

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

**Наумко Роман Федорович**

УДК 612.452: 616.13-004.6

**ПАТОХІМІЧНІ ЗМІНИ В АРТЕРІЯХ І ВЕНАХ ЯК  
ЧИННИКИ РОЗВИТКУ ЇХ АДРЕНАЛІНОВИХ УРАЖЕНЬ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2005

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано на кафедрі нормальної і патологічної фізіології медичного інституту Сумського державного університету.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**Атаман Олександр Васильович,**

завідувач кафедри нормальної і патологічної фізіології медичного інституту Сумського державного університету.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**Французова Стелла Борисівна,**

завідуюча лабораторії патофізіології та експериментальної фармакології ЦНДЛ Українського національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

доктор медичних наук, професор

**Братусь Віктор Васильович,**  
завідувач лабораторії патофізіології НДІ кардіології  
ім. М.Д. Стражеско АМН України

**Провідна установа:** Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П. Комісаренка АМН України, м. Київ.

Захист відбудеться 21 березня 2006 року о 14<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.198.01 при Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України за адресою: 01024, Київ, вул. Богомольця 4.  
З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Автореферат розіслано 10 лютого 2006 року.

Вчений секретар  
Спеціалізованої вченої ради,  
доктор біологічних наук

Сорокіна-Маріна З.О.

1

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** У більшості промислово розвинених країн з високим ступенем урбанізації (до яких належить і Україна) перше місце серед причин захворюваності та смертності населення посідають хвороби серцево-судинної системи; однією з найбільш розповсюджених серед них є артеріосклероз та його ускладнення (інфаркт міокарда, аневризма аорти, інсульт, тромбоемболічні порушення та ін.) (Віхерт А.М., Седов К.Р., 1970; Соколова Р.І., 1996; Witteman J.C.M., Kok I.G. et al., 1986). Нині в Україні понад 60 % загального показника смертності населення зумовлено хворобами з первинним ураженням системи кровоносних судин (Медико-демографічний атлас України, 2001). За прогнозами, у XXI сторіччі збережеться переважання кардіоваскулярної патології у структурі захворюваності та смертності населення розвинених країн (Lee R.T., Libby P., 1998).

Однією з причин стрімкого зростання частоти серцево-судинних захворювань є істотне збільшення частоти та інтенсивності стресів у повсякденному житті сучасної людини (Братусь В.В., 1977; Журавльова А.І., Граєвська Н.Д., 1992; Меерсон Ф.З., 1984; Феліпова О.Ю., 2003). Пов'язане з цим збільшення вмісту адреналіну в крові (як результат станів гострого та хронічного стресу) викликає катехоламінові ураження судинної стінки, що є одним із факторів розвитку артеріосклерозу (Звягінцева Т.В., Желнін Е.В., Герман К.Б., 2004; Selye H., 1970). Введення тваринам великих доз адреналіну може розглядатися як адекватна експериментальна модель, що імітує реальну гіперадреналінемію у людей за умов стресу, введення адреналіну з лікувальною метою та наявності супутніх хвороб, що супроводжуються збільшенням вмісту адреналіну в крові.

Для розробки більш ефективних засобів етіологічно орієнтованої профілактики та патогенетично обґрунтованого лікування серцево-судинних хвороб (зокрема атеросклерозу і артеріосклерозу Менкеберга, та їх ускладнень) необхідно більш глибоке розуміння ролі як самої гіперадреналінемії в розвитку артеріосклерозу, так і додаткових чинників, дія яких може попереджувати або сприяти ушкоджуваному впливові на стінки кровоносних судин підвищеного вмісту адреналіну в крові.

Дотепер артеріосклероз Менкебергівського типу залишається менш дослідженим патологічним процесом, ніж атеросклероз. На теперішній час у патогенезі атеросклерозу та артеріосклерозу Менкеберга доведено наявність значного ушкоджуваного впливу надмірних кількостей адреналіну на тканини кровоносних судин, є багато відомостей про перебіг вільнорадикальних процесів, кальцифікації та порушень водно-електролітного обміну за умов його розвитку, але немає остаточної відповіді на питання – в чому полягає відносна роль перекисного окиснення ліпідів та накопичення кальцію у судинній тканині за умов розвитку адреналінових уражень кровоносних судин та застосування ангіопротекторів з різними механізмами дії?

Саме з'ясування цієї обставини і присвячено нашу роботу.

2

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертацію виконано у рамках плану наукових досліджень Сумського державного університету відповідно до науково-дослідної теми медичного інституту: "Вивчення стану здоров'я дитячого та дорослого населення Сумської області в умовах впливу несприятливих соціальних, економічних та екологічних чинників" (р/№ 0101U002098).

**Мета дослідження:** з'ясування ролі перекисного окиснення ліпідів у розвитку уражень кровоносних судин, зумовлених введенням тваринам високих доз адреналіну.

**Завдання:** 1. Визначити інтенсивність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантну активність тканин артерій і вен у динаміці розвитку їх адреналінових уражень у кролів.

2. Вивчити вплив ангіопротекторів з різними механізмами дії (антиоксидантів (АО), блокаторів кальцієвих каналів (БКК), комплексоутворювачів) на вміст продуктів ПОЛ та антиоксидантну активність артеріальної і венозної стінки за умов введенням тваринам високих доз адреналіну.

3. Дослідити вплив зазначених вище ангіопротекторів на зміни деяких показників, що характеризують дистрофічні ураження судинної стінки, зумовлені адреналіном: вміст кальцію у тканинах артерій і вен, об'єм інулінового простору, вміст води.

4. Охарактеризувати вплив високих доз адреналіну на вміст у судинній стінці макро- і мікроелементів, що є кофакторами антиоксидантних ферментів, іон-транспортуючих систем та ферментів енергетичного обміну.

**Об'єкт дослідження** – сироватка крові, грудна і черевна аорта, легенева артерія та задня порожниста вена кролів, а також сироватка крові, аорта та задня порожниста вена щурів.

**Предмет дослідження** – відносна роль ПОЛ та накопичення кальцію у розвитку уражень артерій і вен, зумовлених високими дозами адреналіну.

**Методи дослідження:** біохімічні методи визначення активності антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ), глутатіонпероксидази (ГП)) як факторів, що обмежують процеси ПОЛ у тканинах кровоносних судин. Біохімічні методи дослідження вмісту проміжних (гідропероксидів ліпідів (ГПЛ)) та кінцевих (Шиффових основ (ШО)) продуктів ПОЛ у тканинах стінки артерій і вен для оцінки активності процесів вільнорадикального окиснення як чинників ліпідних механізмів ушкодження клітин. Спектрофотометричне визначення вмісту кальцію у сироватці крові та тканинах кровоносних судин для кількісної оцінки кальцифікації судинної стінки. Спектрофотометричне визначення вмісту Mg, Cu, Zn, Fe, Mn у стінці артерій, вен як кофакторів іон-транспортуючих та антиоксидантних систем, ферментів енергетичного обміну з метою визначення порушень відповідних систем. Фізико-хімічні методи дослідження вмісту води (ВВ) та об'єму інулінового простору (ОІП) як показників порушення водно-електролітного обміну в результаті

3

ушкодження тканин кровоносних судин. Статистичні методи обробки цифрових даних.

#### **Наукова новизна одержаних результатів:**

1. Вперше як інструмент дослідження ролі ПОЛ у розвитку адреналінових уражень кровоносних судин використано фармакологічні агенти з різними механізмами ангіопротекторної дії (АО, БКК, комплексоутворювачі).

2. Вперше досліджено динаміку змін показників ПОЛ і антиоксидантної активності артеріальної і венозної стінки за умов введення тваринам високих доз адреналіну.

