

УДК 616–008.9+616.151.5]–092.9

Талаш В.В., Костенко В.О.

РОЛЬ ІЗОФОРМ NO-СИНТАЗ ТА L-АРГІНІНУ У МЕХАНІЗМАХ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ТА КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ ЗА УМОВ ВІДТВОРЕННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У експерименті на 50 білих щурах досліджено вплив селективних інгібіторів індуцибельної (iNOS) та нейрональної (nNOS) NO-синтази, а також їх субстрату L-аргініну на показники вуглеводного та ліпідного обміну, системної запальної відповіді, вільнорадикальних процесів, гемокоагуляції за умов відтворення метаболічного синдрому (МС). Показано, що функціональна активність nNOS за умов експерименту обмежує в організмі щурів прояви інсулінорезистентності, зменшує пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ), знижує ознаки системної запальної відповіді (вміст церулоплазміну) та ступінь гіперкоагуляційних зрушень за зовнішнім шляхом. Функціональна активність iNOS за цих умов посилює інсулінорезистентність, збільшує прояви дисліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, сприяє розвитку декомпенсованого ПОЛ, що супроводжується виснаженням антиоксидантної (АО) системи, підвищенням вмісту в крові церулоплазміну, розвитком гіперкоагуляційних зрушень. Введення L-аргініну за умов відтворення МС зменшує прояви дисліпопротеїнемії без істотного впливу на рівень холестеролу, триацилгліцеролів та чутливість тканин до інсуліну, пригнічує ПОЛ, обмежує ступінь гіперкоагуляційних зрушень.

Ключові слова: метаболічний синдром, NO-синтаза, L-аргінін, вуглеводний та ліпідний обмін, коагуляційний гемостаз.

Робота є фрагментом НДР «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу» (№ держреєстрації 0114U004941).

Одним із найважливіших компонентів метаболічного синдрому (МС) поряд з артеріальною гіпертензією, інсулінорезистентністю, вісцеральним ожирінням та дисліпідемією, порушенням системи гемостазу та хронічним субклінічним запаленням вважається ендотеліальна дисфункція (ЕД) [8]. Показано, що інсулінорезистентність і ЕД, основним наслідком якої є порушення синтезу оксиду азоту (NO), є ланки одного ланцюга, що замикає “порочне коло” метаболічних, ендокринних і кардіоваскулярних розладів.

Найбільш дослідженою на сьогодні є роль eNOS у забезпеченні вуглеводного та ліпідного обміну в нормі та за умов ЕД [5]. Значення дефіциту eNOS у патогенезі метаболічних розладів при атеросклерозі та цукрового діабету (ЦД) 2 типу підтверджено клінічно та експериментах на гризунах з нокаутом гена eNOS.

У той же час показано, що дисліпідемія також здатна порушувати функціонування eNOS через розлад сполучення L-аргініну та цього ізоферменту, що супроводжується продукцією супероксидного аніон-радикала [18].

Значно у меншій мірі з'ясовано є роль nNOS у механізмах метаболічних порушень за умов атерогенезу, ЦД 2 типу та МС. Лише в останні роки з'явилися повідомлення про причетність дефектів nNOS до порушення інсулін-індукованого транспорту глюкози. Блокада убіквітин-протеасомної деградації цього ізоферменту або гіперекспресія nNOS поліпшує надходження глюкози і транслокацію GLUT-4 у культурах інсулінорезистентних міоцитів [14].

Виявлено, що за умов фізичної активності скелетні м'язи здорових осіб виявляють збільшення активності nNOS, у той час як у хворих з ознаками інсулінорезистентності цей параметр не зазнає змін [12]. Показано, що у скелетних

м'язах nNOS знаходиться у фосфорильованому стані та реагує підвищенням продукції NO у відповідь на надходження інсуліну [10]. Низькі концентрації NO у м'язах важливі для підтримки адекватного редокс стану клітин [9].

