

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ТАЛАШ ВІКТОРІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616–008.9+616.15

**РОЛЬ NO- ТА NF-κB-ЗАЛЕЖНИХ ПРОЦЕСІВ У ПАТОГЕНЕЗІ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2016

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Костенко Віталій Олександрович,
Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»
МОЗ України (м. Полтава),
завідувач кафедри патофізіології.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор
Шевченко Олександр Миколайович,
Харківський національний медичний університет МОЗ України,
професор кафедри патологічної фізіології імені Д.О. Альперна;
- заслужений діяч науки і техніки України, заслужений професор НФаУ,
доктор медичних наук, професор
Березнякова Алла Іллівна,
Національний фармацевтичний університет МОЗ України (м. Харків),
професор кафедри патологічної фізіології.

Захист відбудеться « 27 » квітня 2016 року об 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті за адресою: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

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

Автореферат розісланий « 25 » березня 2016 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

О.М. Плітень

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Метаболічний синдром (МС) – це комплекс гормональних та метаболічних порушень, які збільшують ризик виникнення цукрового діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань. Встановлення певного патогенетичного зв'язку між артеріальною гіпертензією, інсулінорезистентністю (ІР), ожирінням, дисліпідемією та хронічним субклінічним запаленням стало основою для виділення метаболічного синдрому як окремої патології (Братусь В.В. та співав., 2004; Братусь В.В. та співав., 2009; Кайдашев І.П., 2012; De Fronzo R.A., 2010; Reaven G.M., 2005; Simmons R.K. et al., 2010). В останні роки як додаткові компоненти МС нерідко називають розвиток окиснювального стресу та порушення системи гемостазу (Загайко А.Л. та співав., 2007; Идрисова Е.М. и соавт., 2007; Нейфельд И.В. и соавт., 2012).

Однак у останні роки все більше підіймається питання, чи є МС простим «кластером» факторів ризику розвитку цукрового діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань, як це постулюється в останніх міжнародних рекомендаціях, чи в основі його патогенезу дійсно існує спільний компонент? Очевидно, розв'язання цього питання полягає у з'ясуванні молекулярних механізмів, що лежать в основі цих явищ. Як «втрачена ланка», що єднає класичні фактори ризику серцево-судинних захворювань, розглядається ІР і ліпотоксичність (De Fronzo R.A., 2010). Припускається наявність спільних ланок патогенезу МС та неалкогольного стеатогепатиту (Нилова Т.В., 2008), хронічного генералізованого пародонтиту, хронічного сіаладенозу (Афанасьев В.В. и соавт., 2011).

В останні роки висунуто припущення, що загальною ланкою, яка об'єднує всі компоненти МС і призводить до ІР, ліпотоксичності, системної гіперцитокінемії та артеріальної гіпертензії є порушення NF-κB сигналізації. Ядерний фактор NF-κB є потужним транскрипційним фактором, який активує більшість прозапальних і проліферативних механізмів у патогенезі атеросклерозу, збільшує витрачання енергії за допомогою збільшення рівня прозапальних цитокінів, активує продукцію ангіотензинів та інгібує передачу інсулінового сигналу опосередкованого через фосфорилування субстрату інсулінового рецептору (IRS-1) по залишкам серину, що призводить до ІР.

Повідомляється про можливість взаємодії між NF-κB та системою оксиду азоту (NO) (Ляшенко Л.І. та співав., 2014; Napetschnig J., 2013; Pechánová O. et al., 2015; Pechanova O. et al., 2010). Проте дані літератури про взаємостосунки між NF-κB та NO-синтазами (NOS) досить суперечливі. Індукція iNOS в клітинах *in vivo* та *in vitro* залежить від активності фактора NF-κB. Останній опосередковує вивільнення фактора некрозу пухлин-α та інтерлейкіну-1β, які, в свою чергу, є індукторами iNOS. Встановлено, що NO перешкоджає експресії власного гена шляхом зниження експресії NF-κB (Simile M.M. et al., 2005).

Якщо роль ізоформ NO-синтаз у атерогенезі є достатньо з'ясованою (Li H. et al., 2013; Li H. et al., 2014; Napoli C. et al., 2006), то їх участь у патогенезі МС (особливо вплив на NF-κB-залежні процеси) залишається не розкритою. З'ясування цього питання дозволить розширити існуючі засоби попередження, лікування МС та

профілактики його патологічних наслідків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана як самостійний фрагмент планових наукових робіт Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава) (ВДНЗУ «УМСА») «Кисень- та NO-залежні механізми ушкодження внутрішніх органів та їх корекція фізіологічно активними речовинами» (№ держреєстрації №0108U010079) та «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу» (№ держреєстрації №0114U004941). Здобувачка є співвиконавцем тем. Тема дисертації затверджена на засіданні Проблемної комісії МОЗ і НАМН України «Нормальна та патологічна фізіологія» (протокол № 2 від 31.05.2012 р.) та на засіданні Вченої ради стоматологічного факультету ВДНЗУ «УМСА» (протокол № 2 від 26.09.2012 р.).

Мета дослідження. Метою роботи є з'ясування ролі компонентів системи оксиду азоту (різних ізоформ NO-синтази, її субстрату, пероксинітриту) та транскрипційного ядерного фактора κB у механізмах порушення окиснювальних процесів, вуглеводного, ліпідного обмінів і гемокоагуляції в організмі лабораторних тварин за умов відтворення експериментального метаболічного синдрому.

Завдання дослідження:

1. Дослідити стан пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантної системи (АОС), вуглеводного, ліпідного обмінів, показники коагуляційного гемостазу в плазмі крові, а також продукцію супероксидного аніон-радикала (САР) у тканинах аорти за умов 2-місячного утримання білих щурів на вуглеводно-ліпідній дієті.

2. Вивчити вплив селективних інгібіторів нейрональної та індукбельної NO-синтаз на стан пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, вуглеводного, ліпідного обмінів, показники коагуляційного гемостазу в плазмі крові, а також продукцію супероксидного аніон-радикала у тканинах аорти щурів за умов відтворення експериментального метаболічного синдрому.

3. Дослідити вплив екзогенного L-аргініну на стан пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, вуглеводного, ліпідного обмінів, показники коагуляційного гемостазу в плазмі крові, а також продукцію супероксидного аніон-радикала у тканинах аорти щурів за умов відтворення експериментального метаболічного синдрому.

4. З'ясувати вплив скевенджера пероксинітриту L-селенометіоніну на стан пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, вуглеводного, ліпідного обмінів, показники коагуляційного гемостазу в плазмі крові, а також продукцію супероксидного аніон-радикала у тканинах аорти щурів за умов відтворення експериментального метаболічного синдрому.

5. Вивчити вплив інгібіторів активації NF- κB (JSH-23 та метформіну гідрохлориду) на стан пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, вуглеводного, ліпідного обмінів, показники коагуляційного гемостазу в плазмі крові, а також продукцію супероксидного аніон-радикала у тканинах аорти щурів за умов відтворення експериментального метаболічного синдрому.

Об'єкт дослідження: патогенез метаболічного синдрому.

Предмет дослідження: роль NO-синтазних систем і NF-κB-сигналізації у патогенезі метаболічних і гемокоагулологічних порушень за умов експериментального метаболічного синдрому.

Методи дослідження: поставлена мета досягнута шляхом використання експериментальних, біохімічних і коагулологічних методів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше виявлено відмінності у впливі нейрональної та індукбельної ізоформ NO-синтази на вуглеводний і ліпідний метаболізм та систему гемостазу в організмі щурів за умов експериментального МС. Показано, що функціональна активність нейрональної NO-синтази за умов експерименту обмежує в організмі тварин прояви IP, активацію пероксидного окиснення ліпідів, різноспрямовано впливає на показники АОС крові та зменшує ступінь гіперкоагуляційних зрушень за зовнішнім шляхом.

Функціональна активність індукбельної NO-синтази за умов моделювання МС посилює IP, збільшує прояви дисліпопротеїнемії і гіпертриацилгліцеролемії, призводить до активації у крові білих щурів декомпенсованого пероксидного окиснення ліпідів, сприяє розвитку гіперкоагуляційних зрушень, що супроводжуються посиленням зовнішнього шляху згортання крові, його кінцевого етапу – утворення фібрину із фібриногену та порушенням фібринолітичної активності плазми крові.

Дістало подальший розвиток уявлення про метаболічну дію L-аргініну під час відтворення МС, його здатність коригувати дисліпопротеїнемію та ПОЛ. Показано, що введення L-аргініну за умов експерименту обмежує ступінь гіперкоагуляційних зрушень за зовнішнім шляхом та продовжує кінцевий етап гемокоагуляції – утворення фібрину із фібриногену.

Вперше виявлено, що застосування скевенджеру пероксинітриду L-селенометіоніну за умов відтворення МС позитивно впливає на ліпідний метаболізм, обмежує в організмі щурів ступінь гіперкоагуляційних зрушень (за зовнішнім та внутрішнім шляхами гемокоагуляції), продовжує кінцевий етап гемокоагуляції – утворення фібрину із фібриногену та покращує фібринолітичну активність плазми крові.

