на 15 і 19 %. Зростання активності СДГ за умов введення блокаторів NOS може відбуватись за рахунок порушення надходження субстратів у дихальний ланцюг, що коригується зростанням активності мітохондріальної СДГ (Н.М. Кургалюк, 2001, Л.Д. Лук'янова, 2003). Як свідчать результати наших досліджень, під впливом інгібіторів NOS одночасно зменшується активність ферменту тканинного дихання ЦХО у внутрішніх органах тварин. При застосуванні NNLA її активність пригнічується при ГЗП у печінці на 17 і 21 %, у мозку на 8 і 11 %, при СОГ – у печінці на 19 і 25 %, у мозку на 11 та 16 %. Введення АГ та Ф також супроводжується зниженням активності ЦХО. Ймовірно, ці зміни пов'язані 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 синтезу NO (В.П. Реутов, 2002).

Під впливом блокаторів NO-синтази у печінці, мозку та крові тварин достовірно знижується вміст  $\text{NO}_2^-$  в обидва терміни дослідження. Так, застосування NNLA спричиняє зменшення його кількості при ГЗП у печінці на 20 та 28 %, у мозку на 15 і 22 %, при СОГ – у печінці на 25 та 29 %, у мозку на 12 і 14 % (рис. 1).

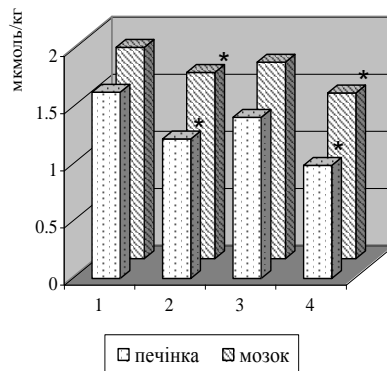


Рис. 1. Вміст  $\text{NO}_2^-$  у печінці та мозку щурів з СОГ та введенні NNLA.

1. СОГ 7 днів 2. СОГ 7 днів + NNLA 3. СОГ 14 днів 4. СОГ 14 днів + NNLA.

На тлі введення АГ та  $\Phi$  у внутрішніх органах та сироватці крові також пригнічується синтез NO при обох видах гіпоксії, що може супроводжуватись зниженням його захисних ефектів (Б.В. Смирин и др., 2000). Разом з тим, на думку А.Г. Коноплянникова і співавт. (1999),  $\Phi$  знижує вміст NO у внутрішніх органах, зокрема у мозку, не за рахунок зменшення активності NO-синтази, а внаслідок збільшення елімінації NO з тканин, що, ймовірно відбувається у зв'язку з гальмівним впливом  $\Phi$  на кальцієві потоки через клітинну мембрану.

Під впливом LNNA,  $\Phi$ , та АГ рівень карбоксигемоглобіну крові піддослідних тварин не змінюється.

**Вплив попередників синтезу оксиду азоту на стан печінки та мозку щурів при хронічній гіпоксії замкнутого простору та при хронічній гемічній гіпоксії, викликаній монооксидом вуглецю.** Встановлено, що під впливом L-аргініну (LA) та глутаргіну (ГТГ) відбувається зменшення інтенсивності вільнорадикальних процесів у внутрішніх органах в обидва терміни дослідження. Так, при застосуванні LA у тварин з ГЗП вміст ГПЛ вірогідно знижується у печінці на 10 і 13 %, у мозку на 8 та 9 %, при СОГ – на 12 та 16 % у печінці та на 8 і 13 % у мозку відповідно на 8-й та 15-й дні експерименту. Рівень ТБП під впливом LA при ГЗП у печінці

знижується на 12 і 14 %, у мозку 11 та 14 %; при СОГ у печінці – на 14 і 16 %, у мозку на 10 та 15 % відповідно. Антиоксидантна дія LA в умовах гіпоксії може бути обумовлена стабілізуючим впливом речовини на структуру та властивості клітинних мембран та активацією ферментів АОС, що призводить до нормалізації ПОЛ (Л.В. Савченкова, 1998). ГТГ також зменшує інтенсивність процесів ПОЛ у внутрішніх органах тварин як при ГЗП, так і при СОГ (рис. 2, 3).