Все ще залишається далеким від свого розв'язання питання про те, в якій мірі функціонування iNOS за умов МС має протективну дію, а в якій сприяє ураженню органів-мішеней, тому що NO у залежності від концентрації, походження і характеру стимулів, що викликають його продукцію, може мати зовсім різний спектр дії [19]. Відомо, що експресія iNOS активується низкою чинників, здатних індукувати інсулінорезистентність, у тому числі глюкозою за умов гіперглікемії та вільними жирними кислотами, що опосередковується головним чином через активацію ядерного фактора κВ (NF-κВ). Саме порушення NF-κВ сигналізації вважають молекулярною основою патологічного процесу при МС [2].

Метою роботи було вивчення впливу селективних інгібіторів індуцибельної та нейрональної NOS, а також їх субстрату L-аргініну на показники вуглеводного та ліпідного обміну, системної запальної відповіді, вільнорадикальних процесів, гемокоагуляції в організмі щурів за умов відтворення МС.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження були проведені на 50 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-230 г у 5-ти серіях дослідів: у першій необхідні показники вивчали у інтактних тварин (контрольна серія), у другій – після моделювання МС, у третій, четвертій і п'ятій серіях – протягом відтворення МС тваринам вводили відповідно селективний інгібітор nNOS 7-нітроіндазол (7-NI), селективний інгібітор iNOS – аміногуанідин і субстрат NO-синтазної реакції – L-аргінін.

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%. [7].

7-NI ("Sigma", США) призначали в дозі 30 мг/кг [13], аміногуанідин ("Sigma", США) – 20 мг/кг [20], L-аргінін ("Kyowa Hakko Kogyo Co LTD", Японія) – 500 мг/кг [1]. Усі сполуки вводили внутрішньоочеревинно 2 рази на тиждень протягом періоду відтворення МС. Тварин декапітували під ефірним наркозом.

Системну чутливість до інсуліну оцінювали за змінами вмісту глюкози в крові через 60 хв після підшкірного введення 0.2 МО інсуліну («Актрапід НМ» виробництва фірми «Novo Nordisk», Данія) на 1 кг маси (підшкірний інсуліновий тест, ПІТ) [3].

Для оцінювання ліпідного спектру крові визначали концентрацію загального холестеролу (ХС) та триацилгліцеролів (ТАГ) за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика», ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (ЛПНЩ і ЛПДНЩ) за Клімовим [6].

Рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у крові оцінювали за утворенням у реакції тіоба-

рбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметінового комплексу до і після 1.5-годинної інкубації у прооксидантному фероаскорбатному буферному розчині [6]. Стан антиоксидантної (АО) системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних продуктів за час інкубації, а також за активністю АО ферментів – супероксиддисмутази (СОД) та каталази [6]. Як маркер системної запальної відповіді оцінювали концентрацію у сироватці крові церулоплазмину [6].

Забір та стабілізацію крові для коагулологічних досліджень проводили за стандартною методикою. Досліджували показники коагуляційного гемостазу – протромбіновий час (ПЧ), активований парціальний тромбoplastинний час (АПТЧ), тромбіновий час (ТЧ) та фібринолітичну активність плазми (ФАП) крові (шляхом оцінки часу лізису еуглобулінів плазми (ЧЛЕП)) [6].

Отримані дані оброблені варіаційно-статистичним методом з використанням критерію Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Призначення 7-NI, аміногуанідину та L-аргініну при відтворенні МС істотно не позначається на величині концентрації глюкози у сироватці крові щурів у порівнянні з даними другої серії (табл. 1).

Таблиця 1
Вплив інгібіторів та субстрату NO-синтаз на показники підшкірного інсулінового тесту за умов відтворення МС (M±m, n=20)

Концентрація глюкози у сироватці крові, ммоль/л	Серії дослідів				
	Інтактні тварини	Відтворення МС			
		Контроль	7-NI	+ аміно-гуанідин	+ L-аргінін
До введення інсуліну	5.13±0.18	6.92±0.24 *	6.51±0.35 *	6.62±0.41 *	6.72±0.38 *
Через 60 хв після введення інсуліну	2.62±0.15	5.44±0.22 *	5.54±0.26 *	3.95±0.33 */**	3.79±0.96
Зниження	2.51±0.05 (49.1±1.2%)	1.49±0.05 * (21.5±0.7%)	0.97±0.19 */** (14.7±2.4%)	2.67±0.10 ** (40.6±1.6%)	2.92±1.15 (41.4±15.7 %)

Примітка (у табл. 1-4): * – $p < 0,05$ у порівнянні з даними інтактних щурів, ** – $p < 0,05$ у порівнянні з даними другої серії.