Дістало подальший розвиток уявлення про ефективність застосування інгібіторів активації NF-κB з різним механізмом дії для корекції порушень окиснювальних процесів, вуглеводного та ліпідного метаболізму за умов відтворення МС. Показано, що JSH-23 і метформіну гідрохлорид за умов експерименту виявляють ангіопротекторну дію, зменшують у клітинах аорти щурів загальний фон продукції САР та його генерацію НАДФН-залежними (мікросомальним та NOS) і НАДН-залежним (мітохондріальним) електронно-транспортними ланцюгами (ЕТЛ). Вперше з'ясовано механізми обмеження процесу гіперкоагуляції при введенні щурам JSH-23 (вплив на зовнішній і внутрішній шляхи згортання крові, механізм утворення фібрину, збільшення фібринолітичної активності плазми) та метформіну гідрохлориду (дія на зовнішній і внутрішній шляхи коагуляційного гемостазу).

Практичне значення одержаних результатів. Одержані результати можуть

використовуватися як експериментальна база для розробки патогенетично обґрунтованих методів попередження та корекції метаболічних і гемокоагуляційних розладів за умов МС із застосуванням інгібіторів індукбельної NO-синтази, скевенджерів пероксинітриду (L-селенометіонін) та інгібіторів активації NF-κB. Вони можуть бути використані для експериментального обґрунтування призначення інгібіторів активації NF-κB як ангіопротекторних засобів, здатних попереджувати вільнорадикальні uszkodження артерій за умов МС. Розроблений спосіб моделювання МС (патент України на корисну модель № 93517).

Результати роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах патофізіології ВДНЗУ «УМСА», Державного вищого навчального закладу України «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського», Запорізького державного медичного університету, Національного фармацевтичного університету, Харківського національного медичного університету, в науково-дослідницьку роботу Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «УМСА».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Здобувачем особисто здійснено патентно-інформаційний пошук, експериментальні дослідження, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки дисертації. Разом із науковим керівником розроблена програма, визначені мета і завдання дослідження, методичні підходи до проведення експерименту на тваринах. У працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок: результати власних експериментальних досліджень, участь в аналізі та узагальненні отриманих даних, підготовлено статті до друку.

Апробація результатів дослідження. Основні наукові положення і результати дисертації доповідалися та обговорювалися на XVIII міжміській конференції молодих учених «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург, 2012), VI конгресі патофізіологів України «Від експериментальних досліджень до клінічної патофізіології» (Місхор, 2012), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2012), IX міжнародній науковій конференції «Актуальні питання теоретичної і прикладної біофізики, фізики та хімії. БФФХ-2013» (Севастополь, 2013), XVII Всеросійській медико-біологічній конференції молодих дослідників (з міжнародною участю) «Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2014), науково-практичній конференції «Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології» (Вінниця, 2014), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2014), XIV читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2015), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми сучасної патоморфології та патофізіології» (Запоріжжя, 2015); на засіданні Апробаційної ради № 1 при ВДНЗУ «УМСА» (15 грудня 2015 р., протокол № 20).

Публікації. Результати дослідження опубліковані в 5 статтях у фахових журналах України, що реферуються міжнародними наукометричними базами даних *РИНЦ*, *Index Copernicus International*, *Google Scholar*, 1 стаття у фаховому журналі за

кордоном (Республіка Білорусь), 10 робіт опубліковано у матеріалах конгресів і конференцій, одержано 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 156 сторінках комп'ютерного набору, містить 34 таблиці та 2 рисунки. Складається зі вступу, огляду літератури, характеристики об'єктів і методів дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 289 джерел – 108 кирилицею та 181 латиницею (обсягом 32 сторінки).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Експерименти виконані на 85 білих щурах, самцях лінії Вістар, масою 180–230 г. При роботі з тваринами дотримувалися вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 18.03.1986 р.). Комісією з питань біоетики ВДНЗУ «УМСА» (протокол № 126 від 12.10.2015 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Проведено 8 серій дослідів: у першій серії необхідні показники вивчали в інтактних тварин (*контрольна серія*); у другій – після моделювання МС; у третій, четвертій і п'ятій серіях – протягом періоду відтворення МС тваринам вводили відповідно селективний інгібітор нейрональної NO-синтази (nNOS) 7-нітроіндазол (7-NI) в дозі 30 мг/кг, селективний інгібітор iNOS – аміногуанідин в дозі 20 мг/кг і субстрат NO-синтазної реакції – L-аргінін в дозі 500 мг/кг; у шостій – протягом відтворення МС тваринам вводили скевенджер пероксинітриду – L-селенометіонін в дозі 3 мг/кг; у сьомій і восьмій – протягом відтворення МС тваринам вводили відповідно інгібітор активації NF-κB – JSH-23 (4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-діамін) в дозі 1 мг/кг та метформіну гідрохлорид в дозі 200 мг/кг. Усі сполуки вводили внутрішньоочеревинно. Метформіну гідрохлорид застосовували через день, інші – 2 рази на тиждень. Евтаназію проводили методом дислокації шийних хребців під ефірним наркозом.

Для відтворення МС гризунам протягом двох місяців призначали 20 % водний розчин фруктози для пиття та «дієту західного типу», що містить такі складові: рафіноване пшеничне борошно – 45 %, сухе знежирене коров'яче молоко – 20 %, крохмаль – 10 %, столовий маргарин (зі складом жирів 82 %) – 20 %, переокиснена соняшникова олія – 4 %, натрію хлорид – 1 %.

Біохімічні методи дослідження. Рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у крові оцінювали за концентрацією ТБК-реактивів до і після 1,5-годинної інкубації у прооксидантному фероаскорбатному буферному розчині (Кайдашев І.П. та співавт., 2003). Стан АОС оцінювали шляхом визначення приросту концентрації ТБК-реактивів за час 1,5-годинної інкубації тканин у прооксидантному фероаскорбатному буферному розчині та за активністю антиоксидантних (АО) ферментів – супероксиддисмутази (СОД) і каталази.

Концентрацію церулоплазміну у сироватці крові досліджували методом, який оснований на окисненні *n*-фенілендіаміну, що відбувається за участю

церулоплазміну (Кайдашев І.П. та співавт., 2003).

Продукцію САР визначали за результатами тесту з нітросинім тетразолієм (Цебржинський О.І., 2002). Оцінювали продукцію супероксиду в гомогенаті тканин аорти з такими індукторами: НАДН (для оцінки продукції САР мітохондріальним ЕТЛ та НАДФН (для оцінки його генерації мікосомальним ЕТЛ та NOS).

Вміст холестеролу у сироватці крові визначали за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна, м. Дніпропетровськ). Визначення концентрації ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ) у сироватці крові проводили за Клімовим (Кайдашев І.П. та співавт., 2003), триацилгліцеролів – ензиматичним колориметричним методом за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна, м. Дніпропетровськ).

Вміст глюкози у сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна, м. Дніпропетровськ). Системну чутливість до інсуліну оцінювали за змінами вмісту глюкози в крові (з хвостової вени) через 60 хв після підшкірного введення інсуліну «Актрапід НМ» виробництва фірми «Novo Nordisk» (Данія) в дозі 0,2 МО на 1 кг маси тварини (підшкірний інсуліновий тест, ПІТ) (Коваленко В.Н. та співавт., 2009).

Досліджували показники коагуляційного гемостазу – протромбіновий час, тромбіновий час, фібринолітичну активність плазми крові (Кайдашев І.П. та співавт., 2003) і активований парціальний тромбопластиновий час (Баркаган З.С. та співавт., 2008).

Отримані дані піддавали статистичній обробці (Гланц С., 1999; Реброва О.Ю., 2002). Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Віллка. Якщо дані відповідали нормальному розподілу, то для їх порівняння використовували t-критерій Ст'юдента для незалежних вибірок. У випадку, коли ряди даних не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – тест Мана-Вітні. Для множинного порівняння застосовували поправку Бонфероні, а при розподілі, який відрізняється від нормального – критерій Краскела-Уоліса. Статистичні розрахунки проводили з використанням програм “Microsoft Excel 2007” та “StatisticSoft 6,0”.

Результати досліджень та їх обговорення.

1. Зміни окиснювальних процесів, ліпідного та вуглеводного обміну, гемокоагуляції в організмі щурів за умов відтворення експериментального метаболічного синдрому

За нашими даними, концентрація вторинних продуктів ПОЛ – ТБК-активних сполук – у крові інтактних щурів до та після 1,5-годинної інкубації у прооксидантному фероаскорбатному буферному розчині складає відповідно – $11,54 \pm 0,90$ та $27,41 \pm 2,10$ мкмоль/л. Приріст концентрації ТБК-активних сполук за час інкубації – $15,87 \pm 1,23$ мкмоль/л.

Відтворення МС супроводжується суттєвими змінами показників ПОЛ. Так, концентрація ТБК-активних сполук у крові зростає до інкубації – до $18,27 \pm 0,59$ мкмоль/л, а після інкубації – до $43,27 \pm 2,01$ мкмоль/л, що перевищує дані інтактної групи відповідно на 58,3 % ($p < 0,001$) та 57,9 % ($p < 0,001$). Активація

процесу пероксидації може бути пов'язана, як зі збільшенням утворення активних форми кисню (АФК), так і з розладами АОС. Приріст концентрації ТБК-активних сполук за час 1,5-годинної інкубації крові у фероаскорбатному буферному розчині також збільшується – до $25,00 \pm 1,44$ мкмоль/л, тобто на 57,5 % ($p < 0,01$) у порівнянні з результатом першої серії, що вказує на суттєве зменшення АО потенціалу.

