

СТАН ЕРИТРОЦИТАРНИХ МЕМБРАН ПРИ КОРЕКЦІЇ КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ УНІТІОЛОМ

Досліджували параметри кислотних еритрограм шурів при експериментальній кадмієвій інтоксикації (1200 мкг хлориду кадмію (CdCl_2) на 1 кг маси тіла протягом 10 днів). Матеріал для дослідження забирали на 14-ту добу після завершення введення CdCl_2 . Дослідження показали, що при кадмієвій інтоксикації порушуються параметри кислотних еритрограм, підвищується кислотна резистентність плазматичної мембрани еритроцитів. Газохроматографічний аналіз ліпідів еритроцитів вказує на порушення жирнокислотного складу еритроцитів. Застосування унітіолу зумовлює часткову нормалізацію досліджуваних показників, що дозволяє використовувати унітіол для корекції кадмієвої інтоксикації.

Ключові слова: кадмієва інтоксикація, еритроцити, кислотний гемоліз, газохроматографічний аналіз, унітіол.

THE STATE OF ERYTHROCYTE MEMBRANES AFTER CORRECTION OF CADMIUM INTOXICATION WITH UNITIOL

The parameters of acid erythrograms were studied in rats under experimental cadmium intoxication (1200 mkg of cadmium chloride per 1 kg of body mass were injected during 10 days). The material for the investigation was taken on the 14th day after the last injection of CdCl_2 . It has been established that in the result of cadmium intoxication the parameters of acid erythrograms are broken and acid resistance of erythrocytes plasmic membrane increases. Gasochromatographic analysis of the erythrocyte lipids has indicated the disturbance of fat — acid composition of the erythrocytes. The use of Unitiol leads to the partial normalisation of the indexes under investigation that proves its application for correction of cadmium intoxication.

Key words: cadmium intoxication, erythrocytes, acid hemolysis, gasochromatographic analysis, unitiol.

УДК 616.379-008.64-07:616.155.2-008.1-07

Н. О. Сибірна, канд. біол. наук, доц.,

О. Р. Кулачковський, канд. біол. наук

ВПЛИВ L-АРГІНІНУ ТА ІНГІБІТОРІВ NO-СИНТАЗИ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТРОМБОЦИТІВ ПРИ ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Львівський національний університет ім. Івана Франка

Мікро- та макроангіопатії, які розвиваються при цукровому діабеті (ЦД), поряд із прискореним прогресуванням атеросклерозу супроводжуються порушенням кровообігу та підвищеним ризиком тромбозу і можуть бути причиною раптової смерті. Найважливішими функціональними змінами, що спричинюють ангіопатії, є підвищення проникності судинної стінки, гемодинамічні розлади, зміни в'язкості крові та порушення адгезивної й агрегаційної здатності тромбоцитів, які залежать від їх морфофункціонального стану.

Доведено незаперечну роль гіперглікемії у розвитку діабетичних судинних ускладнень. Ушкоджуючу дію гіпергліке-

мії, як правило, пов'язують з активацією певних біохімічних процесів: неферментативне глікозилювання білків, поліоловий шлях метаболізму глюкози, пряма глюкотоксичність [1].

Неферментативне глікозилювання білків — це реакція між глюкозою і залишками лізину циркулюючих або структурних білків, що не потребує присутності специфічних ферментів [2]. Глікозильовані білки і субстрати стають більш чутливими до впливу на них вільних радикалів, які утворюються внаслідок окиснювального стресу, що виникає при ЦД. Для припинення реакції неферментативного глікозилювання в експериментальних дослідженнях з кінця

80-х років минулого століття з успіхом використовують препарат аміногуанідин (АГ), який необоротно реагує з карбоксильними групами зворотних продуктів глікозилювання (шифові основи та продукти Амадори), чим, власне, і зупиняє цей процес.