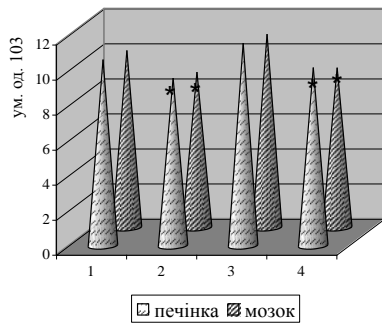


Рис. 2. Вміст ГПЛ у печінці та мозку щурів з СОГ при застосуванні ГТГ.

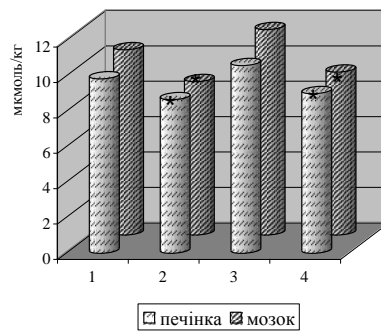


Рис. 3. Вміст ТБП у печінці та мозку щурів з СОГ при застосуванні ГТГ.

1. СОГ 7 днів; 2. СОГ 7 днів + ГТГ; 3. СОГ 14 днів; 4. СОГ 14 днів + ГТГ.

На тлі застосування попередників синтезу оксиду азоту відмічається відновлення активності АОС. Так, введення ГТГ при СОГ сприяє зростанню активності СОД у печінці на 9 і 12 %, у мозку – на 12 і 17 % відповідно до термінів дослідження. При ГЗП активність даного ферменту під впливом ГТГ збільшується у печінці на 12 та 15 %, у мозку на 11 та 14 %. Застосування LA спричиняє аналогічний ефект. Одночасно під впливом ГТГ та LA відмічено відновлення функціональної здатності КАТ та зростання вмісту Г-SH.

Відомо, що на етапі пригнічення основного шляху окислення субстратів дихального ланцюга, як правило, відбувається активація альтернативних метаболічних потоків (Л.Д. Лук'янова, 2003). За даними наших експериментів, LA активує СДГ при ГЗП у печінці на 8 та 11 %, у мозку 15 та 14 %, а при СОГ – на 9 і 14 % у печінці та на 15 і 12 % у мозку. ГТГ також сприяє зростанню активності СДГ. Одночасно збільшується активність ферменту кінцевої ланки тканинного дихання ЦХО у внутрішніх органах тварин при ГЗП та СОГ.

Вказані зміни супроводжуються достовірним зростанням рівня  $\text{NO}_2^-$  у внутрішніх органах на тлі введення LA та ГТГ. Відомо, що підвищена концентрація NO може призводити до його накопичення в клітинах у вигляді відносно стабільного депо, яке за необхідності слугує додатковим ендogenous джерелом NO та виконує пряму захисну дію (Б.В. Смирин, 2000). Депо можна сформувати введенням донора синтезу NO, наприклад L-аргініну. Механізм захисної дії депо NO може бути пов'язаний або з пригніченням активності NO-синтази за принципом негативного зворотного зв'язку або з видаленням надлишку активного оксиду азоту. Ймовірно, такий захисний механізм запобігає гіперпродукції NO та пов'язаним з нею порушенням. Адже на відміну від гіперпродукції цієї молекули, яка сприяє розвитку клітинних ушкоджень і активації ПОЛ, а незначне збільшення її рівня, навпаки, сприяє зниженню вмісту активних форм кисню і обумовлює здатність мітохондрій до економнішого його використання (Н.М. Кургалюк та ін., 2003).

При дослідженні впливу попередників синтезу оксиду азоту на вміст карбоксигемоглобіну в крові суттєвих змін не виявлено.