Це підтверджується також змінами активності АО ферментів у сироватці крові. Так, активність СОД зменшується з $1,97 \pm 0,09$ од. акт. до $1,36 \pm 0,15$ од. акт., тобто на 31,0 % ($p < 0,01$) у порівнянні з даними першої серії. Каталазне число знижується з $1,77 \pm 0,12$ до $1,16 \pm 0,16$, тобто на 34,5 % ($p < 0,02$). У той же час, концентрація церулоплазміну в сироватці крові при моделюванні МС суттєво збільшується з $253,8 \pm 30,3$ мг/л до $353,5 \pm 23,9$ мг/л, тобто на 39,3 % ($p < 0,05$) у порівнянні з результатом інтактної групи. Збільшення концентрації церулоплазміну розглядається як ознака системної запальної відповіді та компонент МС (Куценко Л.А., 2011; Kim С.Н., 2002; Safavi S.M., 2012).

Примітно, що за умов експериментального МС значно підвищується продукція САР у клітинах аорти щурів. Так, за результатами контрольної серії, у клітинах аорти інтактних тварин загальний фон продукції САР складає $0,69 \pm 0,04$ нмоль/г·с. У виробленні цієї АФК беруть участь НАДФН-залежні ЕТЛ (мікросомальні і NOS), які генерують $8,93 \pm 0,54$ нмоль/г·с, а також НАДН-залежний (мітохондріальний) ЕТЛ, який продукує $11,73 \pm 0,81$ нмоль/г·с САР. За умов моделювання МС загальний фон продукції САР підвищується до $1,11 \pm 0,04$ нмоль/г·с, тобто на 60,9 % ($p < 0,001$) у порівнянні з результатом першої серії. Генерація САР НАДФН-залежними ЕТЛ (мікросомальним і NOS) зростає до $11,87 \pm 0,33$ нмоль/г·с, тобто на 32,9 % ($p < 0,01$), а мітохондріальним ЕТЛ – до $17,73 \pm 0,45$ нмоль/г·с, тобто на 51,2 % ($p < 0,001$) у порівнянні з даними інтактної групи. Ці зміни узгоджуються з наведеними раніше даними про активацію процесів ПОЛ у крові. Спрямованість зрушень у крові і аорті співпадає, що свідчить про системний характер змін вільнорадикальних реакцій в організмі тварин за умов експериментального МС.

Призначення лабораторним тваринам фруктози з питною водою у кількості 200 г/л та вуглеводно-жирової дієти протягом двох місяців супроводжується збільшенням концентрації глюкози у сироватці крові з $5,13 \pm 0,18$ ммоль/л до $6,92 \pm 0,24$ ммоль/л, тобто на 34,9 % ($p < 0,001$) у порівнянні з результатом першої серії. За даними ППТ, вміст глюкози у сироватці крові інтактних щурів через 60 хв після введення інсуліну, в дозі 0,2 МО/кг маси тварини, зменшується до $2,62 \pm 0,15$ ммоль/л, тобто на $2,51 \pm 0,05$ ммоль/л, що складає 49,1 \pm 1,2 %. При проведенні ППТ у щурів, які отримували фруктозу з питною водою (20 % розчин) та перебували на вуглеводно-жировому раціоні протягом двох місяців, вміст глюкози у сироватці крові через 60 хв після введення інсуліну, в дозі 0,2 МО/кг маси тварини, зменшується до $5,44 \pm 0,22$ ммоль/л, тобто на $1,49 \pm 0,05$ ммоль/л, що складає 21,5 \pm 0,7 %. Таким чином, зниження концентрації глюкози у сироватці крові за умов МС поступається такому як у інтактних тварин, на 40,6 % ($p < 0,001$), що свідчить про розвиток ІР.

При проведенні оцінки показників ліпідного спектру сироватки крові у щурів

з експериментальним МС звертає на себе увагу відсутність істотних змін концентрації холестеролу. Проте вміст ЛПНЩ і ЛПДНЩ значно підвищується з $2,48 \pm 0,15$ г/л до $3,27 \pm 0,14$ г/л, тобто на 31,9 % ($p < 0,01$) у порівнянні з результатом контрольної серії. Концентрація триацилгліцеролу (ТАГ) також суттєво зростає з $0,67 \pm 0,06$ ммоль/л до $1,77 \pm 0,15$ ммоль/л, тобто у 2,6 рази ($p < 0,001$) у порівнянні з даними першої серії.

Використання запропонованої нами моделі МС супроводжується також збільшенням маси абдомінального жиру – в 2,3 рази ($p < 0,001$): з $1,27 \pm 0,08$ г до $2,86 \pm 0,09$ г, що вказує на розвиток абдомінально-вісцерального ожиріння, яке є основою метаболічних порушень, фактором ризику судинних ускладнень та маркером МС.

Відтворення МС супроводжується суттєвим зменшенням протромбінового часу з $19,2 \pm 0,5$ с до $14,0 \pm 0,5$ с, тобто на 27,1 % ($p < 0,001$) у порівнянні з результатом контрольної серії. Активованій парціальний тромбoplastинний час за цих умов також знижується – з $48,2 \pm 1,7$ с до $35,7 \pm 1,4$ с, тобто на 25,9 % ($p < 0,001$) у порівнянні з даними першої серії. Тромбіновий час скорочується з $52,8 \pm 2,2$ с до $37,9 \pm 2,0$ с, тобто на 28,2 % ($p < 0,01$) у порівнянні з результатом контрольної серії. Час розчинення згустку, встановлений за лізисом еуглобулінової фракції, змінюється з $162,8 \pm 5,7$ хв до $187,2 \pm 4,5$ хв, тобто подовжується на 15,0 % ($p < 0,01$).

2. Роль ізоформ NO-синтаз у патогенезі порушень окиснювальних процесів, ліпідного та вуглеводного обміну, гемокоагуляції в організмі щурів за умов відтворення експериментального метаболічного синдрому

Призначення селективного інгібітора nNOS 7-NI за умов моделювання МС підвищує концентрацію ТБК-активних сполук до $20,67 \pm 0,59$ мкмоль/л (на 13,1 %, $p < 0,05$) у порівнянні з результатом другої серії. У той же час, приріст концентрації ТБК-активних сполук протягом інкубації крові у прооксидантному фероаскорбатному буферному розчині достовірно не відрізняється від результату другої серії.

Введення селективного інгібітора iNOS аміногуанідину за умов експериментального МС суттєво зменшує концентрацію ТБК-активних сполук до інкубації крові до $13,94 \pm 1,18$ мкмоль/л (на 23,7 %, $p < 0,02$), а після інкубації – до $31,73 \pm 2,78$ мкмоль/л (на 26,7 %, $p < 0,01$) у порівнянні з результатом другої серії. Приріст концентрації ТБК-активних продуктів за час інкубації у прооксидантному фероаскорбатному буферному розчині за цих умов також значно зменшується – до $17,79 \pm 1,63$ мкмоль/л, тобто на 28,8 % ($p < 0,02$) у порівнянні з даними другої серії. Такі зміни цього показника свідчать про певне підвищення АО потенціалу.

Введення 7-NI за умов експерименту достовірно не позначається на активності СОД, проте збільшує каталазне число – до $1,67 \pm 0,14$, тобто на 44,0 % ($p < 0,05$) у порівнянні з даними другої серії. За цих умов відмічається значне зменшення концентрації церулоплазміну в сироватці крові – до $213,5 \pm 22,9$ мг/л, тобто на 39,6 % ($p < 0,01$) у порівнянні з результатом другої серії.

Призначення аміногуанідину за умов відтворення МС істотно підвищує активність СОД та каталазне число, відповідно до $1,81 \pm 0,07$ од. акт. та $1,70 \pm 0,14$, що на 33,1 % ($p < 0,05$) та 46,6 % ($p < 0,05$) перевищує величини другої серії. У ході

експерименту при застосуванні аміногуанідину також виявляється зниження концентрації церулоплазміну в сироватці крові – до $206,5 \pm 18,9$ мг/л, тобто на 41,6 % ($p < 0,01$) у порівнянні з результатом другої серії.

Звертає на себе увагу, що інгібітори NOS за умов експериментального МС суттєво впливають на вироблення САР у клітинах аорти щурів.

Призначення 7-NI за цих умов істотно підвищує загальний фон його продукції – до $1,24 \pm 0,02$ нмоль/г·с (на 11,7 %, $p < 0,02$), генерацію САР НАДФН і НАДН-залежними ЕТЛ відповідно до $15,47 \pm 0,33$ нмоль/г·с (на 30,3 %, $p < 0,001$) та до $22,00 \pm 0,52$ нмоль/г·с (на 24,1 %, $p < 0,001$) у порівнянні з даними другої серії.

Застосування аміногуанідину за цих умов, навпаки, значно зменшує загальний фон продукції САР у клітинах аорти щурів – до $0,91 \pm 0,04$ нмоль/г·с (на 18,0 %, $p < 0,01$) та його вироблення НАДН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ – до $14,93 \pm 0,45$ нмоль/г·с (на 15,8 %, $p < 0,01$) у порівнянні з результатами другої серії. Проте введення цього селективного інгібітора іNOS достовірно не позначається на продукції САР НАДФН-залежними ЕТЛ.