3. Вперше показано, що антиоксидант вітамін Е, який ефективно пригнічує процеси ПОЛ за умов адреналінової інтоксикації, у значно меншій мірі, ніж блокатор кальцієвих каналів ніфедипін, впливає на прояви дистрофічних уражень кровоносних судин – набряк і кальцифікацію. Це дало підстави для висновку про те, що в патогенезі адреналінових уражень судинної стінки, крім активації процесів ПОЛ, мають важливе значення й інші механізми, на які впливає ніфедипін.

4. Вперше охарактеризовано зміни вмісту макро- і мікроелементів у тканинах кровоносних судин за умов введенням тваринам високих доз адреналіну різної тривалості.

5. У роботі отримано дані, що доповнюють концепцію про механізми різної чутливості артерій і вен до розвитку адреналінових уражень. Зокрема показано, що у резистентних до таких уражень венозних судинах, на відміну від артерій, під впливом високих доз адреналіну збільшується антиоксидантна активність і вміст мікроелементів, що є кофакторами антиоксидантних ферментів, іон-транспортуючих білків та ферментів енергетичного обміну.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані в роботі експериментальні дані про значну активацію процесів ПОЛ у тканинах кровоносних судин за умов гіперадреналінемії розширюють наукові уявлення про механізми розвитку дистрофічно-склеротичних уражень судинної стінки.

Здобуті результати свідчать про те, що ангіопротектори з різними точками докладання своєї дії по-різному впливають на інтенсивність ПОЛ і антиоксидантну активність судин, з одного боку, і прояви дистрофічних змін у судинній стінці – з другого. Цю обставину слід брати до уваги, коли йдеться про вибір ефективних фармакологічних засобів захисту кровоносних судин від дії різних агентів, що ушкоджують судинну стінку.

Результати наукових досліджень, викладених у дисертації, впроваджено у навчальний процес на кафедрі нормальної і патологічної фізіології медичного інституту Сумського державного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем проведено інформаційний і патентний пошук, визначено мету та основні задачі дослідження, обрано методичні підходи для їх вирішення. Автор самостійно виконав експериментальні дослідження, математичну обробку, науковий аналіз та

4

узагальнення здобутих результатів, а також оформлення їх у вигляді таблиць, графіків і діаграм; сформулював та опублікував основні положення дисертації та висновки.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дисертації обговорено на VII підсумковій науково-практичній конференції Сумського державного університету “Сучасні проблеми клінічної та експериментальної медицини” (Суми, 1999), III Національному Конгресі патофізіологів України (Одеса, 2000), Міжнародній науково-практичній конференції “Фізіологія регуляторних систем” (Чернівці, 2003), II Республіканській науково-практичній конференції Сумського державного університету “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини” (Суми, 2003), IV Національному Конгресі патофізіологів України (Чернівці, 2004), III Всеукраїнській науково-практичній конференції Сумського державного університету “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини” (Суми, 2004), Міжнародній науковій конференції “III-тє читання ім. В.В. Підвисоцького” (Одеса, 2004), Міжнародній науково-практичній конференції Сумського державного університету “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини” (Суми, 2005), Міжнародній науковій конференції “IV-тє читання ім. В.В. Підвисоцького” (Одеса, 2005).

**Публікації.** Основний зміст дисертаційної роботи відображено в 13 наукових роботах, із них 5 – у фахових наукових журналах, решта – у матеріалах конференцій та конгресів. 8 наукових робіт опубліковано за одноосібною участю автора.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, викладення результатів та їх обговорення, підсумків, висновків, списку використаних літературних джерел у кількості 292 (169 вітчизняних і 123 іноземних). Роботу викладено на 168 сторінках, вона містить 27 таблиць і 27 рисунків.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

**Матеріали та методи дослідження.** Досліди виконано на 73 кролях обох статей віком 6 - 7 місяців масою 1600 - 2300 г, та на 30 безпорідних щурах обох статей віком 4 - 5 місяців масою 150 - 250 г. Тварин утримували у стандартних умовах віварію. Для моделювання артеріосклерозу менкебергівського типу як ушкоджувальний агент щоденно 1 раз на день використовували розведення 0,1 % розчину адреналіну гідрохлориду з розрахунку 50 мкг/кг маси тварини (кролям внутрішньовенно, щурам – внутрішньом'язово), що призводило до короточасного підвищення його концентрації в крові тварин у 1000 – 5000 разів (порівняно з нормою) і спричинювало розвиток гострої (при одноразовому введенні) та підгострої (при багаторазових введеннях) інтоксикації.

З метою з'ясування ролі перекисного окиснення ліпідів у розвитку адреналінових уражень кровоносних судин за умов застосування

5

ангіопротекторів з різними механізмами дії, використовували поєднане введення препаратів:

1) адреналін та вітамін Е (1 раз на день 10 % олійний розчин токоферолу ацетату з розрахунку 50 мг/кг у шлунок через зонд за 2 години до введення адреналіну);

2) адреналін та ніфедипін (1 раз на день водний розчин з розрахунку 30 мг/кг у шлунок через зонд за 30 хвилин до введення адреналіну);

3) адреналін та натрієва сіль етан-1-гідрокси-1,1-дифосфонові кислоти (ЕГДК) (1 раз на день водний розчин з розрахунку 130 мг/кг у шлунок через зонд за 2 години до введення адреналіну).

Через 1 добу після останнього введення препаратів (за винятком тієї групи щурів, яких забивали через 1 годину) кролів забивали за допомогою повітряної емболії, щурів декапітували, й одразу проводили забір матеріалу для досліджень. Об'єктами вивчення у кролів були: сироватка крові, грудна аорта, черевна аорта, легенева артерія та задня порожниста вена; у щурів – сироватка крові, аорта та задня порожниста вена.

*Вміст загальних ліпідів* у тканинах кровоносних судин визначали за методом Folch J. і співавт. (1957) у модифікації Bligh E.G. і Dyer W.J. (1975). *Визначення вмісту ГПЛ* у полієнових ліпідах проводили спектрофотометрично за характерним для дієнових кон'югатів УФ-спектром поглинання розчину ліпідів у метанол-гексані (5:1) за довжини хвилі 232 – 234 нм (Bolland J.L., Koch H.P., 1945). *Вміст ШО* визначали спектрофлуориметрично (максимум збудження флуоресценції - 360 нм, максимум випромінювання – 420 – 440 нм) (Csallany A.S., Ayal K.L., 1976).

Для визначення ферментативної активності (СОД, КТ, ГП) готували гомогенати досліджуваних тканин у співвідношенні тканина / буферний розчин = 1 / 9. Для розрахунку ферментативної активності ГП на 1 мг білка *вміст загального білка* визначали за утворенням комплексів пептидних зв'язків з іонами двохвалентної міді (Lowry O.H., 1973). Для визначення активності СОД і КТ з розрахунку на 1 мг білка *вміст загального білка* досліджували спектрофотометричним методом (за довжини УФ променів 260 – 280 нм). *Визначення активності СОД* проводили спектрофотометрично (довжина хвилі 540 нм) за відсотком інгібування відновлення нітротетразолію синього (Fried R., 1975). *Активність КТ* визначали спектрофотометрично (довжина хвилі 410 нм) за її здатністю гальмувати утворення з солями молібдену стійкого забарвленого комплексу (Королук М.А. та співавт., 1988). *Визначення активності ГП* проводили за методом Pinto R.E. і Bartley W. (1969) у модифікації Кругликової Г.А. і Штутман Ц.М. (1976). Як окиснювальний субстрат використовували перексид водню. ГП активність оцінювали за різницею між кількістю відновленого глутатіону в досліджуваній та контрольній (без H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) пробах (Sedlak J., Lindsay R.H., 1968).

*ВВ визначали*, фіксуючи зміну ваги зразка тканини при його повному висушуванні до постійної ваги в сушильній шафі при температурі 105 °С. *Визначення ОПП* проводили дифеніламіновим методом (Браун А.Д., 1937;

6

Виноградова Н.А., 1967). *Вміст загального кальцію у сироватці крові та вміст макро- і мікроелементів у тканинах* визначали спектрофотометрично в атомно-абсорбційному режимі при довжині хвилі для Ca – 422,2 нм, Mg – 285,0 нм, Cu – 324,4 нм, Zn – 213,6 нм, Fe – 248,6 нм, Mn – 279,5 нм.