Здійснене нами дослідження ефективності ГТГ, LA та кислоти глутамінової при ГЗП та СОГ дозволяє стверджувати, що позитивна дія ГТГ насамперед обумовлена наявністю в його складі LA, оскільки ефективність кислоти глутамінової при цій патології є суттєво нижчою.

При порівняльному вивченні властивостей ГТГ та антигіпоксанта бемітилу при СОГ встановлено, що перший проявляє більшу активність щодо відновлення показників системи прооксиданти-антиоксиданти, у другого переважає позитивний вплив на функціональний стан мітохондрій у печінці та мозку експериментальних тварин.

У процесі визначення толерантності тварин до фізичного навантаження встановлено, що при СОГ середній час тривалості плавання щурів зменшується на 17 %, у порівнянні з тваринами з ГЗП. На тлі застосування глутаргіну цей показник зростає на 68 %, а при введенні бемітилу на 52 %, порівняно з групою тварин з СОГ. Причому різниця між цим показником у групах щурів, яким вводили глутаргін та бемітил, є достовірною ( $p < 0,01$ ).

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у встановленні патогенетичних проявів ураження печінки та мозку при хронічній гемічній гіпоксії, спричиненій монооксидом вуглецю, і хронічній гіпоксії замкненого простору та доведенні ефективності їх експериментальної фармакокорекції попередниками синтезу оксиду азоту.

В результаті вирішення наукового завдання зроблено такі висновки:

1. При хронічній гемічній гіпоксії, спричиненій повторними інгаляціями монооксиду вуглецю через 7 і 14 днів експерименту у внутрішніх органах тварин активуються процеси ліпопероксидації – вміст ГПЛ зростає у мозку на 9 та 14 %, у печінці на 15 та 19 %, а ТБК-активних продуктів у мозку на 12 та 18 %, у печінці на 17 та 22 %, пригнічується функціональна здатність антиоксидантної системи (знижується активність супероксиддисмутази, каталази та кількість відновленого глутатіону), зменшується активність ферментів дихального ланцюга мітохондрій (сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази), та характеризується утворенням карбоксигемоглобіну (15 % на 8-й день, та 18 % на 15-й день). Вищевказані зміни відбуваються на тлі пригнічення синтезу оксиду азоту у мозку на 15 та 23 %, у печінці на 17 та 25 %.

2. Хронічна гіпоксія замкненого простору, характеризується інтенсифікацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, зниженням активності антиоксидантної системи та електронотранспортного ланцюга мітохондрій у печінці і мозку експериментальних тварин, зменшенням вмісту нітрит-аніону у мозку на 16 та 22 %, у печінці на 13 та 19 %.

3. Попередники синтезу оксиду азоту L-аргінін та глутаргін при хронічній гемічній гіпоксії та хронічній гіпоксії замкненого простору сприяють зменшенню рівня процесів вільнорадикального окиснення, зростанню активності антиоксидантної та енергозабезпечувальної систем у клітинах печінки та мозку експериментальних тварин, активації процесів синтезу оксиду азоту, що супроводжується збільшенням вмісту його стабільного метаболіту – нітрит-аніону у мозку на 17 та 22 %, у печінці на 25 та 29 % на тлі введення L-аргініну, але не впливають на рівень карбоксигемоглобіну при гемічній гіпоксії.

4. Неселективні блокатори NO-синтетази N-нітро-L-аргінін та фенітоїн, та відносно селективний блокатор індукцибельної NO-синтетази аміногуанідин при хронічній гіпоксії замкненого простору та хронічній гемічній гіпоксії, викликаній чадним газом, призводять до погіршення перебігу гіпоксичного ураження, що проявляється наростанням вмісту продуктів ліпопероксидації, подальшим пригніченням активності антиоксидантної системи, зменшенням активності ферментів дихального ланцюга мітохондрій у печінці та мозку експериментальних тварин і супроводжується подальшим гальмуванням синтезу оксиду азоту. Інтенсивність негативних змін більша на тлі введення N-нітро-L-аргініну. Вплив інгібіторів NO-синтетази на рівень карбоксигемоглобіну при гемічній гіпоксії відсутній.