Призначення 7-NI та аміногуанідину за цих умов істотно не позначається на величині концентрації глюкози у сироватці крові щурів у порівнянні з даними другої серії. Проте, за даними ППТ, вміст глюкози у сироватці крові щурів, яким відтворювали МС та вводили селективний інгібітор nNOS 7-NI через 60 хв після введення інсуліну, в дозі 0,2 МО/кг маси тварини, зменшується до $5,54 \pm 0,26$ ммоль/л, тобто на $0,97 \pm 0,19$ ммоль/л, що складає $14,7 \pm 2,4$ %. Це на 31,6 % ($p < 0,05$) поступається даним другої серії, що вказує на погіршення чутливості тканин до інсуліну. Концентрація глюкози у сироватці крові у щурів, яким відтворювали МС та вводили селективний інгібітор іNOS аміногуанідин, через 60 хв після введення інсуліну, в дозі 0,2 МО/кг маси тварини, зменшується до $3,95 \pm 0,33$ ммоль/л, тобто на $2,67 \pm 0,10$ ммоль/л, що складає $40,6 \pm 1,6$ %. Це на 88,8 % ($p < 0,001$) перевищує результат другої серії, що свідчить про істотне покращення чутливості тканин до інсуліну.

При оцінці впливу інгібіторів NOS на показники ліпідного спектру сироватки крові у щурів з експериментальним МС звертає на себе увагу відсутність істотних відмінностей у концентрації холестеролу при введенні як 7-NI, так і аміногуанідину у порівнянні з даними другої серії.

Введення 7-NI за умов експерименту не супроводжується істотними відмінностями сумарного вмісту ЛПНЩ і ЛПДНЩ та концентрації ТАГ у сироватці крові щурів у порівнянні з відповідними результатами другої серії.

У той же час, застосування аміногуанідину знижує у сироватці крові вміст ЛПНЩ і ЛПДНЩ – до $2,55 \pm 0,17$ г/л, а концентрацію ТАГ – до $0,99 \pm 0,14$ ммоль/л, тобто відповідно на 22,0 % ($p < 0,02$) та 44,1 % ($p < 0,01$) у порівнянні з даними другої серії.

Введення 7-NI за умов експерименту скорочує протромбіновий час – до $10,2 \pm 0,3$ с, тобто на 27,1 % ($p < 0,001$) у порівнянні з даними другої серії. При цьому, відсутні достовірні зрушення активованого парціального тромбoplastинового, тромбінового часу та фібринолітичної активності плазми у порівнянні з відповідними результатами другої серії.

Призначення аміногуанідину за наведених умов, навпаки, істотно збільшує протромбіновий час – до $18,3 \pm 1,4$ с, тобто на 30,7 % ($p < 0,05$) у порівнянні з даними другої серії. Проте ця сполука істотно не впливає на величину активованого парціального тромбoplastинового часу. Застосування аміногуанідину за умов експерименту також збільшує тромбіновий час – до $47,6 \pm 2,4$ с, тобто на 25,6 % ($p < 0,02$) у порівнянні з даними другої серії. Призначення цього селективного інгібітора iNOS за умов моделювання МС достовірно обмежує час розчинення згустку, встановлений за лізисом еуглобулінової фракції, до $170,6 \pm 4,7$ хв, тобто на 8,9 % ($p < 0,05$) у порівнянні з результатом другої серії, що вказує на збільшення фібринолітичної активності плазми крові.

3. Вплив субстрату NOS L-аргініну на стан окиснювальних процесів, ліпідного та вуглеводного обміну, гемокоагуляції в організмі щурів за умов відтворення експериментального метаболічного синдрому

Введення L-аргініну за умов експериментального МС істотно зменшує концентрацію ТБК-активних сполук до інкубації крові – до $15,39 \pm 0,59$ мкмоль/л (на 15,8 %, $p < 0,01$), а після інкубації – до $35,58 \pm 1,18$ мкмоль/л (на 17,8 %, $p < 0,02$) у порівнянні з результатом другої серії. Приріст концентрації ТБК-активних продуктів за час інкубації у прооксидантному фероаскорбатному буферному розчині за цих умов також значно зменшується – до $20,19 \pm 0,59$ мкмоль/л, тобто на 19,2 % ($p < 0,02$) у порівнянні з даними другої серії. Такі зміни цього показника свідчать про певне підвищення АО потенціалу.

Призначення L-аргініну за умов відтворення МС достовірно не позначається на активності СОД, каталазному числі та концентрації церулоплазміну в сироватці крові у порівнянні з даними другої серії. Проте за цих умов відсутніми є достовірні зміни цих величин у порівнянні з даними першої серії.

Звертає на себе увагу, що L-аргінін за умов експериментального МС суттєво не впливає на вироблення САР у клітинах аорти щурів у порівнянні з даними другої серії.

Призначення L-аргініну за цих умов суттєво не позначається на величині концентрації глюкози у сироватці крові щурів у порівнянні з даними другої серії. Проведення ПТТ також не виявляє достовірних змін чутливості тканин до інсуліну у порівнянні з даними другої серії.

При оцінці впливу L-аргініну на показники ліпідного спектру сироватки крові у щурів з експериментальним МС звертає на себе увагу відсутність істотних відмінностей у концентрації холестеролу та ТАГ у порівнянні з даними другої серії. Проте застосування L-аргініну достовірно знижує у сироватці крові вміст ЛПНЩ і ЛПДНЩ – до $2,90 \pm 0,07$ г/л, тобто на 11,3 % ($p < 0,05$) у порівнянні з даними другої серії.

Призначення L-аргініну за умов відтворення МС достовірно збільшує протромбіновий час – до $17,5 \pm 0,5$ с, тобто на 25,0 % ($p < 0,01$) у порівнянні з даними другої серії. Застосування L-аргініну за умов експерименту також достовірно збільшує тромбіновий час – до $45,9 \pm 2,5$ с, тобто на 21,1 % ($p < 0,05$) у порівнянні з даними другої серії. Введення цієї амінокислоти суттєво не впливає на величину активованого парціального тромбoplastинового часу (у порівнянні з даними другої

серії) та попереджає достовірне зменшення фібринолітичної активності плазми крові (у порівнянні з інтактною групою).

4. *Вплив скевенджеру пероксинітриту L-селенометіоніну на стан окиснювальних процесів, ліпідного та вуглеводного обміну, гемокоагуляції за умов відтворення експериментального метаболічного синдрому*

Введення L-селенометіоніну за умов експериментального МС достовірно зменшує концентрацію ТБК-активних сполук до інкубації крові – до $13,94 \pm 0,48$ мкмоль/л (на 23,7 %, $p < 0,001$), а після інкубації – до $30,29 \pm 0,96$ мкмоль/л (на 30,0 %, $p < 0,001$) у порівнянні з результатом другої серії. Приріст концентрації ТБК-активних продуктів за час інкубації у прооксидантному фероаскорбатному буферному розчині за цих умов також значно зменшується – до $16,35 \pm 0,48$ мкмоль/л, тобто на 34,6 % ($p < 0,001$) у порівнянні з даними другої серії. Такі зміни цього показника свідчать про істотне підвищення АО потенціалу.

Призначення L-селенометіоніну за цих умов достовірно підвищує активність СОД та каталазне число відповідно до $1,78 \pm 0,09$ од. акт. та $1,80 \pm 0,14$ од. акт, що на 30,9 % ($p < 0,05$) та 55,2 % ($p < 0,02$) перевищує величини другої серії. У той же час, призначення L-селенометіоніну за умов експерименту суттєво не позначається на концентрації церулоплазміну в сироватці крові у порівнянні з даними другої серії.

Звертає на себе увагу, що скевенджер пероксинітриту L-селенометіонін за умов відтворення МС також суттєво не впливає і на вироблення САР у клітинах аорти щурів.

Призначення скевенджеру пероксинітриту L-селенометіоніну за цих умов істотно не позначається на величині концентрації глюкози у сироватці крові щурів у порівнянні з даними другої серії. Проведення ПІТ також не виявляє певних змін чутливості тканин до інсуліну у порівнянні з даними другої серії.

При оцінці впливу L-селенометіоніну на показники ліпідного спектру сироватки крові у щурів з експериментальним МС звертає на себе увагу відсутність істотних відмінностей у концентрації холестеролу у порівнянні з даними другої серії. Проте застосування L-селенометіоніну достовірно знижує у сироватці крові вміст ЛПНЩ і ЛПДНЩ – до $2,45 \pm 0,16$ г/л, тобто на 25,1 % ($p < 0,01$) у порівнянні з даними другої серії. Введення цієї сполуки при відтворенні МС також достовірно зменшує у сироватці крові концентрацію ТАГ – до $1,13 \pm 0,17$ ммоль/л, тобто на 36,2 % ($p < 0,05$) у порівнянні з результатом другої серії.

Призначення L-селенометіоніну за цих умов істотно збільшує протромбіновий та активований парціальний тромбoplastиновий час, відповідно до $18,8 \pm 0,8$ с та $45,8 \pm 1,6$ с, тобто на 34,3% ($p < 0,001$) та на 28,3% ($p < 0,01$) у порівнянні з даними другої серії. Застосування L-селенометіоніну за умов експерименту також істотно збільшує тромбіновий час – до $48,5 \pm 2,6$ с, тобто на 28,0 % ($p < 0,02$) у порівнянні з даними другої серії. Призначення L-селенометіоніну за умов моделювання МС достовірно обмежує час розчинення згустку, встановлений за лізисом еуглобулінової фракції, – до $168,8 \pm 6,1$ хв, тобто на 9,8 % ($p < 0,05$) у порівнянні з результатом другої серії, що вказує на збільшення фібринолітичної активності плазми крові.

5. *Вплив інгібіторів активації NF-κB на стан окиснювальних процесів,*

ліпідного та вуглеводного обміну, гемокоагуляції за умов відтворення експериментального метаболічного синдрому

У ролі інгібітора активації NF-κB ми використовували JSH-23 (4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-діамін) (Kumar A., 2011) та метформіну гідрохлорид (Hattori K., 2006; Huang Y L., 2009).