Матеріал статистично опрацьовано з використанням параметричних (середня арифметична - M, похибка середньої арифметичної - m, достовірність відмінностей між двома виборками (критерій Стьюдента - t), вірогідність відмінностей двох виборок (P)) і непараметричних (критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні (критерій U) і точний метод Фішера для чотирьохпольної таблиці (ТМФ)) критеріїв статистики (Урбах В.Ю., 1985; Гублер В.Е., Генкін А.А., 1973). Використання непараметричних статистичних критеріїв дозволило з'ясувати достовірні відмінності в ряді випадків, коли параметричні критерії їх не виявляли.

## РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

### 1. Інтенсивність ПОЛ та антиоксидантна активність стінок кровоносних судин кролів у динаміці за умов введення високих доз адреналіну.

За умов введення тваринам високих доз адреналіну активація процесів ПОЛ у тканинах судинної стінки прямо пов'язана з утворенням хіноїдних катаболітів адреналіну з вільнорадикальними властивостями, та опосередковано – з кальцієвими механізмами ушкодження клітин і порушенням енергетичного обміну (Атаман О.В., 1990; Биць Ю.В., 1999). Активізація альтернативного хіноїдного шляху перетворення відбувається з метою утилізації надмірних кількостей адреналіну, що призводить до утворення адренохрому та вільних радикалів (семіхінонного та ін.) з подальшою інтенсифікацією реакцій ПОЛ (Амосова Е.Н. та співат., 1999). У відповідь на активацію

вільнорадикального окиснення в клітинах компенсаторно посилюється антиоксидантний захист (Абрамова Ж.И., 1985; Duthie G.G., 1999).

З метою дослідження окисно-антиоксидантного гомеостазу за умов гіперадреналінемії, у даній серії дослідів нами було визначено динаміку змін вмісту проміжних (ГПЛ) та кінцевих (ШО) продуктів ПОЛ і активності ряду антиоксидантних ферментів (СОД, КТ, ГП) у тканинах судинної стінки артеріальних і венозних судин кролів за умов щоденного введення адреналіну протягом 1, 3, 7 і 14 діб.

В усіх випадках різниця між відповідними показниками у грудній аорті та задній порожнистій вені є статистично достовірною. В аорті та задній порожнистій вені спостерігається чітка обернено пропорційна залежність: чим вище активність антиоксидантних ферментів, тим менше ступінь збільшення вмісту продуктів ПОЛ у тканині даної кровоносної судини, і навпаки (табл. 1, 2, рис. 1 – 3).

7

**Таблиця 1. Вміст ГПЛ (нмоль на 1 мг ліпідів;  $M \pm m$ ,  $n = 6$ ) у тканинах досліджуваних судин кролів за умов введення високих доз адреналіну різної тривалості**

Примітка: \* - статистично достовірні розбіжності відносно контролю ( $P < 0,05$ );

$P_1$  - статистично достовірні розбіжності між 3 та 2 групами кролів;

$P_2$  - статистично достовірні розбіжності між 4 та 3 групами кролів;

$P_3$  - статистично достовірні розбіжності між 5 та 4 групами кролів.

**Таблиця 2. Вміст ШО (відносні одиниці на 1 мг ліпідів;  $M \pm m$ ,  $n = 6$ ) у тканинах досліджуваних судин кролів за умов введення високих доз адреналіну різної тривалості**

Примітка: див. табл. 1.

**Рис. 1. Динаміка змін активності СОД (умовні одиниці на 1 мг білка ( $M$ ;  $n = 6$ )) у тканинах досліджуваних судин кролів за умов введення високих доз адреналіну різної тривалості**

Примітка: \* - статистично достовірні розбіжності відносно контролю ( $P < 0,05$ ).

8

**Рис. 2. Динаміка змін активності КТ (умовні одиниці на 1 мг білка (M; n = 6)) у тканинах досліджуваних судин кролів за умов уведення високих доз адреналіну різної тривалості** Примітка: див. рис. 1.

**Рис. 3. Динаміка змін активності ГП (мкмоль відновленого глутатіону за 1 хвилину на 1 г білка (M; n = 6)) у тканинах досліджуваних судин кролів за умов уведення високих доз адреналіну різної тривалості** Примітка: див. рис. 1.

У тканинах задньої порожнистої вени у першій тиждень вихідний вміст продуктів ПОЛ виявився у середньому в 1,8 – 2,3 рази менший за відповідні показники 3-х досліджених артерій (а активність антиоксидантних (АО) ферментів вени – у 1,5 - 2 рази вище), на другому тижні експерименту цей розрив ще збільшився і становив 3 – 7 рази (табл. 1, 2, рис. 1 – 3). Найбільш резистентною до гіперадреналінемії виявилась задня порожниста вена, оскільки саме в її тканинах спостерігалось мінімальне підвищення вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ і стійка активація всіх 3-х АО ферментів, що на 14 день експерименту порівняно з контрольними тваринами склало: ГПЛ – на 29,4 %, ШО – 34,0

9

%, СОД – 10,1 %, КТ – 25,8 %, ГП – на 25,9 % (табл. 1, 2, рис. 1 – 3). Цікавим фактом є поступове збільшення антиоксидантної активності артеріальної стінки у перші 3 доби експерименту, яке потім (імовірно через декомпенсацію) змінюється на її зменшення, і супроводжується різким збільшенням вмісту продуктів ПОЛ (табл. 1, 2, рис. 1 – 3).

Найменш резистентними до гіперадреналінемії виявились грудна і черевна аорти, оскільки в їх тканинах спостерігалось максимальне підвищення вмісту ГПЛ - з 3-го дня експерименту на 68,5 % і 65,4 % і ШО - з 7-го дня експерименту на 96,2 % і 62,0 % відповідно (табл. 1, 2), та значне зниження всіх 3-х антиоксидантних ферментів: КТ – з 7 дня експерименту на 18,2 % та 27,3 % відповідно, і СОД та ГП – з 14 дня на 28,5 % і 27,1 % та 24,6 % і 21,6 % відповідно (рис. 1 – 3).

Схожі результати були отримані іншими вченими при дослідженні артеріосклерозу Менкеберга, спричиненого введенням кролям вітаміну D<sub>2</sub> в дозі 100000 МО/кг. Зокрема, в досліджах Атамана (1990) за умов гіпервітамінозу Д в тканинах грудної аорти накопичення ГПЛ та ШО відбувалося в 2 рази більше, ніж у задній порожнистій вені, в той час як активність СОД, КТ та ГП навпаки у вені збільшувалась у 2 – 3 рази більше, ніж в аорті.

У наших дослідженнях проміжною (у порівнянні з аортою та веною) у відношенні резистентності до гіперадреналінемії виявилась легенева артерія, оскільки в ній спостерігалось збільшення вмісту продуктів ПОЛ більше (в 1,8 рази на 14 день експерименту), ніж у задній порожнистій вені (в 1,3 рази), але менше, ніж в аорті (в 2,3 – 3 рази) (табл. 1, 2). При цьому відмічалось зниження активності супероксиддисмутази АО системи, але менше (в 1,1 – 1,4 рази на 14 день експерименту), ніж в аорті (в 1,3 – 1,6 рази) (рис. 1, 2) і збільшення ГП активності, але менше (на 15,8 %), ніж у задній порожнистій вені (на 25,9 %) (рис. 3).

Виходячи з результатів проведених експериментів, за чутливістю до гіперадреналінемії досліджувані органи можна розташувати в ряд: задня порожниста вена (максимальна резистентність) – легенева артерія – черевна аорта – грудна аорта (мінімальна резистентність). Ці результати корелюють із даними про інтенсивність енергетичного обміну та резистентність тканин судинної стінки різних артерій та вен до дії різноманітних патогенних чинників (Атаман О.В., 1990; Быць Ю.В., 1999; Гарбузова В.Ю., 2004).