Проте, за даними ПІТ, вміст глюкози у сироватці крові у щурів, яким відтворювали МС та вводили 7-NI, через 60 хв після введення інсуліну зменшується на 14.7±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 тварин, яким відтворювали МС та вводили аміногуанідин, через 60 хв після введення інсуліну зменшується на 40.6±1.6%. Це на 88.8% ($p < 0.001$) перевищує результат другої серії, що

свідчить про істотне покращення чутливості тканин до інсуліну.

У той же час проведення ПІТ при введенні L-аргініну за умов експерименту не виявляє змін чутливості тканин до інсуліну.

При оцінці впливу інгібіторів NOS на показники ліпідного спектру сироватки крові у щурів з експериментальним МС (табл. 2) звертає на себе увагу відсутність істотних відмінностей у концентрації холестеролу при введенні 7-NI, аміногуанідину та L-аргініну у порівнянні з даними другої серії.

Таблиця 2
Вплив інгібіторів та субстрату NO-синтаз на показники ліпідного спектру крові щурів за умов відтворення МС (M±m, n=25)

Показники	Серії дослідів				
	Інтактні тварини	Відтворення МС			
		Контроль	7-NI	+ аміно-гуанідин	+ L-аргінін
Холестерол, ммоль/л	1.88±0.24	2.36±0.22	2.46±0.16	1.93±0.17	2.27±0.28
ЛПНЩ і ЛПДНЩ, г/л	2.48±0.15	3.27±0.14 *	3.32±0.21 *	2.55±0.17 **	2.90±0.07 */**
ТАГ, ммоль/л	0.67±0.06	1.77±0.15 *	1.93±0.09 *	0.99±0.14 **	1.47±0.09 *

Введення 7-NI за умов експерименту не супроводжується вірогідними 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 – на 22.0% ($p < 0.02$), а концентрацію ТАГ – на 44.1% ($p < 0.01$) у порівнянні з даними другої серії.

Застосування L-аргініну знижує у сироватці крові вміст ЛПНЩ і ЛПДНЩ – на 11.3% ($p < 0.05$),

але вірогідно не позначається на величині концентрації ТАГ у порівнянні з даними другої серії.

Призначення 7-NI за умов моделювання МС підвищує концентрацію ТБК-активних сполук (табл. 3) – на 13.1% ($p < 0.05$) у порівнянні з результатом другої серії. У той же час, приріст концентрації ТБК-реактивів протягом інкубації крові у прооксидантному фероаскорбатному буферному розчині достовірно не відрізняється від результату другої серії.

Таблиця 3
Вплив інгібіторів та субстрату NO-синтази на показники ПОЛ та антиоксидантного захисту у крові щурів за умов відтворення МС ($M \pm m$, $n=25$)

Показники	Серії дослідів				
	Інтактні тварини	Відтворення МС			
		Контроль	7-NI	+ аміно-гуанідин	+ L-аргінін
Концентрація ТБК-реактивів, мкмоль/л	11.54±0.90	18.27±0.59 *	20.67±0.59 */**	13.94±1.18 **	15.39±0.59 */**
Приріст концентрації ТБК-реактивів за час інкубації, мкмоль/л	15.87±1.23	25.00±1.44 *	26.92±1.18 *	17.79±1.63 **	20.19±0.59 */**
СОД, од. акт.	1.97±0.09	1.36±0.15 *	1.72±0.13	1.81±0.07 **	1.68±0.21
Каталазне число	1.77±0.12	1.16±0.16 *	1.67±0.14 **	1.70±0.14 **	1.43±0.19
Церулоплазмін, мг/л	253.8±30.3	353.5±23.9 *	213.5±22.9 **	206.5±18.9 **	301.0±31.0

Одержані результати свідчать, що за умов експерименту функціональна активність nNOS спрямована на обмеження реакцій ПОЛ в організмі, що, вочевидь, може бути пов'язано з сигнальними властивостями низьких (піко- та нано-молярних) концентрацій NO, що виробляються за участю nNOS [15].