5. Аргініновмісний препарат глутаргін та антигіпоксикс бемітил при хронічній інтоксикації чадним газом зменшують негативні прояви останньої, зменшуючи процеси вільнорадикального окислення, активуючи антиоксидантну та енергозабезпечувальну системи печінки та мозку експериментальних тварин, викликають зростання толерантності тварин до фізичного навантаження – при застосуванні глутаргін на 68 % та при застосуванні бемітилу на 52 %. За

здатністю знижувати рівень вільнорадикальних процесів, відновлювати активність антиоксидантної системи та збільшувати толерантність тварин до фізичного навантаження переважає глутаргін, за позитивним впливом на функціональний стан мітохондрій – бемітил.

6. Встановлення позитивного впливу попередника синтезу оксиду азоту L-аргініну та аргініновмісного препарату глутаргіну на прояви хронічної гіпоксії замкненого простору і хронічної гемічної гіпоксії, спричиненої чадним газом, є патогенетичним обґрунтуванням для пошуку нових ефективних засобів для експериментальної фармакокорекції даних патологічних станів за допомогою речовин, які стимулюють утворення ендogenous оксиду азоту.

### **РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

1. Отримані дані щодо особливостей ураження печінки та мозку при хронічній гемічній гіпоксії, спричиненій чадним газом, та хронічній гіпоксії замкненого простору розширюють наші уявлення про патогенез цих видів гіпоксії, зокрема про роль системи оксиду азоту у розладах, що виникають.

2. Встановлення лікувально-профілактичної активності попередників синтезу оксиду азоту, зокрема L-аргініну та глутаргіну, при хронічних гемічній гіпоксії та гіпоксії замкненого простору дозволить здійснювати цілеспрямований пошук ефективних засобів для експериментальної фармакокорекції функціонально-метаболічних порушень при вказаних гіпоксичних станах та ставити питання про розширення показань до застосування аргініновмісних препаратів.

3. Отримані результати доцільно використовувати у навчальному процесі кафедр патологічної фізіології, фармакології, загальної гігієни з основами екології ВМНЗ України.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Посохова К. А., Гриців О. В., Олещук О. М. Вплив L-аргініну на прояви гіпоксичної гіпоксії та гемічної гіпоксії, спричиненої чадним газом // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 1. – С. 95-96.

2. Посохова К. А., Гриців О. В., Кліщ І. М. Вплив L-аргініну, N-нітро-L-аргініну та аміногуанідину на метаболічні процеси у мозку при хронічній гемічній гіпоксії, спричиненій чадним газом // Медична хімія. – 2004. – № 4. – С. 33-37.