Зазначені особливості свідчать про те, що більш висока резистентність вен (порівняно з артеріями) до гіперадреналінемії може бути зумовлена ефективним та стійким захисно-компенсаторним збільшенням потужності енергозалежних антиоксидантних ферментних систем клітини, в той час як для артерій характерним є зрив компенсації з подальшим різким порушенням внутрішньоклітинного гомеостазу.

10

**2. Характеристика деяких ознак адреналінових уражень і вмісту макро- та мікроелементів у стінках кровоносних судин шурів у динаміці за умов уведення високих доз адреналіну.**

Відомо, що мідь, цинк та марганець мають властивості антиоксидантів непрямої дії (Воскресенский О.Н., 1992; Степура И.И., 1992; Бобирев В.Н., 1994). Розвиток катехоламінових уражень кровоносних судин супроводжується змінами у їх тканинах вмісту мікроелементів, що як кофактори входять до складу ферментів антиоксидантного

захисту, енергетичного обміну та іон-транспортуючих систем (Murray, 1996; Jones A.A., 1997; Lin C.S., 1999; та ін.). Для опосередкованої оцінки змін цих систем за умов гіперадреналінемії та визначення ознак набряку та кальцифікації (як проявів адреналінових уражень судин), нами було досліджено деякі характеристики хімічного складу (вміст води, Ca, Mg, Zn, Cu, Fe, Mn) сироватки крові та тканин аорти і задньої порожнистої вени щурів за умов введення адреналіну (50 мкг/кг) протягом 14 днів.

**Рис. 4. Динаміка змін ВВ, макро- та мікроелементів (% порівняно з інтактними тваринами (контрольна група) ( $M \pm m$ ,  $n = 5$ )) у тканинах аорти щурів за умов введення високих доз адреналіну різної тривалості**  
Примітка: \* - статистично достовірні розбіжності відносно контролю ( $P < 0,05$ ).

За статистикою, щури, коти та собаки є більш резистентними до розвитку ангіосклеротичних змін, ніж люди, кролі та морські свинки. В ході наших експериментів з'ясувалось, що в судинах щурів спостерігаються ознаки набряку та кальцифікації, аналогічні змінам у судинах кролів (див. пункт № 4 (стор. 16)) по суті, але менші за ступенем прояву, а саме: збільшення на 14 добу в аорті вмісту води, кальцію та магнію на 3,1 %, 90,6 % та 98,3 % відповідно (рис. 4, 5). Збільшення

11

вказаних показників у задній порожнистій вені лише на 0,1 %, 12,5 % та 10,0 % відповідно (рис. 4, 5) виявилось статистично недостовірним, що може свідчити про більшу резистентність венозної тканини щурів до адреналінових уражень.

**Рис. 5. Динаміка змін ВВ, макро- та мікроелементів (% порівняно з інтактними тваринами (контрольна група) ( $M \pm m$ ,  $n = 5$ )) у тканинах задньої порожнистої вени щурів за умов введення високих доз адреналіну різної тривалості**  
Примітка: див. рис. 4.

Зміни вмісту загального кальцію у сироватці крові характеризуються початковим зниженням на 24,5 % (порівняно з інтактними щурами) через 1 годину після введення адреналіну, збільшенням на 12 % через 1 добу та зменшенням на 10,6 %, 21,2 % і 17,0 % на 3, 7 і 14 добу експерименту відповідно. Це може свідчити про наявність зв'язку між змінами вмісту кальцію у крові та у тканинах кровоносних судин щурів.

Отримані нами дані про зміни вмісту міді, цинку, заліза та марганцю (як кофакторів ферментів) можуть опосередковано свідчити про більш активні захисно-компенсаторні реакції венозної тканини (порівняно з артеріальною) за умов введення щурам високих доз адреналіну. А саме: у задній порожнистій вені вміст вказаних елементів збільшився на 99,2 %, 105,3 %, 48,0 % та 174,8 % відповідно, в той час як в аорті щурів вміст міді та цинку зріс всього на 36,7 % та 23,8 %, а вміст заліза та марганцю взагалі зменшився на 62,1 % та 36,0 % відповідно (рис. 4, 5).

Одержані нами результати можуть свідчити, про те що: по-перше – у щурів (як і у кролів) вени також є більш резистентними до розвитку адреналінових уражень, ніж артерії; і по-друге - одними з механізмів цієї активної резистентності можуть бути більш активні процеси обміну речовин та антиоксидантного захисту.

### 3. Вплив ангіопротекторів із різними механізмами дії на інтенсивність ПОЛ та антиоксидантну активність у стінках кровоносних судин кролів за умов уведення високих доз адреналіну.

Оскільки за умов гіперадреналінемії ураження судинної стінки супроводжується активацією процесів ПОЛ і перевантаженням клітин кальцієм, то для з'ясування ролі цих процесів у розвитку адреналінового артеріосклерозу як інструмент аналізу було використано різні фармакологічні агенти з ангіопротекторною дією, що здатні вибірково обмежувати розвиток одного із цих механізмів: АО (вітамін Е) та антагоністи кальцію (БКК – ніфедипін і комплексоутворювач – ЕГДК).

**Рис. 6. Зміни вмісту ГПЛ (нмоль на 1 мг ліпідів ( $M \pm m$ ,  $n = 5$ )) у тканинах судинної стінки кролів інтактних (група № 1) та за умов уведення високих доз адреналіну (група № 2) у комбінації з ангіопротекторами (групи № 3 – 5) протягом 14 діб**

Примітка: <sup>▲</sup> - статистично достовірні розбіжності відносно групи № 1 ( $P < 0,05$ );  
\* - статистично достовірні розбіжності відносно групи № 2 ( $P < 0,05$ ).

Результати експерименту свідчать, що гіперадреналінемія (і корегована, і некорегована) призводить до інтенсифікації реакцій ПОЛ та змін активності антиоксидантних ферментів в усіх досліджених органах (рис. 6, 7, табл. 3 – 5). В усіх випадках (у кролів контрольної групи (інтактних), за умов гіперадреналінемії, а також при поєднаному введенні адреналіну з кожним із використаних ангіопротекторів) вміст ГПЛ і ШО є мінімальним у задній порожнистій вені, більшим – у легеневій артерії та максимальним – в аорті (у грудній аорті – більше, ніж у черевній), а активність СОД, КТ і ГП – навпаки (рис. 6, 7, табл. 3 – 5).

Зміни досліджуваних показників у грудній і черевній аорті під дією вітаміну Е та ніфедипіну відносно контролю виявились значними в усіх

випадках: зменшення вмісту ГПЛ на 42,1 % і 41,0 % та 24,8 % і 20,8 %, ШО – на 52,0 % і 44,3 % та 33,8 % і 26,7 %, а також збільшення активності СОД на 24,3 % і 28,8 % та 17,4 % і 13,7 %, КТ – на 80,0 % і 63,6 % та 40,0 % і 36,4 %, ГП – на 27,8 % і 23,5 % та 20,6 % і 17,7 % відповідно (рис. 6, 7, табл. 3 – 5). У задній порожнистій вені вітамін Е та ніфедипін не викликали статистично достовірних змін у жодному із зазначених показників. За дослідженими показниками легенева артерія посіла проміжне місце (порівняно з аортою та веною). Введення ЕГДК кролям з гіперадреналінемією у жодному з випадків не спричинювало достовірних змін досліджуваних показників.

**Рис. 7. Зміни вмісту ШО (відносні одиниці на 1 мг ліпідів ( $M \pm m$ ,  $n = 5$ )) у тканинах судинної стінки кролів інтактних (група № 1) та за умов уведення високих доз адреналіну (група № 2) у комбінації з ангіопротекторами (групи № 3 – 5) протягом 14 діб** Примітка: див. рис. 6.