У публікаціях останніх років є повідомлення про те, що АГ має протекторну дію при розвитку нефропатії при стрептозототоциновому діабеті [3], а також може виступати у ролі фармакологічного інгібітора ретинопатії за умов алоксанового діабету [4]. У деяких наукових працях аміногуанідину надається статус антиоксиданта [5]. Але АГ цікавий ще й тим, що він є селективним інгібітором індукцибель-

ної NO-синтази — однієї з ізоформ сім'ї синтаз оксиду азоту (NOS).

Оксид азоту (NO) є унікальною сигнальною молекулою, яка може виступати як внутрішньоклітинний, так і позаклітинний месенджер, взаємодіяти з клітинами-мішенями. Він бере участь у реалізації багатьох важливих фізіологічних функцій, таких як вазодилатація, нейротрансмісія, зниження агрегації тромбоцитів, реакції імунної системи, регуляція тону гладких м'язів, стан пам'яті та ін., а також відіграє значну роль при деяких патологічних процесах [6]. Оксид азоту синтезується з L-аргініну за участі ферменту NO-синтази, який може бути представлений у вигляді трьох ізоформ (нейрональна — nNOS I, індукбельна — iNOS II та ендотеліальна — eNOS III). Ці ферменти експресуються як продукти різних генів у трьох окремих хромосомах. Нейрональна та ендотеліальна NOS — конститутивні форми, а індукбельна NOS синтезується у клітині лише після впливу на неї імуномодуючих або прозапальних факторів. NO-синтази — багатофункціональні ферменти. В умовах нестачі основного субстрату — L-аргініну — фермент починає відновлювати кисень до супероксидного аніон-радикала ($O_2^{\cdot-}$) та перекису водню. Більшість типів клітин організму людини мають у своєму складі одну або кілька ізоформ NO-синтази. При використанні вестерну блотингу та методу флуоресцентної імуноцитохімії було виявлено ендотеліальну конститутивну й індукбельну ізоформи цього ферменту у тромбоцитах людини [7].

Рівень експресії, регуляція активності та функціональна роль кожної ізоформи NOS у різних тканинах і біологічних процесах є предметом актив-

них досліджень. Синтез NO є регульованим процесом і може гальмуватися різними аналогами L-аргініну, які є конкурентними інгібіторами NOS. Аміногуанідин є селективним інгібітором iNOS, а такі структурні аналоги аргініну, як N^ω-нітро-монометил-L-аргінін (L-NMMA) та N^ω-нітро-L-аргінін-метиловий ефір (L-NAME) здатні пригнічувати продукцію NO обома ізоферментами.

Мета даної роботи — дослідження впливу L-аргініну та інгібіторів NO-синтази на морфофункціональний стан тромбоцитів за умов інсулінозалежного цукрового діабету.

Матеріали та методи дослідження

Вплив L-аргініну, L-NMMA, L-NAME та AG на морфофункціональний стан тромбоцитів оцінювали *in vitro* — при інкубації периферичної крові людей з цими речовинами та *in vivo* — при введенні цих речовин *per os* з питною водою щурам.

Взяття крові проводили зранку (до прийому інсуліну та їжі) у силіконізовані кінчні центрифужні пробірки. Кров змішували з 1,5 од/мл апірази („Sigma gradeV”) з антикоагулянтном, в якості якого використовували 3,8%-й розчин цитрату натрію у співвідношенні 9:1.

У дослідженнях *in vitro* пробірки інкубувалися 10 хв при 37 °С з L-аргініном — субстратом досліджуваного ферменту, а також з інгібіторами: з L-NMMA, L-NAME та з аміногуанідином. Кінцева концентрація всіх речовин, використаних для інкубації, становить 10 мкМ.