Призначення JSH-23 за умов відтворення МС знижує концентрацію ТБК-активних сполук до інкубації крові – до $13,46 \pm 0,59$ мкмоль/л (на 26,3 %, $p < 0,001$), а після інкубації – до $30,77 \pm 1,40$ мкмоль/л (на 28,9 %, $p < 0,001$) у порівнянні з результатом другої серії. Приріст концентрації ТБК-активних продуктів за час інкубації у прооксидантному фєроаскорбатному буферному розчині за цих умов також значно зменшується – до $17,31 \pm 0,90$ мкмоль/л, тобто на 30,8 % ($p < 0,01$) у порівнянні з даними другої серії. Такі зміни цього показника свідчать про суттєве обмеження зниження АО потенціалу.

Застосування метформіну гідрохлориду за умов експериментального МС також істотно знижує концентрацію ТБК-активних сполук до інкубації – до $13,94 \pm 0,90$ мкмоль/л (на 23,7 %, $p < 0,01$), після інкубації – до $31,25 \pm 2,00$ мкмоль/л (на 27,8 %, $p < 0,01$) у порівнянні з результатом другої серії. Приріст концентрації ТБК-активних продуктів за час інкубації у прооксидантному фєроаскорбатному буферному розчині за цих умов зменшується до $17,31 \pm 1,18$ мкмоль/л, тобто на 30,8 % ($p < 0,01$) у порівнянні з даними другої серії, що вказує на обмеження зниження АО потенціалу.

Примітно, що як JSH-23, так і метформіну гідрохлорид достовірно не впливають на активність АО ферментів (СОД і каталази) та вміст церулоплазміну в сироватці крові щурів за умов моделювання МС.

Призначення JSH-23 за цих умов достовірно зменшує загальний фон продукції САР у клітинах аорти щурів – до $0,87 \pm 0,04$ нмоль/г·с (на 21,6 %, $p < 0,01$), його генерацію НАДФН і НАДН-залежними ЕТЛ відповідно до $9,60 \pm 0,40$ нмоль/г·с (на 19,1 %, $p < 0,01$) та $15,20 \pm 0,57$ нмоль/г·с (на 14,3 %, $p < 0,01$) у порівнянні з даними другої серії.

Застосування метформіну гідрохлориду за умов експериментального МС також знижує загальний фон продукції САР – до $0,89 \pm 0,04$ нмоль/г·с (на 19,8 %, $p < 0,01$), його генерацію НАДФН і НАДН-залежними ЕТЛ відповідно до $9,87 \pm 0,25$ нмоль/г·с (на 16,8 %, $p < 0,01$) та $15,33 \pm 0,47$ нмоль/г·с (на 13,5 %, $p < 0,01$) у порівнянні з результатами другої серії.

Призначення JSH-23 за умов відтворення МС достовірно зменшує концентрацію глюкози у сироватці крові щурів – до $6,00 \pm 0,19$ ммоль/л, тобто на 13,3 % ($p < 0,02$) у порівнянні з даними другої серії. За даними ППТ, вміст глюкози у сироватці крові щурів, яким відтворювали МС та вводили інгібітор активації NF-κB JSH-23 через 60 хв після введення інсуліну, в дозі 0,2 МО/кг маси тварини, зменшується до $2,92 \pm 0,17$ ммоль/л, тобто на $3,08 \pm 0,20$ ммоль/л, що складає $51,2 \pm 2,8$ %. Це у 2,38 рази ($p < 0,001$) перевищує результат другої серії, що вказує на значне покращення чутливості тканин до інсуліну.

Метформіну гідрохлорид є протидіабетичним лікарським засобом, що належить до групи похідних бігуанідів (Hattori K., 2006; Huang Y L., 2009). Тому,

обмеження гіперглікемії вважається проявом його головної фармакологічної дії. Дійсно, призначення цієї сполуки за умов експерименту зменшує концентрацію глюкози у сироватці крові щурів – до $5,69 \pm 0,36$ ммоль/л, тобто на 17,8 % ($p < 0,05$) у порівнянні з даними другої серії. За даними ПТ, вміст глюкози у сироватці крові щурів, яким відтворювали МС та вводили метформіну гідрохлорид, через 60 хв після введення інсуліну, в дозі 0,2 МО/кг маси тварини, зменшується до $3,23 \pm 0,31$ ммоль/л, тобто на $2,46 \pm 0,10$ ммоль/л, що складає $43,7 \pm 2,4$ %. Це у 2,03 рази ($p < 0,001$) перевищує результат другої серії, що також підтверджує суттєве покращення чутливості тканин до інсуліну.

При оцінці впливу інгібіторів NF-кВ на показники ліпідного спектру сироватки крові у щурів з експериментальним МС звертає на себе увагу відсутність істотних змін концентрації холестеролу при введенні як JSH-23, так і метформіну гідрохлориду.

Проте призначення цих сполук вірогідно позначається на змінах сумарного вмісту ЛПНЩ і ЛПДНЩ та концентрації ТАГ. Так, введення JSH-23 за умов відтворення МС зменшує концентрацію ЛПНЩ і ЛПДНЩ у сироватці крові щурів до $2,39 \pm 0,12$ г/л, тобто на 26,9 % ($p < 0,01$) у порівнянні з даними другої серії. Призначення метформіну гідрохлориду за цих умов також суттєво знижує вміст ЛПНЩ і ЛПДНЩ у сироватці крові – до $2,69 \pm 0,14$ г/л, тобто, на 17,7 % ($p < 0,02$) у порівнянні з результатом другої серії.

Введення JSH-23 за умов відтворення МС достовірно зменшує концентрацію ТАГ у сироватці крові щурів – до $0,82 \pm 0,14$ ммоль/л, тобто на 53,7 % ($p < 0,01$) у порівнянні з даними другої серії.

Призначення метформіну гідрохлориду за цих умов також знижує вміст ТАГ у сироватці крові – до $0,94 \pm 0,17$ ммоль/л, тобто на 46,9 % ($p < 0,01$) у порівнянні з результатом другої серії.

Введення JSH-23 та метформіну гідрохлориду за умов експерименту прискорює протромбіновий час – відповідно до $18,2 \pm 1,4$ с та до $18,3 \pm 0,6$ с, тобто на 30,0 % ($p < 0,05$) та 30,7 % ($p < 0,001$) у порівнянні з даними другої серії.

Призначення JSH-23 та метформіну гідрохлориду за наведених умов вірогідно збільшує активований парціальний тромбопластиновий час, відповідно до $44,2 \pm 2,3$ с та $41,9 \pm 1,8$ с, тобто на 23,8 % ($p < 0,02$) та 17,4 % ($p < 0,05$) у порівнянні з результатами другої серії.

Тромбіновий час за цих умов суттєво змінюється тільки при введенні JSH-23. При цьому, виявляється підвищення цього показника до $48,9 \pm 2,9$ с, тобто на 29,0 % ($p < 0,02$) у порівнянні з даними другої серії.

Застосування метформіну гідрохлориду не виявило суттєвого впливу на кінцевий етап гемокоагуляції – утворення фібрину.

Призначення JSH-23 за умов моделювання МС достовірно обмежує час розчинення згустку, встановлений за лізисом еуглобулінової фракції, до $165,9 \pm 6,1$ хв, тобто на 11,4 % ($p < 0,05$) у порівнянні з результатом другої серії. Ці зміни вказують на збільшення фібринолітичної активності плазми крові.

Введення метформіну гідрохлориду за умов експерименту істотно не впливає на цей показник.