**Таблиця 3. Активність СОД (умовні одиниці на 1 мг білка;  $M \pm m$ ,  $n = 5$ ) у тканинах судинної стінки кролів інтактних (група № 1) та за умов уведення високих доз адреналіну (група № 2) у комбінації з ангіопротекторами (групи № 3 – 5) протягом 14 діб**

Примітка: <sup>▲</sup> - статистично достовірні розбіжності відносно групи № 1 ( $P < 0,05$ );  
\* - статистично достовірні розбіжності відносно групи № 2 ( $P < 0,05$ ).

14

**Таблиця 4. Активність КТ (умовні одиниці на 1 мг білка;  $M \pm m$ ,  $n = 5$ ) у тканинах судинної стінки кролів інтактних (група № 1) та за умов уведення високих доз адреналіну (група № 2) у комбінації з ангіопротекторами (групи № 3 – 5) протягом 14 діб**

Примітка: див. табл. 3.

**Таблиця 5. Активність ГП (мкмоль відновленого глутатіону за 1 хвилину на 1 г білка;  $M \pm m$ ,  $n = 5$ ) у тканинах судинної стінки кролів інтактних (група № 1) та за умов уведення високих доз адреналіну (група № 2) у комбінації з ангіопротекторами (групи № 3 – 5) протягом 14 діб**

Примітка: див. табл. 3.

Зазначені факти свідчать, що максимальний ефект у відношенні зниження вмісту продуктів ПОЛ та компенсаторної активації антиоксидантних ферментів у стінці кровоносних судин за умов розвитку адреналінового артеріосклерозу має антиоксидант (вітамін Е), а антагоністи кальцію: БКК (ніфедипін) – помірний, у той час як комплексоутворювач (ЕГДК) взагалі не має достовірного впливу.

#### **4. Характеристика деяких ознак адреналінових уражень кровоносних судин кролів за умов впливу різних фармакологічних агентів з ангіопротекторною дією**

Відомо, що накопичення кальцію у судинній тканині є проявом адреналінового ураження а також ознакою розвитку медіакальцинозу (Josue M.O., 1903; Широкогоров І.І., 1905; Атаман О.В., 1990). З метою дослідження кальцифікації артерій і вен, ми визначали вміст загального кальцію в сироватці крові ( $Ca_{кр.}$ ) та тканинах судинної стінки ( $Ca_{тк.}$ ) аорти, легеневої артерії та задньої порожнистої вени кролів за умов використання різних ангіопротекторів на фоні введення адреналіну.

15

За умов введення високих доз адреналіну, спостерігається значне збільшення  $Ca_{кр.}$  (на 3,7 % порівняно з інтактними кролями), а також незначне зменшення цього показника відносно гіперадреналінемічних тварин під дією вітаміну Е (на 1,9 %), а під впливом антагоністів кальцію - виражене достовірне його зниження на 4,7 % під дією ніфедипіну, та на 6,5 % - ЕГДК. Більше того, ці сполуки зменшують  $Ca_{кр.}$  до величин навіть менших, ніж в інтактних кролів: ЕГДК – на 2,9 %, ніфедипін – на 1,0 %.

Отже, у кролів з гіперадреналінемією ніфедипін знижує збільшений вміст кальцію у крові до норми, а ЕГДК – нижче норми; вітамін Е на ці показники не впливає. Між збільшенням вмісту кальцію у крові і тканинах кровоносних судин прямого патогенетичного зв'язку не виявлено – ці процеси відбуваються незалежно один від одного.

Зниження  $Ca_{тк.}$  (відносно контрольної групи) під дією ніфедипіну відбувалось у грудній аорті на 42,5 %, черевній аорті – 45,1 %, легеневої артерії – 57,4 %; під дією вітаміну Е – у грудній аорті на 30,2 %, черевній аорті – 25,3 %, легеневої артерії – 28,3 %; під дією ЕГДК – у грудній аорті на 23,6 %, черевній аорті – 21,0 %, легеневої артерії – 18,5 % (рис. 8).

**Рис. 8. Зміни вмісту кальцію (ммоль/г сухої тканини ( $M \pm m$ ,  $n = 6$ )) у тканинах судинної стінки кролів інтактних (група № 1) та за умов уведення високих доз адреналіну (група № 2) у комбінації з ангіопротекторами (групи № 3 – 5) протягом 14 діб**

Примітка: <sup>▲</sup> - статистично достовірні розбіжності відносно групи № 1 ( $P < 0,05$ );

\* - статистично достовірні розбіжності відносно групи № 2 ( $P < 0,05$ ).

Таким чином, за умов адреналінового артеріосклерозу, блокатор кальцієвих каналів (БКК) більш активно ніж антиоксидант (АО) обмежує накопичення кальцію в артеріальній тканині.

Отримані експериментальні дані про суттєве зменшення накопичення продуктів ПОЛ під впливом блокатора кальцієвих каналів, і кальцію – під впливом антиоксиданту, свідчать про наявність взаємозалежності між накопиченням у судинній тканині продуктів ПОЛ та кальцію.

16

Відсутність достовірного патогенетичного зв'язку між змінами  $Ca_{кр.}$  і  $Ca_{тк.}$ , а також набагато більший ефект ніфедипіну (порівняно з ЕГДК) стосовно зниження  $Ca_{тк.}$  може свідчити про те, що у кролів за умов гіперадреналінового артеріосклерозу збільшення  $Ca_{тк.}$  (кальцифікація тканин судинної стінки) зумовлено переважно підвищенням концентрації внутрішньоклітинного кальцію та активацією механізмів кальцієвого ушкодження клітин (дистрофічним механізмом обвапнення), ніж підвищенням  $Ca_{кр.}$  і концентрації позаклітинного кальцію та кальцифікацією міжклітинної речовини (метастатичним механізмом обвапнення).

Треба зазначити, що в досліджах Гарбузової В.Ю. (2004) за умов артеріосклерозу Менкеберга, спричиненого введенням кролям вітаміну  $D_2$  в дозі 100000 МО/кг, на відміну від адреналінової моделі, накопичення кальцію та води в аортальній тканині максимально обмежував не ніфедипін, а дифосфонова кислота і вітамін Е відповідно. Це свідчить, що за умов гіпервітамінозу Д, на відміну від гіперадреналінемії, відсутній зв'язок між ПОЛ та кальцифікацією, а сама кальцифікація розвивається не за дистрофічним, а за метастатичним типом.

Відомо, що розвиток набряку судинної стінки, який розвивається внаслідок накопичення у тканині як продуктів ПОЛ, так і кальцію, є важливим проявом адреналінових уражень кровоносних судин (Fisher, 1905; Nass, 1958). Для оцінки цього показника в нашій роботі було використано визначення об'єму інтулінового простору (ОІП) та вмісту води (ВВ) у тканинах артеріальних і венозних судин кролів за умов використання різних ангіопротекторів на фоні введення адреналіну.

Результати експериментів (табл. 6) свідчать, що гіперадреналінемія (і коригована, і некоригована) призводить до збільшення ВВ та ОІП у тканинах усіх досліджуваних судин. Використані нами ангіопротектори у більшості випадків значно обмежували розвиток набряку в артеріальній стінці: застосовані АО та БКК зменшували інтенсивність процесів ПОЛ і накопичення кальцію в артеріальній тканині, що призводило до зниження ВВ та ОІП відносно кролів, яким вводили лише адреналін.

А саме: під дією ніфедипіну ВВ знижувався (відносно контрольної групи) у грудній аорті на 3,4 %, черевній аорті – 3,9 %, легеневій артерії – 1,7 %; під дією вітаміну Е – у грудній аорті на 1,8 %, черевній аорті – 2,2 %, легеневій артерії – 0,6 %; під дією ЕГДК – у черевній аорті на 0,3 %, легеневій артерії – 0,2 %, а у грудній аорті ВВ не змінювався.