3. Гриців О.В. Вплив глутаргіну та бемітилу на прояви хронічної гемічної гіпоксії, спричиненої дією монооксиду вуглецю // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2005. – №1 (29). – С. 75-80.
4. Експериментальне дослідження гепатопротекторних властивостей глутаргіну при патологічних станах різного генезу / К.А. Посохова, О.М. Олещук, В.В. Ніколаєва, О.В. Гриців, І.М. Кліщ, О.О. Казанська, Л.Й. Плосканич, Т.А. Лебєдева // Медицина сьогодні і завтра. – 2005. – № 1. – С. 15-20.
5. Посохова К.А., Гриців О.В. Вплив L-аргініну та глутаргіну на прояви гіпоксичної гіпоксії та гемічної гіпоксії, спричиненої чадним газом // Ліки. – 2005. – № 1-2. – С. 27-31.
6. Деклараційний патент 55682 А. Україна, МПК G09B23/28. Пристрій для інгаляційного затруєння тварин монооксидом вуглецю / К.А. Посохова, В.В. Буковська, О.В. Гриців, В.В. Дем'яненко. – № 2002043461; Заявлено 25.04.2002; Опубліковано 15.04.2003, Бюл. № 4. – 2 с.
7. Гриців О. Вплив N-нітро-L-аргініну та дифеніну на метаболічні процеси у мозку при хронічній гіпоксичній гіпоксії // Матеріали IV Української науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології. – Вінниця, 2004. – ч., II, С. 43.
8. Гриців О.В. Вплив N-нітро-L-аргініну на процеси ліпопероксидації, активність антиоксидантної системи та ферменти мітохондрій при хронічній гіпоксичній гіпоксії // Матеріали наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю. – Вінниця, 2004. – С. 305.
9. Гриців О.В. Ефективність глутаргіну при гемічній гіпоксії, спричиненій монооксидом вуглецю // Хист / Матеріали 78 підсумкової наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю. – Чернівці, 2004. – Вип.5. – С. 75.
10. Гриців О.В. Вплив глутаргіну на прояви оксидативного стресу при хронічній гіпоксичній гіпоксії // Матеріали VIII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених з міжнародною участю. – Тернопіль, 2004. – С. 135.
11. Гриців О. Вплив фенітоїну на стан печінки при хронічній гемічній гіпоксії, викликаній інгаляціями монооксиду вуглецю // Матеріали IX міжнародного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль, 2005. – С. 182.
12. Гриців О. Особливості впливу блокаторів синтезу оксиду азоту на стан печінки при хронічній гіпоксії замкненого простору // Матеріали III міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. – Ужгород, 2005. – С. 79-80.
13. Гриців О.В. Кислота глутамінова позитивно впливає на стан головного мозку при хронічній гіпоксії замкненого простору // Матеріали ювілейного УІІ з'їзду ВУЛТ. – Івано-Франківськ, 2005. – С.334.

14. Гриців О., Казмірук Ю. Вплив аміногуанідину на прояви гіпоксичної гіпоксії та гемічної гіпоксії, спричиненої монооксидом вуглецю // Матеріали VIII міжнародного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 136.

15. Посохова К.А., Гриців О.В. Вплив фенітоїну на метаболічні процеси у мозку при хронічній інтоксикації монооксидом вуглецю // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю „Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок.” – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 404.

16. Ефективність глутаргіну при патологічних станах різного генезу / К. А. Посохова, О. М. Олещук, В.В. Буковська, О. В. Гриців, Т.А. Лебедева, О.О. Казанська, Л.Й. Плосканич // Матеріали X конгресу СФУЛТ. – Чернівці, 2004. – С. 516.

17. Гриців О., Олещук О. Корекція метаболічних порушень у печінці, які виникають при хронічній інтоксикації монооксидом вуглецю // Матеріали XLVII підсумкової науково-практичної конференції „Здобутки клінічної і експериментальної медицини”. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 124.

18. Лікувально-профілактична ефективність L-аргініну при гіпоксії різного типу / К.А. Посохова, О.В. Гриців, І.М. Кліщ, В.В. Буковська, О.М. Олещук // Українські медичні вісті. Матеріали VII з'їзду всеукраїнського лікарського товариства. – Тернопіль, 2003. – Т. 5. – С. 215.

19. Гриців О., Швидків О. Лікувально-профілактичний вплив глутамінової кислоти на метаболічні процеси в мозку при гемічній гіпоксії, спричиненій монооксидом вуглецю // Матеріали VIII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених з міжнародною участю. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 136.

20. Черненко А., Гриців О., Черняшова В. Корекція метаболічних порушень у мозку при хронічній гіпоксії замкненого простору за допомогою прекурсора оксиду азоту L-аргініну // Матеріали IX міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 193.

## АНОТАЦІЯ

**Гриців О.В. Вплив модуляторів синтезу оксиду азоту на прояви гемічної гіпоксії, викликаной монооксидом вуглецю, та хронічної гіпоксії замкненого простору . – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. – Тернопіль, 2006.