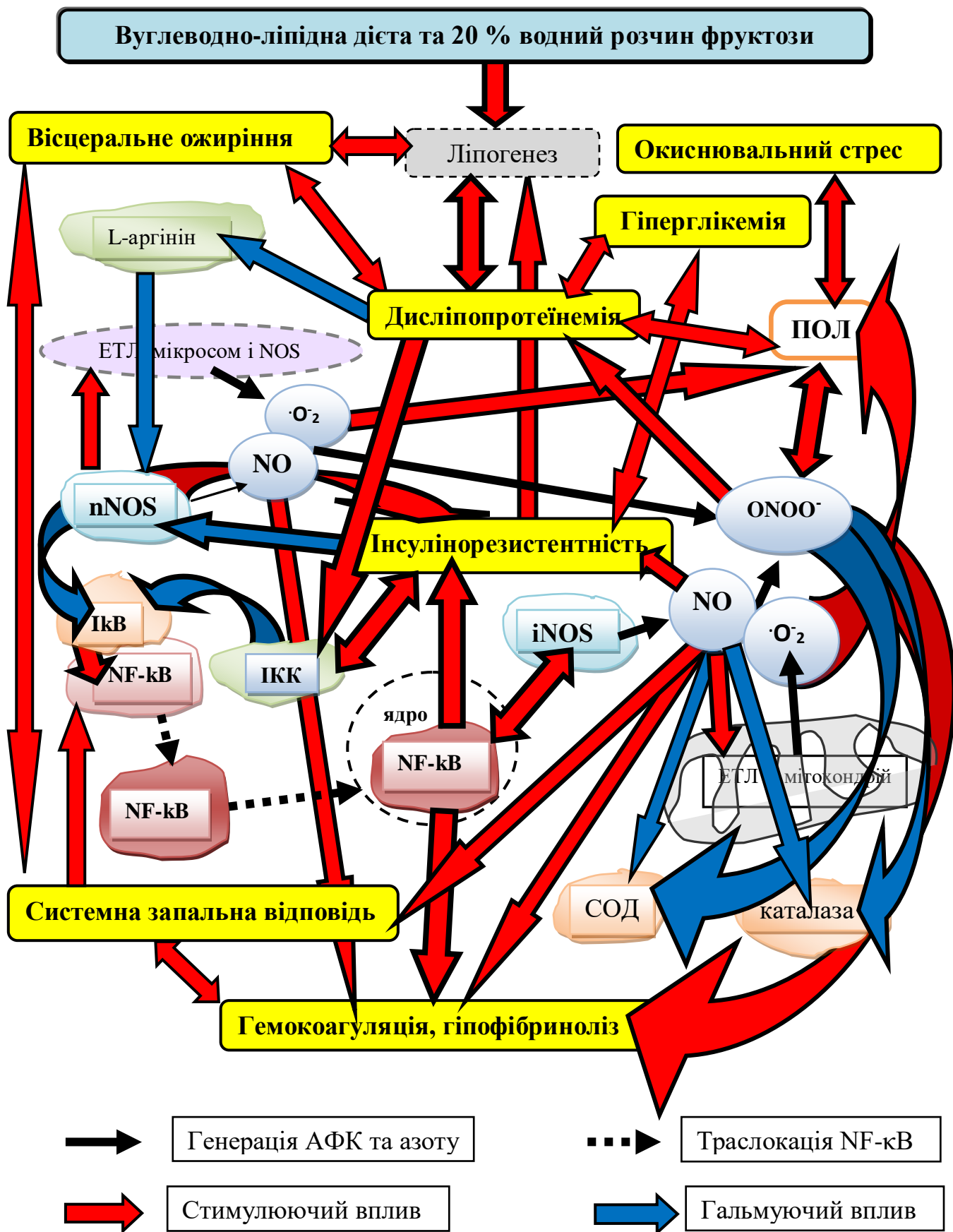


Рис. 1. Концептуальна схема ролі компонентів системи оксиду азоту та ядерного фактора κВ у механізмах розвитку експериментального МС.

Таким чином, підбиваючи підсумки дослідження механізмів метаболічних розладів за умов 60-денного утримання щурів на вуглеводно-жировій дієті, можна констатувати розвиток головних компонентів МС (див. рис. 1): ІР, вісцерального ожиріння, дисліпопротеїнемії, системної запальної відповіді, окиснювального стресу, гіперкоагуляційних порушень. У механізмах цих розладів важлива роль відводиться дизрегуляторним порушенням функціонування нейрональної та індукцйбельної NO-синтази, токсичній дії високоактивного пероксинітриту та активації нуклеарного фактора κВ.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і розв'язання наукового завдання, що полягає у визначенні ролі компонентів системи оксиду азоту (різних ізоформ NO-синтази, її субстрату, пероксинітриту) та транскрипційного ядерного фактора κВ у механізмах порушення окиснювальних процесів, вуглеводного, ліпідного обмінів і гемокоагуляції в організмі лабораторних тварин за умов відтворення експериментального метаболічного синдрому.

1. Утримання білих щурів на вуглеводно-ліпідній дієті протягом двох місяців супроводжується розвитком головних компонентів метаболічного синдрому: інсулінорезистентності (зменшення системної чутливості до інсуліну за даними підшкірного інсулінового тесту), вісцерального ожиріння (збільшення маси абдомінального жиру – в 2,3 рази, $p < 0,001$), гіпертриацилгліцеролемії (підвищення концентрації триацилгліцеролів у сироватці крові – у 2,6 рази, $p < 0,001$), дисліпопротеїнемії (збільшення вмісту ЛПНЩ і ЛПДНЩ у сироватці крові – на 31,9 %, $p < 0,01$), системної запальної відповіді (підвищення концентрації гострофазного білка сироватки крові церулоплазміну – на 39,3%, $p < 0,05$).

2. Відтворення метаболічного синдрому супроводжується розвитком декомпенсованого окиснювального стресу (збільшення концентрації ТБК-активних сполук у крові – на 58,3 %, $p < 0,001$, зменшення антиоксидантного потенціалу крові, активності супероксиддисмутази – на 31,0%, $p < 0,01$, та каталази – на 34,5 %, $p < 0,02$, підвищення продукції супероксидного аніон-радикала НАДФН-залежними (мікросомальним і NOS) – на 32,9 %, $p < 0,01$, і мітохондріальним – на 51,2 %, $p < 0,001$, електронно-транспортними ланцюгами у клітинах аорти щурів) та порушеннями процесу згортання крові (розвитком гіперкоагуляції за зовнішнім і внутрішнім шляхами, прискоренням кінцевого етапу гемокоагуляції (утворення фібрину) та пригніченням фібринолізу).

3. Функціональна активність нейрональної NO-синтази за умов експериментального метаболічного синдрому обмежує в організмі щурів прояви інсулінорезистентності, активацію пероксидного окиснення ліпідів та різноспрямовано впливає на показники антиоксидантної системи крові, зменшує утворення супероксидного аніон-радикала у клітинах аорти щурів, ступінь гіперкоагуляційних зрушень за зовнішнім шляхом, але істотно не впливає на механізми внутрішнього шляху гемокоагуляції, утворення фібрину та фібринолітичну активність плазми крові.

4. Функціональна активність індуцибельної NO-синтази за умов моделювання метаболічного синдрому посилює інсулінорезистентність, збільшує прояви дисліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, призводить до активації у крові білих щурів декомпенсованого пероксидного окиснення ліпідів, що супроводжується виснаженням антиоксидантного потенціалу, зменшенням активності супероксиддисмутази та каталази, збільшує утворення супероксидного аніон-радикала у клітинах аорти щурів, сприяє розвитку гіперкоагуляційних зрушень, що супроводжується посиленням зовнішнього шляху згортання крові, його кінцевого етапу – утворення фібрину із фібриногену, порушенням фібринолітичної активності плазми крові без істотних змін внутрішнього шляху гемокоагуляції.

5. Введення щурам L-аргініну під час відтворення метаболічного синдрому зменшує прояви дисліпопротеїнемії (зниження вмісту ЛПНЩ і ЛПДНЩ у сироватці крові – на 11,3 %, $p < 0,05$) без істотного впливу на рівень холестеролу, триацилгліцеролів та чутливість тканин до інсуліну у порівнянні з даними другої серії. При цьому, зменшується в крові концентрація вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-активних сполук, на 15,8 %, $p < 0,01$) та їх приріст за час інкубації у прооксидантному буферному розчині (на 19,2 %, $p < 0,02$), обмежується ступінь гіперкоагуляційних зрушень за зовнішнім шляхом та подовжує кінцевий етап гемокоагуляції – утворення фібрину із фібриногену.

6. Застосування скевенджера пероксинітриду L-селенометіоніну за умов відтворення метаболічного синдрому зменшує прояви дисліпопротеїнемії (зниження вмісту ЛПНЩ і ЛПДНЩ у сироватці крові – на 25,1 %, $p < 0,01$) та гіпертриацилгліцеролемії (на 36,2 %, $p < 0,05$), знижує в крові концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-активних сполук, на 23,7 %, $p < 0,001$) та їх приріст за час інкубації у прооксидантному буферному розчині (на 34,6 %, $p < 0,001$), підвищує активність супероксиддисмутази (на 30,9 %, $p < 0,05$) та каталази (на 55,2 %, $p < 0,02$), обмежує в організмі щурів ступінь гіперкоагуляційних зрушень (за зовнішнім та внутрішнім шляхами гемокоагуляції), подовжує кінцевий етап гемокоагуляції – утворення фібрину із фібриногену та покращує фібринолітичну активність плазми крові.

7. Введення щурам інгібіторів активації NF- κ B JSH-23 і метформіну гідрохлориду за умов експериментального метаболічного синдрому істотно впливає на показники вуглеводного та ліпідного обміну, зокрема обмежує гіперглікемію (відповідно на 13,3 %, $p < 0,02$ та 17,8 %, $p < 0,05$), підвищує чутливість тканин до інсуліну (відповідно у 2,38 рази, $p < 0,001$ та 2,03 рази, $p < 0,001$), знижує прояви дисліпопротеїнемії (зменшення вмісту ЛПНЩ і ЛПДНЩ у сироватці крові відповідно – на 26,9 %, $p < 0,01$ та 17,7 %, $p < 0,02$) та гіпертриацилгліцеролемії (відповідно на 53,7 %, $p < 0,01$ та 46,9 %, $p < 0,01$), проте істотно не позначається на концентрації холестеролу. Застосування JSH-23 і метформіну гідрохлориду за умов експериментального метаболічного синдрому знижує у крові концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-активних сполук, відповідно – на 26,3 %, $p < 0,001$ та 23,7 %, $p < 0,01$), підвищує антиоксидантний потенціал, зменшує в клітинах аорти щурів загальний фон продукції супероксидного аніон-радикала (відповідно – на 21,6 %, $p < 0,01$ та 19,8 %, $p < 0,01$) та його генерацію

НАДФН-залежними (на 19,1 %, $p < 0,01$ та 16,8 %, $p < 0,01$) і НАДН-залежним (на 14,3 %, $p < 0,01$ та 13,5 %, $p < 0,01$) електронно-транспортними ланцюгами.