Зменшення ОІП (порівняно з контролем) під дією ніфедипіну відбувалось у грудній аорті на 10,3 %, черевній аорті – 11,8 %, легеневій артерії – 8,3 %; під дією вітаміну Е – у грудній аорті на 7,2 %, черевній аорті – 7,7 %, легеневій артерії – 3,2 %; під дією ЕГДК – у грудній аорті на 0,6 %, черевній аорті – 1,9 %, легеневій артерії – 0,5 % (табл. 6).

17

Зміни ВВ та ОІП у тканинах задньої порожнистої вени виявились статистично недостовірними, що підтверджує високу резистентність клітин даного типу судин до ушкоджувальних чинників.

**Таблиця 6. ОІП (мл/100 г вологої тканини;  $M \pm m$ ,  $n = 6$ ) у тканинах судинної стінки кролів інтактних (група № 1) та за умов уведення високих доз адреналіну (група № 2) у комбінації з ангіопротекторами (групи № 3 – 5) протягом 14 діб**

Примітка: <sup>▲</sup> - статистично достовірні розбіжності відносно групи № 1 (P<0,05);  
\* - статистично достовірні розбіжності відносно групи № 2 (P<0,05).

Отже, розвиток набряку в артеріальній тканині блокує кальцієві канали обмежує активніше, ніж антиоксидант, що може свідчити про більшу роль кальцій-опосередкованих механізмів ушкодження (ніж процесів ПОЛ) у розвитку адреналінових уражень кровососних судин.

\* \* \*

Важливими механізмами ушкодження судинної стінки за умов гіперадреналінемії є процеси ПОЛ та кальцій-опосередковані реакції, а механізмами клітинної резистентності до цих ушкоджень є енергозалежні антиоксидантні системи та іон-транспортуючі білки. Отримані результати про зміни вмісту води, кальцію, магнію та мікроелементів у тканинах артерій та вен кролів і щурів корелюють із власними та літературними даними про зміни антиоксидантної активності та процесів ПОЛ, систем активного іонного транспорту та інтенсивності обмінних процесів (зокрема енергетичного обміну) у тканинах цих кровососних судин.

Таким чином, причинами більшої резистентності вен ніж артерій а також щурів ніж кролів до адреналінових уражень кровососних судин зокрема, і до розвитку артеріосклерозу взагалі, можуть бути кількісні та якісні характеристики систем активної резистентності (зокрема АО захисту та систем активного іонного транспорту), особливості енергетичного обміну, особливості функціонування системи ейкозаноїдів та синтезу оксиду азоту (NO), співвідношення підтипів та можливість десенситизації б- та в-адренорецепторів, вміст кальцієвих каналів у клітинних мембранах, механізми трофіки, специфіка гістологічної будови, системні впливи з боку факторів крові і т. д.

18

Дані, одержані при використанні ангіопротекторів з різними механізмами дії (АО, БКК і комплексоутворювачів), можуть означати, що при введенні тваринам високих доз адреналіну, накопичення кальцію у судинній тканині спричинює більш важкі ураження кровососних судин, ніж накопичення продуктів ПОЛ (рис. 9).

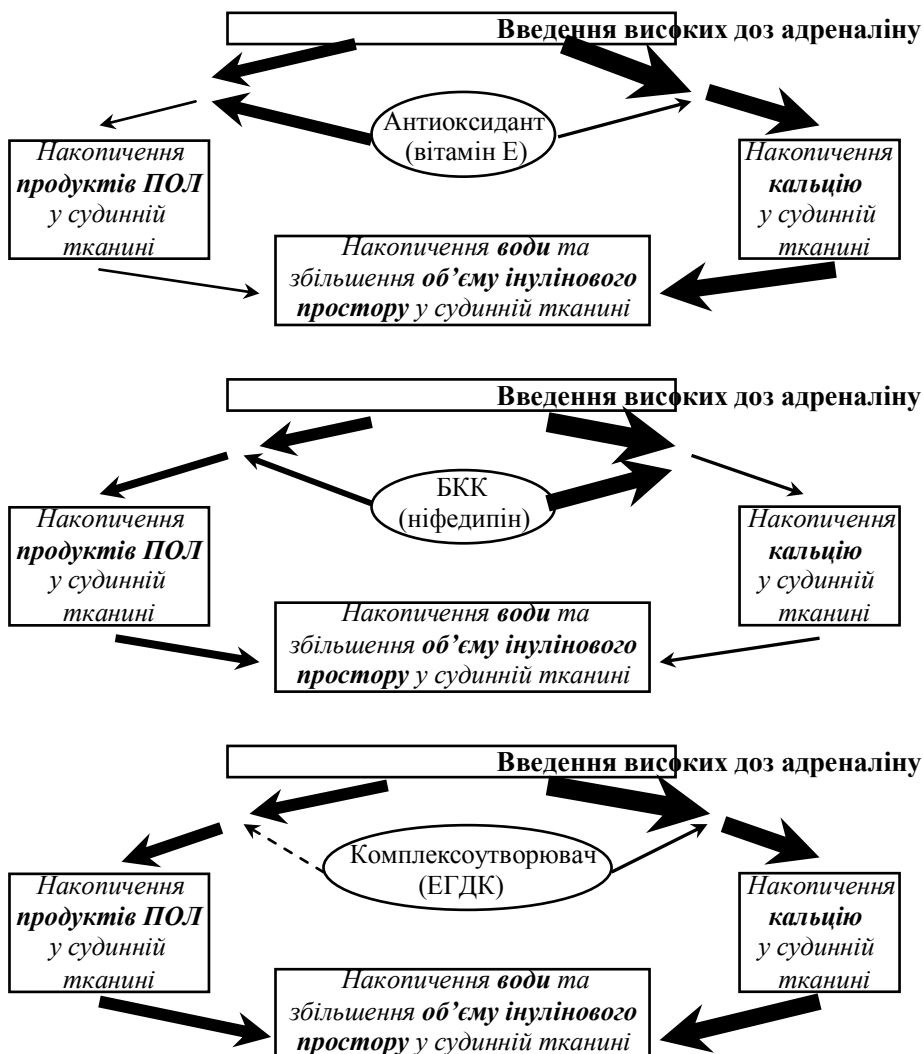


Рис. 9. Вплив ангіопротекторів із різними механізмами дії на розвиток адреналінових уражень судинної стінки кролів за умов введення високих доз адреналіну

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і новий підхід до розв'язання наукової проблеми – патогенезу експериментальних адреналінових уражень кровоносних судин. За допомогою фармакологічних агентів з різними механізмами ангіопротекторної дії (антиоксидантів, блокаторів кальцієвих каналів, комплексоутворювачів) досліджено роль ПОЛ і кальцію у розвитку дистрофічних змін у судинній стінці за умов введення тваринам високих доз адреналіну.

1. При введенні тваринам адреналіну з розрахунку 50 мкг/кг протягом 14 днів, адреналінові ураження артеріальних судин характеризуються значним прогресуючим зменшенням антиоксидантної активності судинної тканини, що супроводжується збільшенням вмісту продуктів ПОЛ, води, об'єму інулінового простору, а також кальцію, магнію, міді, цинку, та зменшенням вмісту заліза та марганцю.

2. Введення кролям високих доз адреналіну спричинюється до зростання вмісту проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ у тканинах усіх досліджуваних кровоносних судин; інтенсивність накопичення гідропероксидів та Шиффових основ у венах є значно нижчою, ніж в артеріях.

3. Для розвитку адреналінових уражень в артеріальних судинах кролів характерним є зниження в них антиоксидантної ферментної активності – супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази, тимчасом як у венозній стінці зазначена ферментна активність зростає. Більша антиоксидантна активність венозної тканини може бути одним із чинників більшої резистентності вен до катехоламінових уражень.