Введення 7-NI за умов експерименту достовірно не позначається на активності СОД, але збільшує каталазне число – на 44.0% ($p < 0.05$) у порівнянні з даними другої серії. Тобто, з функціонуванням nNOS пов'язано зменшення активності каталази. Відомо, що NO здатний зв'язуватися з залізом активного центру цього ферменту з утворенням менш активної ферікаталази-NO [11].

За цих умов відмічається значне зменшення концентрації церулоплазміну в сироватці крові – на 39.6% ($p < 0.01$) у порівнянні з результатом другої серії.

Пригнічення nNOS здатне створювати умови для активації NF-κB, з чим пов'язана експресія гена церулоплазміну [16]. Відомо, що з функціонуванням nNOS пов'язана down-регуляція NF-κB-сигнального шляху [4]. Введення селективних інгібіторів nNOS знижує вміст інгібіторного білка IκBα, що призводить до активації NF-κB [17].

Введення аміногуанідину за умов експериментального МС вірогідно зменшує концентрацію ТБК-активних сполук у крові – на 23.7% ($p < 0.02$) 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 – на 28.8% ($p < 0.02$) у порівнянні з даними другої серії. Такі зміни цього показника свідчать про певне підвищення АО потенціалу.

Призначення аміногуанідину за умов відтворення МС вірогідно підвищує активність СОД та каталазне число, що на 33.1% ($p < 0.05$) та 46.6% ($p < 0.05$) перевищує величини другої серії. Відомо є здатність NO взаємодіяти з йонами купруму активного центру СОД та блокувати йони феруму в активному центрі каталази [11,15].

У ході експерименту при застосуванні аміногуанідину також виявляється зниження концентрації церулоплазміну в сироватці крові – на 41.6% ($p < 0.01$) у порівнянні з результатом другої серії.

Пригнічення iNOS як відомо супроводжується зменшенням продукції запальних цитокінів, деякі з яких здатні стимулювати утворення печінкою церулоплазміну, зокрема, шляхом індукування експресії його гену через активацію MAP киназ, C/EBPβ, AP-1 та NF-κB [16].

Введення L-аргініну за умов відтворення МС вірогідно зменшує концентрацію ТБК-активних сполук до інкубації крові – 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 зменшується – на 19.2% ($p < 0.02$) у порівнянні з даними другої серії. Такі зміни цього показника свідчать про певне підвищення АО потенціалу. Проте призначення L-аргініну за умов експерименту вірогідно не позначається на активності СОД, каталазному числі та концентрації церулоплазміну в сироватці крові у порівнянні з даними другої серії.

Застосування 7-NI за умов експерименту скорочує ПЧ (табл. 4) – на 27.1% ($p < 0.001$) у порівнянні з даними другої серії. При цьому відсутні вірогідні зрушення АПТЧ, ТЧ, ФАП у порівнянні з відповідними результатами другої серії.