8. Введення щурам інгібітора активації NF- κ B JSH-23 за умов експериментального метаболічного синдрому істотно впливає на показники згортання крові, зокрема обмежує процес гіперкоагуляції за зовнішнім і внутрішнім шляхами, коригує час утворення фібрину та збільшує фібринолітичну активність плазми. Застосування метформіну гідрохлориду за умов відтворення метаболічного синдрому обмежує процес гіперкоагуляції за зовнішнім і внутрішнім шляхами, проте істотно не впливає на стан кінцевого етапу гемокоагуляції (утворення фібрину) та фібриноліз. За здатністю коригувати показники гемокоагуляції ефективність метформіну гідрохлориду поступається JSH-23.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Одержані результати обґрунтовують доцільність використання вуглеводно-ліпідної дієти із застосуванням 20 % розчину фруктози для відтворення метаболічного синдрому на білих щурах.

2. На підставі проведених досліджень доцільно рекомендувати призначення інгібіторів індукцибельної NO-синтази, скевенджерів пероксинітриду (L-селенометіоніну) та інгібіторів активації NF- κ B як перспективних засобів корекції метаболічних та гемокоагуляційних розладів за умов метаболічного синдрому.

3. Одержані результати обґрунтовують доцільність клінічного дослідження ефективності застосування інгібіторів активації NF- κ B як ангіопротекторів, здатних попереджувати вільнорадикальні ушкодження артерій за умов метаболічного синдрому.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Талаш В.В. Роль NO-синтаз у механізмах порушень вільнорадикальних процесів у тканинах пародонта і слинних залоз щурів за умов експериментального метаболічного синдрому / Л.І. Ляшенко, А.М. Єлінська, В.В. Талаш, В.О. Костенко // Світ медицини та біології. – 2014. – № 2. – С. 139–142. (Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, в організації та проведенні досліджень стану вуглеводного та ліпідного метаболізму, інтерпретації результатів, написанні статті).

2. Талаш В.В. NO- и пероксинитрит-зависимые изменения продукции супероксидного анион-радикала в органах крыс при экспериментальном метаболическом синдроме / В.А. Костенко А.Н. Елинская, Л.И. Ляшенко, Н.В. Соловьева, В.В. Талаш // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – № 2 (46). – С. 74–77. (Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, в організації та проведенні досліджень тканин аорти, інтерпретації результатів, написанні статті). (*Республіка Білорусь*)

3. Талаш В.В. Роль ізоформ NO-синтаз та L-аргініну у механізмах порушень метаболізму та коагуляційного гемостазу за умов відтворення метаболічного

синдрому / В.В. Талаш, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 185–190. (Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, в організації та проведенні досліджень, інтерпретації результатів, написанні статті).

4. Талаш В.В. Стан вільнорадикальних процесів та гемокоагуляції в організмі щурів за умов відтворення метаболічного синдрому / В.В. Талаш, В.О. Костенко // Світ медицини та біології. – 2015. – № 2. – С. 184–187. (Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, в організації та проведенні досліджень, інтерпретації результатів, написанні статті).

5. Талаш В.В. Вплив інгібіторів активації ядерного фактора κВ на метаболізм і гемокоагуляцію за умов відтворення метаболічного синдрому / В.В. Талаш, В.О. Костенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 2. – С. 83–89. (Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, в організації та проведенні досліджень, інтерпретації результатів, написанні статті).

6. Талаш В.В. Вплив скевенджеру пероксинітриду L-селенометіоніну на патогенез експериментального метаболічного синдрому / В.В. Талаш, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2015. – Т. 15, № 2. – С. 208–211. (Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, в організації та проведенні досліджень, інтерпретації результатів, написанні статті).

7. Талаш В.В. Роль NF-κВ-опосередованих ефектів NO в механізмах метаболічних расстройств при избыточном образовании оксида азота / Н.В. Соловьева, Л.И. Ляшенко, В.В. Талаш, А.Н. Елинская, Б.О. Шаталин // Актуальные проблемы патофизиологии: XVIII межгор. конф. мол. ученых. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 114–116. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо ролі NF-κВ-опосередкованих ефектів NO-синтаз у механізмах системних порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму за умов МС).

8. Талаш В.В. NF-κВ- та NO-залежні механізми метаболічних розладів при надмірному утворенні в організмі оксиду азоту / В.О. Костенко, Н.В. Соловйова, Л.І. Ляшенко, В.В. Талаш, А.М. Єлінська, Б.В. Сорокін, Д.О. Хміль, Б.О. Шаталін // VI конгрес патофізіологів України: мат. / Таврический медико-биол. вестн. – 2012. – Т. 15, № 3. – Ч. 2. – С. 342–343. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо ролі NF-κВ- та NO-синтаз у механізмах системних порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму за умов МС).

9. Талаш В.В. Патологічний системогенез при метаболічному синдромі / В.О. Костенко, Н.В. Соловйова, А.М. Єлінська, Л.І. Ляшенко, В.В. Талаш, О.П. Шумейко // Медична наука в практику охорони здоров'я: Всеукр. наук.-практ. конф.: мат. доп. (Полтава, 23 листопада 2012 р.). – Полтава, 2012. – С. 70. (На підставі проведених здобувачем досліджень проаналізовано патогенез МС як дизрегуляторної патології).

10. Талаш В.В. NF-κВ опосередковані ефекти у механізмі метаболічних розладів при надмірному утворенню оксиду азоту / Н.В. Соловйова, Л.І. Ляшенко, В.В. Талаш, А.М. Єлінська, В.О. Костенко // Актуальні питання біологічної фізики та хімії. БФФХ-2013: IX міжнар. наук.-техн. конф. : мат. (Севастополь, 22–26 квітня

2013 р.). – Севастополь, 2013. – С. 191–192. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо ролі NF-κB у механізмах системних порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму за умов гіперактивації iNOS при експериментальному МС).

11. Талаш В.В. NO-зависимые механизмы расстройств окислительного обмена при экспериментальном метаболическом синдроме / А.Н. Елинская, Л.И. Ляшенко, Н.В. Соловьева, В.В. Талаш // *Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье: XVII Всерос. мед.-биол. конф. молодых исследователей (с междунар. участием): мат. (Санкт-Петербург, 19 апреля 2014 г.) / Фундаментальная наука и клиническая медицина. – 2014. – Т. XVII. – С. 149–150.* (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо ролі ізоформ NO-синтаз у патогенезі розладів окиснювальних процесів у тканинах аорти щурів за умов МС).

12. Талаш В.В. Роль NF-κB у механізмах NO-залежних порушень вільнорадикальних процесів за умов експериментального метаболічного синдрому / В.О. Костенко, А.М. Єлінська, Л.І. Ляшенко, Н.В. Соловйова, В.В. Талаш // *Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології: VI Пленум наук. тов. патофізіологів України та наук.-практ. конф. за участю міжнародних спеціалістів: мат. (Вінниця, 23–25 вересня 2014 р.). – Вінниця, 2014. – С. 37–38.* (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо ролі NF-κB- та NO-синтаз у патогенезі вільнорадикальних порушень у тканинах аорти щурів за умов МС).

13. Талаш В.В. Вплив інгібіторів NF-κB на активність NO-синтази в тканинах щурів за умов відтворення експериментального метаболічного синдрому та інтоксикацій / Л.І. Ляшенко, А.М. Єлінська, В.В. Талаш, Н.В. Соловйова, В.О. Богданов, І.В. Нагорняк // *Медична наука в практику охорони здоров'я: Всеукр. наук.-практ. конф.: мат. доп. (Полтава, 21 листопада 2014 р.). – Полтава, 2014. – С. 83.* (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо ролі NF-κB- та NO-синтаз у патогенезі системних метаболічних розладів за умов МС).

14. Талаш В.В. Роль ядерного фактора κB в патогенезі метаболічного синдрому в умовах хронічної гіпомелатоніємії / Е.И. Беликова, В.С. Черно, В.В. Талаш, В.А.Костенко // *Бюл. XIV чтений им. В.В. Подвысоцкого (Одесса, 27–28 мая 2015 г.). – Одесса, 2015. – С. 19–20.* (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо ролі NF-κB у механізмах системних порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму при відтворенні вуглеводно-ліпідної моделі МС).

15. Талаш В.В. Вплив інгібіторів активації NF-κB на компоненти експериментального метаболічного синдрому за умов хронічної гіпомелатоніємії / О.І. Белікова, В.С. Черно, В.В. Талаш, В.О. Костенко // *Актуальні проблеми сучасної патоморфології та патофізіології: Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвячена 50-річчю кафедри патологічної анатомії та кафедри патофізіології Запорізького державного медичного університету: зб. статей (Запоріжжя, 28–29 травня 2015 р.). – Запоріжжя, 2015. – С. 33.* (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу інгібітора активації NF-κB JSH-23 на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в організмі щурів при відтворенні експериментального МС).

16. Талаш В.В. L-селенометіонін – ефективний засіб корекції пероксинітрид-залежних порушень окиснювального метаболізму при надмірному утворенні оксиду азоту / В.О. Костенко, О.В. Богданов, І.В. Нагорняк, Н.В. Соловйова, В.В. Талаш,

Д.О. Хміль // Актуальні проблеми сучасної патоморфології та патофізіології: Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвячена 50-річчю кафедри патологічної анатомії та кафедри патофізіології Запорізького державного медичного університету: зб. статей (Запоріжжя, 28–29 травня 2015 р.). – Запоріжжя, 2015. – С. 56. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу L-селенометіоніну на стан окиснювального метаболізму за умов гіперактивації iNOS при експериментальному МС).

17. Пат. 93517 Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання метаболічного синдрому / Кайдашев І.П., Костенко В.О., Талаш В.В., Єлінська А.М., Ляшенко Л.І., Соловійова Н.В.; № у 2014 02769; заявл. 19.03.2014, опубл. 10.10.2014, Бюл. № 19. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо порушень вуглеводного і ліпідного метаболізму та системної запальної відповіді за умов відтворення МС).