Робота присвячена з'ясуванню особливостей ураження печінки та мозку при хронічній гемічній гіпоксії, спричиненій монооксидом вуглецю і хронічній гіпоксії замкнутого простору, та на тлі застосування попередників синтезу оксиду азоту – L-аргініну і глутаргіну та блокаторів – NO-синтаз – N-нітро-L-аргініну, аміногуанідину та фенітоїну.

Встановлено, що при гіпоксії замкнутого простору зростає інтенсивність процесів ліпопероксидації у внутрішніх органах тварин, що супроводжується пригніченням активності антиоксидантної системи, ферментів дихального ланцюга мітохондрій та синтезу оксиду азоту у внутрішніх органах. Хронічна гемічна гіпоксія, спричинена отруєнням чадним газом, характеризується подальшим прогресуванням процесів переокислення мембранних ліпідів, зменшенням активності ферментів антиоксидантної системи та енергозабезпечення мітохондрій у печінці та мозку, що відбувається на тлі зменшення в них вмісту нітрит-аніону. Неселективні блокатори NO-синтаз N-нітро-L-аргінін та фенітоїн, меншою мірою селективний блокатор індукцибельної NO-синтази аміногуанідин сприяють прогресуванню оксидативного стресу та порушенню функціонування мітохондрій при обох типах гіпоксичного ураження, на тлі пригнічення синтезу оксиду азоту.

Застосування прекурсорів оксиду азоту L-аргініну та глутаргіну як при хронічній гіпоксії замкнутого простору, так і при інтоксикації монооксидом вуглецю, супроводжується зменшенням інтенсивності процесів вільнорадикального окислення, підвищенням активності антиоксидантної системи, відновленням активності ферментів електронотранспортного ланцюга мітохондрій, що відбувається на тлі зростання синтезу оксиду азоту.

Ключові слова: гіпоксія, монооксид вуглецю, оксид азоту, L-аргінін, глутаргін, N-нітро-L-аргінін, аміногуанідин, фенітоїн, печінка, мозок.

## АННОТАЦІЯ

**Грыщив О.В. Влияние модуляторов синтеза оксида азота на течение гемической гипоксии, вызванной монооксидом углерода, и хронической гипоксии замкнутого пространства . – Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины. – Тернополь, 2006.

Работа посвящена особенностям патогенеза поражения печени и мозга при хронической гемической гипоксии, вызванной угарным газом, и хронической гипоксии замкнутого пространства, роли системы оксида азота в патогенезе этих видов гипоксии, а также изучению

активности предшественников синтеза оксида азота (L-аргинина и глутаргина) и блокаторов – NO-синтаз: неселективных – N-нитро-L-аргинина и фенитоина и селективного ингибитора индуцибельной NO-синтазы – амингуанидина. Установлено, что при гипоксии замкнутого пространства возрастает интенсивность процессов липопероксидации, о чем свидетельствует увеличение содержания гидроперекисей липидов и ТБК-активных продуктов во внутренних органах животных. Интенсификация свободнорадикального окисления сопровождается угнетением антиоксидантной системы (снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы, уменьшение содержания восстановленного глутатиона) и нарушением функции дыхательной цепи митохондрий (увеличение активности сукцинатдегидрогеназы, снижение активности цитохромоксидазы). Вышеперечисленные изменения сопровождаются угнетением синтеза оксида азота во внутренних органах экспериментальных животных. Хроническая гемическая гипоксия, вызванная отравлением угарным газом, характеризуется дальнейшим прогрессированием оксидативного стресса – возрастает уровень продуктов перекисления мембранных липидов, снижается активность ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы, каталазы), уменьшается количество восстановленного глутатиона, нарушается функционирование энергообеспечивающих процессов в митохондриях (дальнейшее угнетение активности цитохромоксидазы при одновременном активировании сукцинатдегидрогеназы), что происходит на фоне уменьшения содержания нитрит-аниона в печени и мозге.