Таблиця 4

Вплив інгібіторів та субстрату NO-синтаз на показники гемокоагуляції за умов відтворення МС (M±m, n=25)

Показники	Серії дослідів				
	Інтактні тварини	Відтворення МС			
		Контроль	7-NI	+ аміно-гуанідин	+ L-аргінін
ПЧ, с	19.2±0.5	14.0±0.5 *	10.2±0.3 **	18.3±1.4 **	17.5±0.5 **
АПТЧ, с	48.2±1.7	35.7±1.4 *	30.2±2.7 *	41.3±2.3 *	39.9±1.8 *
ТЧ, с	52.8±2.2	37.9±2.0 *	31.2±2.8 *	47.6±2.4 **	45.9±2.5 **
ЧЛЕП, хв	162.8±5.7	187.2±4.5 *	192.2±8.4 *	170.6±4.7 **	178.9±6.2

Введення аміногуанідину за наведених умов, навпаки, істотно збільшує ПЧ та ТЧ – відповідно на 30.7% (p<0.05) та 25.6% (p<0.02), обмежує ЧЛЕП – на 8.9% (p<0.05) у порівнянні з результатом другої серії.

Застосування L-аргінину за умов експерименту істотно збільшує ПЧ та ТЧ – на 25.0% (p<0.01) та 21.1% (p<0.05) у порівнянні з даними другої серії. Проте введення цієї амінокислоти вірогідно не впливає на величину АПТЧ (у порівнянні з даними другої серії) та попереджає достовірне зменшення ФАП крові (у порівнянні з інтактною групою).

Висновки

1. Функціональна активність nNOS за умов експериментального МС обмежує в організмі щурів прояви інсулінорезистентності, активацію ПОЛ, знижує ознаки системної запальної відповіді (вміст церулоплазміну) та ступінь гіперкоагуляційних зрушень за зовнішнім шляхом та істотно не впливає на механізми внутрішнього шляху гемокоагуляції, утворення фібрину та фібринолітичну активність плазми крові.

2. Функціональна активність iNOS за умов моделювання МС посилює інсулінорезистентність, збільшує прояви дисліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, сприяє розвитку декомпенсованого ПОЛ, що супроводжується виснаженням АО потенціалу, зменшенням активності АО ферментів (СОД, каталази), підвищенням вмісту в крові маркеру системної запальної відповіді – церулоплазміну, 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.

3. Введення L-аргінину за умов відтворення МС зменшує прояви дисліпопротеїнемії без істотного впливу на рівень холестеролу, ТАГ та чутливість тканин до інсуліну, пригнічує пероксидне окиснення ліпідів, запобігає суттєвим зрушенням АО ферментів (СОД, каталази) та вмісту церулоплазміну, обмежує ступінь гіперкоагуляційних зрушень за зовнішнім шляхом, подовжує кінцевий етап гемокоагуляції – утворення фібрину із фібриногену, запобігає суттєвому зрушенню фібринолітичної активності плазми крові, але істотно не впливає на механізми внутрішнього шляху гемокоагуляції.