4. Адреналінова інтоксикація у кролів супроводжується розвитком ознак дистрофічних уражень кровоносних судин: збільшенням об'єму інулінового простору та вмісту води і кальцію у тканинах судинної стінки. Вираженість зазначених ознак у тканинах венозних судин є значно меншою, ніж у тканинах досліджених артерій; а легенева артерія за усіма дослідженими показниками посідає проміжне місце, порівняно з аортою та веною.

5. Введення щурам високих доз адреналіну (50 мкг/кг) протягом 14 днів спричинює збільшення вмісту води, кальцію, магнію, міді та цинку в тканинах аорти і задньої порожнистої вени. Водночас виявлено збільшення вмісту заліза та марганцю у венозній тканині і, навпаки, зменшення вмісту цих мікроелементів в аортальній стінці. Зміни зазначених показників у венозній тканині є меншими, ніж в артеріальній, що може бути пов'язано з більшою резистентністю вен до адреналінових ушкоджень, як порівняти з артеріями.

6. Застосування вітаміну Е (50 мг/кг) у кролів за умов уведення високих доз адреналіну протягом 14 днів веде до істотного зменшення вмісту продуктів ПОЛ та збільшення антиоксидантної ферментної активності у артеріальних судинах, тимчасом як у венозних судинах ці показники зменшуються. Ніфедипін (30 мг/кг) має менший вплив на зазначені

20

показники, а етан-1-гідрокси-1,1-дифосфонові кислота (ЕГДК) (130 мг/кг) на них не впливає.

7. За умов за умов уведення високих доз адреналіну у кролів ніфедипін у більшій мірі, ніж вітамін Е, зменшує об'єм інулінового простору та вміст води у тканинах судинної стінки; ЕГДК на ці показники не впливає. За цих умов, вміст кальцію в артеріях і венах максимально знижує ніфедипін, у меншій мірі – вітамін Е, і мінімально – ЕГДК.

8. У кролів за умов уведення високих доз адреналіну ніфедипін знижує збільшений вміст кальцію у крові до норми, а ЕГДК – нижче норми; вітамін Е на цей показник не впливає. Між збільшенням вмісту кальцію у крові та судинній тканині прямого патогенетичного зв'язку не виявлено.

9. Дані, одержані при використанні ангіопротекторів з різними механізмами дії (антиоксидантів, блокаторів кальцієвих каналів і комплексоутворювачів), можуть означати, що при введенні тваринам високих доз адреналіну, накопичення кальцію у судинній тканині спричинює більш важкі ураження кровоносних судин, ніж накопичення продуктів ПОЛ.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ

1. Наумко Р.Ф. Дія коригуючих впливів на зміни активності антиоксидантних ферментів та вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів у стінці кровоносних судин у патогенезі гіперадреналінового артеріосклерозу. // Вісник Сумського державного університету. – 2003. – № 9 (55). – С. 141-152.
2. Наумко Р.Ф. Динаміка активності антиоксидантних ферментів і вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів у стінці кровоносних судин тварин за умов гіперадреналінемії. // Фізіологічний журнал. – 2004. – Т. 50, № 3. – С. 30–38.
3. Наумко Р.Ф. Вплив ангіопротекторів на розвиток кальцієвих і електролітно-осмотичних механізмів ушкодження тканин кровоносних судин у патогенезі гіперадреналінового артеріосклерозу. // Вісник Сумського державного університету. – 2004. – № 11 (70). – С. 36-45.
4. Атаман О.В., Наумко Р.Ф. Порівняльна характеристика ектонуклеотидазної активності різних органів і тканин холоднокровних і теплокровних тварин. // VII підсумкова науково-практична конференція Сумського державного університету “Сучасні проблеми клінічної та експериментальної медицини”. – 1999. – С. 203-204.
5. Атаман О.В., Гарбузова В.Ю., Наумко Р.Ф. Експериментальне вивчення резистентності венозних судин до розвитку атеросклеротичних уражень. // Фізіологічний журнал. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 3–4.
6. Атаман О.В., Гарбузова В.Ю., Наумко Р.Ф. Експериментальне вивчення механізмів кальцифікації стінок кровоносних судин. // Фізіологічний журнал. – 2002. – Т. 48, № 4. – С. 81-82.
7. Наумко Р.Ф. Експериментальне вивчення вмісту мікро- та макроелементів в тканинах внутрішніх органів тварин за умов гіпервітамінозу Д2. // II Республіканська науково-практична конференція Сумського державного університету “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини”. – 2003. – С. 4-5.

21

8. Наумко Р.Ф. Використання атомно-абсорбційної спектроскопії для визначення вмісту мікро- та макроелементів у тканинах внутрішніх органів тварин за умов порушення регуляції фосфорно-кальцієвого обміну. // Буковинський медичний вісник. – 2003. – Т. 7, № 1-2. – С. 111-112.

9. Наумко Р.Ф. Зміни вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної активності у стінці кровоносних судин тварин за умов введення високих доз адреналіну. // III Всеукраїнська науково-практична конференція Сумського державного університету "Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини". – 2004. – С. 5-6.
10. Атаман О.В., Гарбузова В.Ю., Наумко Р.Ф. Вплив ангіопротекторів на вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів у стінках кровоносних судин за умов гіпервітамінозу D і гіперадреналінемії. // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. 3, № 2, Ч. 1. – С. 69-71.
11. Наумко Р.Ф. Зміни вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів у стінці кровоносних судин під дією антагоністів кальцію та антиоксидантів за умов гіперадреналінемії. // Міжнародна наукова конференція "III-ті читання ім. В.В. Підвисоцького". – 2004. – С. 69-70.
12. Наумко Р.Ф. Динаміка змін вмісту води, макро- та мікроелементів у стінках кровоносних судин щурів за умов гіперадреналінемії. // Міжнародна науково-практична конференція Сумського державного університету "Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини". – 2005. – С. 9-10.
13. Атаман О.В., Гарбузова В.Ю., Наумко Р.Ф. Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів і кальцію в стінках кровоносних судин за умов гіперадреналінемії і гіпервітамінозу D та фармакологічної їх корекції. // Міжнародна наукова конференція "IV-ті читання ім. В.В. Підвисоцького". – 2005. – С. 21-22.

#### **Анотація**

**Наумко Р.Ф. Патохімічні зміни в артеріях і венах як чинники розвитку їх адреналінових уражень. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ, 2005.

Дисертацію присвячено експериментальному дослідженню ролі перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у розвитку артеріосклерозу кровоносних судин за умов адреналінової інтоксикації. Показано, що при введенні кролям високих доз адреналіну (50 мкг/кг) протягом 14 днів збільшення об'єму інулінового простору, вмісту води, кальцію та продуктів ПОЛ в артеріальній тканині відбувається інтенсивніше, ніж у венозній. Було з'ясовано, що для розвитку адреналінових уражень в артеріальних судинах кролів характерним є зниження в них активності антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази, тимчасом як у венозній стінці активність цих ферментів зростає. Більша антиоксидантна активність венозної тканини може бути одним із чинників більшої резистентності вен до катехоламінових уражень, порівняно з артеріями.

22

При введенні щурам високих доз адреналіну (50 мкг/кг) протягом 14 днів збільшення вмісту води, кальцію та магнію в тканинах аорти відбувається інтенсивніше, ніж у задній порожнистій вені. І навпаки, вміст міді, цинку, заліза та марганцю активніше зростає у венозній тканині, в той час як вміст заліза та марганцю в аортальній тканині взагалі знижується. Отримані результати можуть свідчити про більш важкі адреналінові ураження артерій щурів та менш активні захисно-компенсаторні реакції в цій тканині, порівняно з венами.

Встановлено, що у кролів вітамін Е, який знижує вміст продуктів ПОЛ та обмежує ушкодження стінки кровоносних судин (знижує об'єм інулінового простору та вміст води), зменшує і вміст кальцію в судинній стінці. При цьому ніфедипін знижує і вміст кальцію, і показники ушкодження стінки кровоносних судин активніше, ніж вітамін Е. Етан-1-гідрокси-1,1-дифосфоновна кислота на зазначені показники істотного впливу не чинить.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження можуть означати, що при введенні тваринам високих доз адреналіну, накопичення кальцію у судинній тканині спричинює більш важкі ураження кровоносних судин, ніж накопичення продуктів ПОЛ.