АНОТАЦІЯ

Талаш В.В. Роль NO- та NF-κB-залежних процесів у патогенезі експериментального метаболічного синдрому. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України. – Харків, 2016.

Дисертація присвячена з'ясуванню ролі компонентів системи оксиду азоту (різних ізоформ NO-синтази, її субстрату, пероксинітриду) та транскрипційного ядерного фактора κB у механізмах порушення окиснювальних процесів, вуглеводного, ліпідного обмінів та гемокоагуляції в організмі лабораторних тварин за умов відтворення експериментального метаболічного синдрому.

У роботі показано, що функціональна активність нейрональної NO-синтази за умов експериментального МС обмежує в організмі щурів прояви IP, активацію ПОЛ, різноспрямовано впливає на показники АОС крові, зменшує утворення CAP у клітинах аорти щурів та ступінь гіперкоагуляційних зрушень за зовнішнім шляхом.

Функціональна активність індукцйбельної NO-синтази за умов експерименту посилює IP, збільшує прояви дисліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, призводить до активації у крові білих щурів декомпенсованого ПОЛ, що супроводжується виснаженням АО потенціалу, зменшенням активності СОД і каталази, збільшенням утворення CAP у клітинах аорти щурів та сприяє розвитку гіперкоагуляційних зрушень.

Введення щурам L-аргініну під час відтворення МС пригнічує активацію ПОЛ та підвищує АО потенціал, знижує вміст ліпопротеїнів низької і дуже низької щільності, обмежує в організмі щурів ступінь гіперкоагуляційних зрушень за зовнішнім шляхом, подовжує кінцевий етап гемокоагуляції – утворення фібрину.

Показано, що скевенджер пероксинітриду L-селенометіонін та інгібітори активації NF-κB (JSH-23 і метформіну гідрохлорид) за умов експерименту обмежують активацію ПОЛ, підвищують АО потенціал в крові, знижують продукцію CAP у клітинах аорти щурів, прояви дисліпопротеїнемії, гіпертриацилгліцеролемії та обмежують гіперкоагуляцію.

Ключові слова: метаболічний синдром, NO-синтаза, L-аргінін, ядерний фактор κB, пероксинітрит, вуглеводний та ліпідний обмін, гемокоагуляція.

АННОТАЦІЯ

Талаш В.В. Роль NO- и NF-κB-зависимых процессов в патогенезе экспериментального метаболического синдрома. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины. – Харьков, 2016.

Диссертация посвящена решению научной задачи, которая заключается в выяснении роли компонентов системы оксида азота (различных изоформ NO-синтазы (NOS), ее субстрата, пероксинитрита) и транскрипционного ядерного фактора κB (NF-κB) в механизмах нарушения окислительных процессов, углеводного, липидного обменов и гемокоагуляции в организме лабораторных животных в условиях воспроизведения экспериментального метаболического синдрома (МС).

В работе исследовано влияние селективных ингибиторов нейрональной NOS (7-нитроиндазола), индуцибельной NOS (аминогуанидина), экзогенного L-аргинина, скавенджера пероксинитрита L-селенометионина, а также ингибиторов активации NF-κB (JSH-23 и метформина гидрохлорида) на состояние пероксидного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной (АО) системы, углеводного, липидного обмена, показатели коагуляционного гемостаза в плазме крови, а также продукцию супероксидного анион-радикала (САР) в тканях аорты крыс в условиях воспроизведения метаболического синдрома. Эксперименты выполнены на 85 белых крысах-самцах линии Вистар, массой 180–230 г.

Показано, что содержание белых крыс на углеводно-липидной диете в течение двух месяцев сопровождается развитием главных компонентов МС: инсулинорезистентности (ИР), висцерального ожирения, гипертриацилглицеролемии, дислипипроteinемии, системного воспалительного ответа, декомпенсированного ПОЛ, которое сопровождается уменьшением АО потенциала крови, снижением активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы в крови, повышением продукции САР, развитием гиперкоагуляции по внешнему и внутреннему пути, ускорением конечного этапа гемокоагуляции – образования фибрина и угнетением фибринолиза.

В работе показано, что функциональная активность нейрональной NOS в условиях экспериментального МС ограничивает в организме крыс проявления ИР, активацию ПОЛ, разнонаправлено воздействует на показатели АО системы крови, уменьшает продукцию САР в клетках аорты крыс и степень гиперкоагуляционных нарушений по внешнему пути. Функциональная активность индуцибельной NOS в условиях эксперимента усиливает ИР, увеличивает проявления дислипипроteinемии и гипертриацилглицеролемии, приводит к активации у крови белых крыс декомпенсированного ПОЛ, что сопровождается истощением АО потенциала, снижением активности АО ферментов (СОД и каталазы), увеличением

продукции супероксида в клетках аорты крыс и способствует развитию гиперкоагуляционных нарушений.

Введение крысам L-аргинина во время воспроизведения МС уменьшает проявления дислиппротеинемии, ограничивает активацию ПОЛ, повышает АО потенциал и снижает степень гиперкоагуляционных сдвигов по внешнему пути, удлиняет конечный этап гемокоагуляции – образование фибрина.

Применение скавенджера пероксинитрита L-селенометионина в условиях эксперимента уменьшает проявления дислиппротеинемии и гипертриацилглицеролемии, ограничивает активацию ПОЛ, повышает активность АО ферментов (СОД, каталазы), снижает степень гиперкоагуляционных нарушений.

Показано, что JSH-23 и метформина гидрохлорид в условиях воспроизведения МС ограничивает в организме крыс проявления ИР, гипертриацилглицеролемии, дислиппротеинемии, активацию ПОЛ, повышают АО потенциал в крови, уменьшают продукцию САР в клетках аорты крыс. Выявлены механизмы ограничения процесса гиперкоагуляции при введении крысам JSH-23 (влияние на внешний и внутренний пути свертывания крови, механизм образования фибрина, увеличение фибринолитической активности плазмы) и метформина гидрохлорида (воздействие на внешний и внутренний пути коагуляционного гемостаза).

Ключевые слова: метаболический синдром, NO-синтаза, L-аргинин, ядерный фактор κB, пероксинитрит, углеводный и липидный обмен, гемокоагуляция.

SUMMARY

Talash V.V. Role of NO- and NF-κB-dependent processes in pathogenesis of modeled metabolic syndrome. – A manuscript.

Thesis for a Candidate of Medical Sciences degree by Specialty 14.03.04 – Pathological Physiology. – Kharkiv National Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine. – Kharkiv, 2016.

The thesis is devoted to exploring the role of nitric oxide system components (different isoforms of NO-synthase and its substrate, peroxyxynitrite) and transcriptional nuclear factor κB in the mechanisms of derangements of oxidative processes, carbohydrate and lipid metabolism, and hemocoagulation in laboratory animals under the conditions of modelled metabolic syndrome.

The results obtained have shown the functional activity of neuronal NO-synthase in the modeled metabolic syndrome limits manifestations of insulin resistance (IR), activation of lipid peroxidation (LPO) in rats, affects the indices of antioxidant (AO) blood system multidirectionally, reduces the formation of superoxide anion radical in cells of rats' aorta and the intensity of extrinsic hypercoagulation pathway. The functional activity of inducible NO-synthase in experimental conditions enhances IR, increases the signs of dyslipoproteinemia and hypertriacylglycerolemia, leads to the activation of decompensated LPO in the blood of white rats that is accompanied by the exhaustion of AO potential, decreased activity of superoxide dismutase and catalase, increased formation of superoxide anion radicals in the cells of the aorta in the rats, and promotes hypercoagulation.

Introducing L-arginine to the rats under metabolic syndrome inhibits the activation of lipid peroxidation and enhances AO potential, lowers the content of low and very low density lipoproteins, limits the extent of extrinsic hypercoagulation pathway, prolongs the final stage of hemocoagulation (the formation of fibrin).

It has been shown that peroxynitrite scavenger L-selenomethionin and inhibitors of NF- κ B (JSH-23 and metformin hydrochloride) activation under the experiment demonstrate angioprotective effect, limit the activation of lipid peroxidation, increase AO potential levels, reduce the production of superoxide anion radicals in the cells of the rats' aorta, reduce the manifestations of dyslipoproteinemia, and hypertriacylglycerolemia, and limit hypercoagulation.

Key words: metabolic syndrome, NO-synthase, L-arginine, nuclear factor κ B, peroxynitrite, carbohydrate and lipid metabolism, hemocoagulation

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АО	– антиоксидант, антиоксидантний
АОС	– антиоксидантна система
ЕТЛ	– електронно-транспортний ланцюг
ІР	– інсулінорезистентність
ЛПДНЩ	– ліпопротеїни дуже низької щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності
МС	– метаболічний синдром
НАДН	– нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений
НАДФН	– нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений
ПІТ	– підшкірний інсуліновий тест
ПОЛ	– пероксидне окиснення ліпідів
САР	– супероксидний аніон-радикал
СОД	– супероксиддисмутаза
ТАГ	– триацилгліцерол
ТБК	– тіобарбітурова кислота
7-NI	– 7-нітроіндазол
JSH-23	– 4-метил- N-(3-фенілпропіл) бензол-1,2-діамін
NF-κB	– трансформаційний ядерний фактор κB
NO	– оксид азоту
NOS (nNOS, eNOS, iNOS)	– синтаза оксиду азоту (нейрональна, ендотеліальна, індуцибельна)