Література

1. Дробінська О. Вплив L-аргінину на ураження в слизовій оболонці шлунка, спричинені серотоніном / О. Дробінська, Л. Остапченко, О. Цирюк [та ін.] // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол. – 2004. – Вип. 38. – С. 201-204.
2. Кайдашев І.П. Активність NF-κB при метаболічному синдромі / І.П. Кайдашев // Фізіол. журн. – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 93-101.
3. Коваленко В.Н. Возможности корригирующего влияния системной энзимотерапии на компоненты синдрома инсулинорезистентности / В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Укр. кардіол. журн. – 2009. – Дод. 1. – С. 192-202.
4. Ляшенко Л.І. NF-κB-опосередкований вплив NO-синтаз на вільнорадикальні процеси у тканинах пародонта за умов експериментального метаболічного синдрому / Л.І. Ляшенко, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2014. – Т. 14, № 2. – С. 140-143.
5. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудисто-эндотелия / Х.М. Марков // Кардиология. – 2005. – № 12. – С. 62-72.
6. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Л.В.Беркало, О.В.Бобович, Н.О.Боброва та ін.] ; За ред. І.П. Кайдашева. – Полтава, 2003. – 320 с.
7. Пат. 93517 Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання метаболічного синдрому / Кайдашев І.П., Костенко В.О., Талаш В.В. [та ін.] ; № у 2014 02769 ; заявл. 19.03.2014, опубл. 10.10.2014, Бюл. № 19.
8. De Arriba A. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction in a population born small for gestational age relationship to growth and Gh therapy / A. de Arriba, M. Dominguez, J. Labarta [et al.] // Pediatr. Endocrinol. Rev. – 2013. – V. 10, № 3. – P. 297-307.
9. Eghbalzadeh K. Skeletal muscle nitric oxide (NO) synthases and NO-signaling in "diabetes" – what about the relevance of exercise training interventions? / K. Eghbalzadeh, K. Brixius, W. Bloch [et al.] // Nitric Oxide. – 2014. – V. 37. – P. 28-40.
10. Hinchee-Rodriguez K. Neuronal nitric oxide synthase is phosphorylated in response to insulin stimulation in skeletal muscle / K. Hinchee-Rodriguez, N. Garg, P. Venkatakrishnan [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2013. – V. 435, № 3. – P. 501-505.
11. Kim Y.S. Superoxide reactivates nitric oxide-inhibited catalase / Y.S. Kim, S. Han // Biol. Chem. – 2000. – V. 381, № 12. – P. 1269-1271.
12. Krause M. The effects of aerobic exercise training at two different intensities in obesity and type 2 diabetes: implications for oxidative stress, low-grade inflammation and nitric oxide production / Krause M., Rodrigues-Krause J., O'Hagan C. [et al.] // Eur. J. Appl. Physiol. – 2014. – V. 114, № 2. – P. 251-260.
13. Laude K. NO produced by endothelial NO synthase is a mediator of delayed preconditioning-induced endothelial protection / K. Laude, J. Favre, C. Thuillez [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2003. – V. 284, № 6. – P. H2053-H2060.
14. Mezghenna K. Counteracting neuronal nitric oxide synthase proteasomal degradation improves glucose transport in insulin-resistant skeletal muscle from Zucker fa/fa rats / K. Mezghenna, J. Leroy, J. Azay-Milhaud [et al.] // Diabetologia. – 2014. – V. 57, № 1. – P. 177-186.
15. Nitric Oxide, Second Edition: Biology and Pathobiology / Louis J. Ignarro eds. – [2nd ed.]. – N.Y. : Science Press, 2009. – 845 p.
16. Persichini T. Interleukin-1β induces ceruloplasmin and ferroportin-1 gene expression via MAP kinases and C/EBPβ, AP-1, and NF-κB activation / T. Persichini, N. Maio, M.C. di Patti [et al.] // Neurosci Lett. – 2010. – V. 484, № 2. – P. 133-138.
17. Qu X.-W. Neuronal nitric oxide synthase (NOS) regulates the expression of inducible NOS in rat small intestine via modulation of nuclear factor kappa B / X.-W. Qu, H. Wang, I.G. de Plaen [et al.] // FASEB. – 2001. – V. 15. – P. 439-446.
18. Roe N.D. Nitric oxide synthase uncoupling: a therapeutic target in cardiovascular diseases / N.D. Roe, J. Ren // Vascul. Pharmacol. – 2012. – V. 57, № 5-6. – P. 168-172.
19. Soskic S.S. Regulation of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and its potential role in insulin resistance, diabetes and heart failure / S.S. Soskic, B.D. Dobutovic, E.M. Sudar [et al.] // Open Cardiovasc. Med. J. – 2011. – V. 5. – P. 153-163.

20. Takeuchi K. Role of endogenous nitric oxide (NO) and NO synthases in healing of indomethacin-induced intestinal ulcers in rats / K. Takeuchi, R. Hatazawa, M. Tanigami [et al.] // *Life Sci.* – 2007. – V. 80, № 4. – P. 329-336.