Ключові слова: адреналін, антиоксидант, артеріосклероз Менкеберга, атеросклероз, кальциноз, кровоносні судини, перекисне окиснення ліпідів.

#### **Аннотация**

**Наумко Р.Ф. Патохимические изменения в артериях и венах как факторы развития их адреналиновых повреждений. – Рукопись.**

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев, 2005.

Артериосклероз Менкеберга, для которого характерны медианекроз, медиакальциноз и медиасклероз сосудов эластического и эластически-мышечного типов, широко распространён в человеческой популяции. Одним из этиологических факторов развития данного заболевания является повреждающее действие высоких доз адреналина на стенку кровеносных сосудов. Окончательно нерешённым остаётся вопрос о роли свободнорадикального окисления и кальциевых механизмов повреждения тканей в патогенезе адреналинового артериосклероза. Для разработки более эффективных средств этиологически направленной профилактики и патогенетически обоснованного лечения артериосклероза необходимо более глубокое понимание роли как самой гипердреналинемии в развитии этого патологического процесса, так и дополнительных факторов, действие которых может предотвращать или способствовать катехоламиновым повреждениям сосудистой стенки. Введение животным высоких доз адреналина может рассматриваться как адекватная экспериментальная модель, имитирующая реальную гипердреналинемию у людей в условиях стресса, введения адреналина с лечебной целью или при наличии сопутствующих заболеваний, сопровождающихся повышенным содержанием адреналина в крови.

23

Диссертация посвящена экспериментальному исследованию роли перекисного окисления липидов (ПОЛ) в развитии артериосклероза кровеносных сосудов при адреналиновой интоксикации. Впервые как инструмент анализа механизмов кальцификации сосудистой стенки использованы фармакологические агенты с разными механизмами ангиопротекторного действия (антиоксиданты, блокаторы кальциевых каналов, комплексообразователи).

Повреждение сосудистой стенки моделировали путём введения животным раствора адреналина гидрохлорида в дозе 50 мкг/кг (кроликам – внутривенно, крысам – внутримышечно). В качестве корригирующих влияний были использованы различные ангиопротекторы: витамин Е (50 мг/кг), нифедипин (30 мг/кг) и натриевая соль этан-1-гидрокси-1,1-дифосфоновой кислоты (130 мг/кг). Объектами изучения у кроликов были: сыворотка крови, грудная аорта, брюшная аорта, легочная артерия и задняя полая вена; у крыс – сыворотка крови, аорта и задняя полая вена.

Показано, что при введении кроликам высоких доз адреналина (50 мкг/кг) в течение 14 дней увеличение объёма инулинового пространства, содержания воды, кальция и продуктов ПОЛ в артериальной ткани происходит интенсивнее, чем в венозной. Выяснено, что для развития адреналиновых поражений артериальных сосудов кроликов характерно снижение в них активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, в то время как в венозной стенке активность этих ферментов повышается. Более высокая активность антиоксидантных систем венозной ткани может быть одним из факторов большей резистентности вен к катехоламиновым повреждениям.

При введении крысам высоких доз адреналина (50 мкг/кг) в течение 14 дней повышение содержания воды, кальция и магния в тканях аорты происходит интенсивнее, чем в задней полой вене. И наоборот, содержание меди, цинка, железа и марганца активнее возрастает в венозной ткани, в то время как содержание железа и марганца в аортальной ткани вообще снижается. Полученные результаты могут свидетельствовать о более тяжёлых адреналиновых поражениях артерий крыс и менее активных защитно-компенсаторных реакциях в этой ткани, в сравнении с венами.

Установлено, что у кроликов витамин Е, который уменьшает содержание продуктов ПОЛ, степень изменения (снижения в артериях и повышения – в венах) активности антиоксидантных ферментов, а также ограничивает повреждение стенки кровеносных сосудов (уменьшает объём инулинового пространства и содержание воды), снижает и содержание кальция в сосудистой стенке. При этом нифедипин уменьшает и содержание кальция, и показатели повреждения стенки кровеносных сосудов активнее, чем витамин Е. Этан-1-гидрокси-1,1-дифосфоновая кислота на указанные показатели существенного воздействия не оказывает. При этом нифедипин снижает повышенное содержание кальция в крови к норме, а ЭГДК – ниже нормы; витамин Е на эти показатели не влияет. Это означает, что между повышением содержания кальция в крови и тканях кровеносных сосудов прямой патогенетической связи не выявлено – в условиях гиперадреналинемии эти процессы происходят

24

независимо друг от друга; при этом обызвествление сосудистой стенки происходит по дистрофическому механизму и имеет вторичный характер.

Таким образом, проведённые экспериментальные исследования могут означать, что при введении животным высоких доз адреналина, накопление кальция в сосудистой ткани обуславливает более тяжёлые поражения кровеносных сосудов, чем накопление продуктов ПОЛ.

Ключевые слова: адреналин, антиоксидант, артериосклероз Менкеберга, атеросклероз, кальциноз, кровеносные сосуды, перекисное окисление липидов.

#### **Annotation**

#### **Naumko R.F. Pathochemical changes in arteries and veins as factors of developing their adrenaline injury. – Manuscript.**

Dissertation for awarding scientific degree of candidate of medical sciences, specialization 14.03.04 - pathological physiology. – The A.A. Bogomolets Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2005.

The thesis is devoted to the experimental researching of lipid peroxide oxidation (LPO) role in the development of blood vessel arteriosclerosis under conditions of hyperadrenalinaemia. The injection of elevated doses of adrenaline (50 mkg/kg) to rabbits during 14 days has showed that the increase of inulin space volume, water content percentage, calcium level and products of LPO are more intensive in arterial tissues than in venous tissues. It has been established that the decrease of antioxidant enzyme activity (glutathionperoxidase, superoxiddismutase, catalase) in arterial vessels of rabbits is characteristic of the development of adrenaline injuries in these arterial vessels, while in venous wall the activity of these enzymes increases. The more intensive antioxidant activity of venous tissue can be one of the causes of the greater resistance to catecholamine injures in veins than in arteries.

The injection of elevated doses of adrenaline (50 mkg/kg) to rats during 14 days has showed that the increase of water content percentage, calcium and magnesium level are more intensive in aorta tissues, than in back hollow vein tissues. The content of copper, zinc, iron and manganese, on the contrary, increases more actively in venous tissues, while the content of iron and manganese in aorta tissues generally decreases. The achieved results may indicate the more intensive adrenaline injuries and less active protective and compensative reactions in the arteries of rats than in their veins.

Vitamin E, which reduces content of products of LPO and restricts the injuries of blood vessel wall in rabbits (reduces inulin space volume and water content percentage), is established to reduce the content of calcium in the vessel wall as well. At the same time, nifedipine reduces both the content of calcium and the indices of blood vessel wall injuries more actively, than vitamin E does. Sodium salt ethan-1-hydroxi-1,1-diphosphonic acid does not have any significant influence upon the above-mentioned indices. Thus the conducted experimental researches may signify that, in the case of injection of elevated doses of adrenaline to animals, the accumulation of calcium in vessel tissues causes more intensive injuries of blood vessels than the accumulation of LPO does.

Key words: adrenaline, antioxidant, Menckeberg arteriosclerosis, atherosclerosis, calcinosis, blood vessel, lipid peroxide oxidation.

Підписано до друку 24.11.2005 р. Формат 60Ч90/16.  
Умовн. друк. арк. 1,1. Наклад 100 прим. Обл.-вид. арк. 1,2. Замовл. № 1472.  
ВВП „Мрія-1” ЛТД. Суми, Кузнечна, 2.