Блокаторы синтеза оксида азота N-нитро-L-аргинин и амингуанидин вызывают прогрессирование поражения внутренних органов, увеличивая содержание в них продуктов липопероксидации, уменьшая активность антиоксидантной системы, углубляя нарушения функции митохондрий при обоих типах гипоксии. Вышеуказанные изменения сопровождаются угнетением синтеза оксида азота, о чем свидетельствует снижение содержания нитрит-аниона. В то же время, при применении относительно селективного блокатора индуцибельной формы синтазы оксида азота – амингуанидина, качественные изменения однонаправленные, но количественно менее выражены, чем при применении N-нитро-L-аргинина. Отрицательное влияние на состояние внутренних органов животных при хронической гипоксии замкнутого пространства и при хронической гемической гипоксии, вызванной монооксидом углерода, оказывает антиконвульсант, с блокирующим влиянием на NO-синтазу, фенитоин. Введение его при обеих типах гипоксии характеризуется интенсификацией процессов свободнорадикального окисления, угнетением активности антиоксидантной и энергообеспечивающей систем во внутренних органах экспериментальных животных.

Применение донаторов оксида азота L-аргинина и глутаргина как при хронической гипоксии замкнутого пространства так и при интоксикации монооксидом углерода, способствует

уменьшению интенсивности процессов свободнорадикального окисления (во внутренних органах животных снижается содержание гидроперекисей липидов и ТБК-активных продуктов), что сопровождается повышением активности ферментов антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы и каталазы, при одновременном восстановлении функции электронотранспортной цепи митохондрий (возрастание активности цитохромоксидазы). Данные изменения происходят на фоне стимуляции процессов образования оксида азота, о чем свидетельствует увеличение уровня нитрит-аниона (стабильного метаболита NO).

Ключевые слова: гипоксия, монооксид углерода, оксид азота, L-аргинин, глутаргин, N-нитро-L-аргинин, аминогуанидин, фенитоин, печень, мозг.

## ANNOTATION

**Grytsiv O.V. The influence of nitric oxide modulators on the manifestation of haemic hypoxia, caused by carbon monoxide, and chronic hypoxia of closed space. – Manuscript.**

Disertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences of a speciality 14.03.04 – pathological physiology. Ternopil state medical university named by I.Y. Gorbachevsky. – Ternopil, 2006.

The work is devoted to the investigation of demeging of liver and brain during the haemic hypoxia, caused by carbon monoxide and chronic hypoxia of closed space with the injection of nitric oxide donators – L-arginine, glutargine and nitric oxide inhibitors – N-nitro-L-arginine, aminoguanidine and phenitoin.

Chronic hypoxia of closed space characterised by increasing of lipid peroxidation processes in the liver and brain, accompanied with decreasing of nitric-anion level, activities of antioxidant and energy-supplying processes of mitochondrias. The haemic hypoxia, caused by carbon monoxide, characterised by increasing of the quantity of lipid peroxidation products in the liver and brain, accompanied with decreasing of nitric-anion level and depression activities of antioxidant and mitochondrial systems (these effects are more expressive than effects of chronic hypoxia of closed space).

The injection of nonselective NO-synthase inhibitors N-nitro-L-arginine, phenitoin and selective inhibitor aminoguanidine (less than nonselective inhibitors effects) potentiates the hypoxic injury of liver and brain. The further decreasing of nitric-anion level, activation of lipid peroxidation, depression of antioxidant and energy-supplying systems in these groups were determined.

The injection of nitric oxide donators L-arginine and glutargine during haemic hypoxia, caused by carbon monoxide, and chronic hypoxia of closed space is accompanied with decreasing of the quantity of

lipid peroxidation products in the liver and brain, with increasing of nitric-anion level and activities of antioxidant enzymes and energy-supplying processes of mitochondrias.

**Key words:** hypoxia, carbon monoxide, nitric oxide, L-arginine, glutargine, N-nitro-L-arginine, aminoguanidine, phenitoin, liver, brain.