References

1. Drobins'ka O. Vplyv L-argininu na urazhennya v slyzoviy obolontsi shlunka, sprychyneni serotoninom / O. Drobins'ka, L. Ostapchenko, O. Tsyryuk [ta in.] // *Visn. L'viv. un-tu. Ser. biol.* – 2004. – Vyp. 38. – S. 201-204.
 2. Kaydashev I.P. Aktyvatsiya NF-kB pry metabolichnomu syndromi / I.P. Kaydashev // *Fiziol. zhurn.* – 2012. – T. 58, № 1. – S. 93-101.
 3. Kovalenko V.N. Vozmozhnosti korriruyushchego vliyaniya sistemnoy enzimoterapii na komponenty sindroma insulinoresistentnosti / V.N. Kovalenko, T.V. Talayeva, V.V. Bratus // *Ukr. kardiol. zhurn.* – 2009. – Dod. 1. – S. 192-202.
 4. Lyashenko L.I. NF-kB-oposeredkovanyy vplyv NO-syntaz na vil'noradykal'ni protsesy u tkanynakh parodonta za umov eksperymental'noho metabolichnoho syndromu / L.I. Lyashenko, V.O. Kostenko // *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn. Ukrainy'koyi med. stomatol. akademiyi.* – 2014. – T. 14, № 2. – S. 140-143.
 5. Markov Kh.M. Molekulyarnyye mekhanizmy disfunktsii sosudistogo endoteliya / Kh.M. Markov // *Kardiologiya.* – 2005. – № 12. – S. 62-72.
 6. Metody klinichnykh ta eksperymental'nykh doslidzhen v medytsyni / [L.V. Berkalo, O.V. Bobovych, N.O. Bobrova ta in.] ; Za red. I.P. Kaydasheva. – Poltava, 2003. – 320 s.
 7. Pat. 93517 Ukrainy, MPK G09B 23/28. Sposib modelyuvannya metabolichnoho syndromu / Kaydashev I.P., Kostenko V.O., Talash V.V. [ta in.] ; № u 2014 02769 ; zayavl. 19.03.2014, opubl. 10.10.2014, Byul. № 19.
 8. De Arriba A. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction in a population born small for gestational age relationship to growth and Gh therapy / A. de Arriba, M. Domínguez, J. Labarta [et al.] // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* – 2013. – V. 10, № 3. – P. 297-307.
 9. Eghbalzadeh K. Skeletal muscle nitric oxide (NO) synthases and NO-signaling in "diabetes" – what about the relevance of exercise training interventions? / K. Eghbalzadeh, K. Brixius, W. Bloch [et al.] // *Nitric Oxide.* – 2014. – V. 37. – P. 28-40.

10. Hinchee-Rodriguez K. Neuronal nitric oxide synthase is phosphorylated in response to insulin stimulation in skeletal muscle / K. Hinchee-Rodriguez, N. Garg, P. Venkatakrishnan [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2013. – V. 435, № 3. – P. 501-505.
 11. Kim Y.S. Superoxide reactivates nitric oxide-inhibited catalase / Y.S. Kim, S. Han // *Biol. Chem.* – 2000. – V. 381, № 12. – P. 1269-1271.
 12. Krause M. The effects of aerobic exercise training at two different intensities in obesity and type 2 diabetes: implications for oxidative stress, low-grade inflammation and nitric oxide production / M. Krause, J. Rodrigues-Krause, C. O'Hagan [et al.] // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2014. – V. 114, № 2. – P. 251-260.
 13. Laude K. NO produced by endothelial NO synthase is a mediator of delayed preconditioning-induced endothelial protection / K. Laude, J. Favre, C. Thuillez [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2003. – V. 284, № 6. – P. H2053-H2060.
 14. Mezghenna K. Counteracting neuronal nitric oxide synthase proteasomal degradation improves glucose transport in insulin-resistant skeletal muscle from Zucker fa/fa rats / K. Mezghenna, J. Leroy, J. Azay-Milhou [et al.] // *Diabetologia.* – 2014. – V. 57, № 1. – P. 177-186.
 15. Nitric Oxide, Second Edition: Biology and Pathobiology / Louis J. Ignarro eds. – [2nd ed.]. – N.Y. : Science Press, 2009. – 845 p.
 16. Persichini T. Interleukin-1β induces ceruloplasmin and ferroportin-1 gene expression via MAP kinases and C/EBPβ, AP-1, and NF-κB activation / T. Persichini, N. Maio, M.C. di Patti [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2010. – V. 484, № 2. – P. 133-138.
 17. Qu X.-W. Neuronal nitric oxide synthase (NOS) regulates the expression of inducible NOS in rat small intestine via modulation of nuclear factor kappa B / X.-W. Qu, H. Wang, I.G. de Plaen [et al.] // *FASEB.* – 2001. – V. 15. – P. 439-446.
 18. Roe N.D. Nitric oxide synthase uncoupling: a therapeutic target in cardiovascular diseases / N.D. Roe, J. Ren // *Vascul. Pharmacol.* – 2012. – V. 57, № 5-6. – P. 168-172.
 19. Soskić S.S. Regulation of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and its potential role in insulin resistance, diabetes and heart failure / S.S. Soskić, B.D. Dobutović, E.M. Sudar [et al.] // *Open Cardiovasc. Med. J.* – 2011. – V. 5. – P. 153-163.
 20. Takeuchi K. Role of endogenous nitric oxide (NO) and NO synthases in healing of indomethacin-induced intestinal ulcers in rats / K. Takeuchi, R. Hatazawa, M. Tanigami [et al.] // *Life Sci.* – 2007. – V. 80, № 4. – P. 329-336.

Резюме

РОЛЬ ИЗОФОРМ NO-СИНТАЗЫ И L-АРГИНИНА В МЕХАНИЗМАХ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА И КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Талаш В.В., Костенко В.А.

Ключевые слова: метаболический синдром, NO-синтазы, L-аргинин, углеводный и липидный обмен, коагуляционный гемостаз.

В эксперименте на 50 белых крысах исследовано влияние селективных ингибиторов индуцибельной (iNOS) и нейрональной (nNOS) NO-синтазы, а также их субстрата L-аргинина на показатели углеводного и липидного обменов, системного воспалительного ответа, свободнорадикальных процессов, гемокоагуляции в организме при моделировании метаболического синдрома (МС). Показано, что функциональная активность nNOS в условиях эксперимента ограничивает в организме крыс проявления инсулинорезистентности, уменьшает пероксидное окисление липидов (ПОЛ), снижает признаки системного воспалительного ответа (содержание церулоплазмينا) и степень гиперкоагуляционных сдвигов по внешнему пути. Функциональная активность iNOS в этих условиях усиливает инсулинорезистентность, увеличивает проявления дислипидотеинемии и гипертриацилглицеролемии, способствует развитию декомпенсированного ПОЛ, что сопровождается истощением антиоксидантной (АО) системы, повышением содержания в крови церулоплазмينا, развитием гиперкоагуляционных сдвигов. Введение L-аргинина при воспроизведении МС уменьшает проявления дислипидотеинемии без существенного влияния на уровень холестерина, триацилглицеролов и чувствительность тканей к инсулину, подавляет ПОЛ, ограничивает степень гиперкоагуляционных сдвигов.

Summary

ROLE OF NO-SYNTHASE ISOFORMS AND L-ARGININE IN MECHANISMS IMPAIRING METABOLISM AND COAGULATIVE HEMOSTASIS IN MODELED METABOLIC SYNDROME

Talash V.V., Kostenko V.A.

Key words: metabolic syndrome, NO-synthase, L-arginine, carbohydrate and lipid metabolism, coagulation hemostasis.

This experiment involving 50 white rats was aimed to study the effect of selective inhibitors of inducible (iNOS) and neuronal (nNOS) NO-synthase, and their L-argininesubstrate on the indices of carbohydrate and lipid metabolism, systemic inflammatory response, free-radical processes, and hemocoagulation under modeled metabolic syndrome (MS). It has been shown the functional activity of nNOS under experimental conditions limits the manifestations of insulin resistance in rats, reduces lipid peroxidation (LP), lowers signs of systemic inflammatory response (by ceruloplasmin content) and degree of hypercoagulation shifts through the external way. Functional activity of iNOS in these conditions increases insulin resistance, augments the expression of dyslipoproteinemia and hypertriacylglycerolemia, and contributes to the development of