В експериментах *in vivo* інсулінозалежний цукровий діабет спричинювали введенням щурам стрептозоточину дозою 70 мг на 1 кг маси тіла. Починаючи з моменту введення стрептозоточину, тваринам *per os* вводилися досліджувані ре-

човини з питною водою: L-аргінін концентрацією 1,25 г/л протягом 14 днів; L-NMMA та L-NAME — концентрацією 70 мг/л протягом 14 днів; AG — концентрацією 1 г/л протягом 30 днів. Дослідження проводилися у таких групах: 1 — контроль (К); 2 — К + L-аргінін; 3 — К + L-NAME; 4 — К + L-NMMA; 5 — К + AG; 6 — діабет (Д); 7 — Д + L-аргінін; 8 — Д + L-NAME; 9 — Д + L-NMMA; 10 — Д + AG.

Для отримання плазми, збагаченої тромбоцитами, кров центрифугували протягом 10 хв при 500 g. Зі збагаченої тромбоцитами плазми відбирали аліквоту для дослідження агрегаційної здатності кров'яних пластинок, а решту перенесли в іншу силіконізовану пробірку і центрифугували протягом 20 хв при 4000 g для отримання осаду тромбоцитів.

Дослідження агрегації тромбоцитів виконували на лазерному аналізаторі «Біола» (Росія), індуктор агрегації — АДФ (5 мкМ). Активність NO-синтази опосередковано контролювали за вмістом кінцевих продуктів обміну NO: нітритів за методом Гріса [8], нітратів за методом Коза [8]. Глікозильований гемоглобін визначали колориметричним методом [9]. Дослідження ультратонкої структури тромбоцитів виконували за методом трансмісійної електронної мікроскопії на зрізах за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-100. Виділення, відмивання та фіксацію тромбоцитів для електронної мікроскопії виконували за методикою Васильєвої і Баркагана [10]. Концентрацію глюкози визначали глюкозооксидазним методом [11].

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 подано досліджені *in vitro* зведені показники агрегаційної здатності тромбоцитів та суми вмісту кінцевих

Зміни досліджуваних показників *in vitro* при інкубації периферичної крові людей з L-аргініном, L-NMMA, L-NAME й аміногуанідином в нормі і при цукровому діабеті I типу, $M \pm m$, $n=11$

Групи	Показники		
	$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$, мкМ/л	Ступінь агрегації, ум. од.	Час агрегації, с
К	18,7±0,8	23,9±2,5	220,1±20,4
К + L-арг	25,9±2,5*	9,7±0,9*	100,5±10,0*
К + L-NAME	15,6±1,1*	59,4±1,5*	144,0±15,0*
К + L-NMMA	13,4±1,1*	57,1±2,4*	150,0±12,0*
К + AG	19,7±1,2	20,3±1,15	118,3±10,0*
Д	29,7±2,9*	45,8±2,5*	54,0±5,0*
Д + L-арг	34,4±1,5**	39,4±2,1**	80,0±7,0**
Д + L-NAME	18,4±1,1**	64,1±1,1**	66,5±6,0**
Д + L-NMMA	20,7±1,2**	65,2±1,5**	120,0±8,0**
Д + AG	26,9±1,3**	43,5±1,2	43,5±1,5**

Примітка. * — Відмінності вірогідні порівняно з контролем, $P < 0,05$; ** — відмінності вірогідні порівняно із діабетом I типу, $P < 0,05$.

продуктів метаболізму оксиду азоту: нітритів — NO_2^- та нітратів — NO_3^- у збагаченій тромбоцитами плазмі, адже саме цей показник є індексом продукції NO. Аналізуючи дані табл. 1, слід зазначити, що агрегаційна здатність тромбоцитів здорових донорів після інкубації з L-аргініном значно знижується, а при інкубації з неселективними інгібіторами NOS зростає порівняно з контролем. Аміногуанідин не виявив інгібуючої дії на продукцію оксиду азоту. При додаванні L-аргініну генерується додаткова кількість NO, про що свідчить збільшення вмісту нітритів і нітратів. Агрегаційна здатність знижується через те, що NO взаємодіє з Fe^{2+} гему розчинної гуанілатцик-

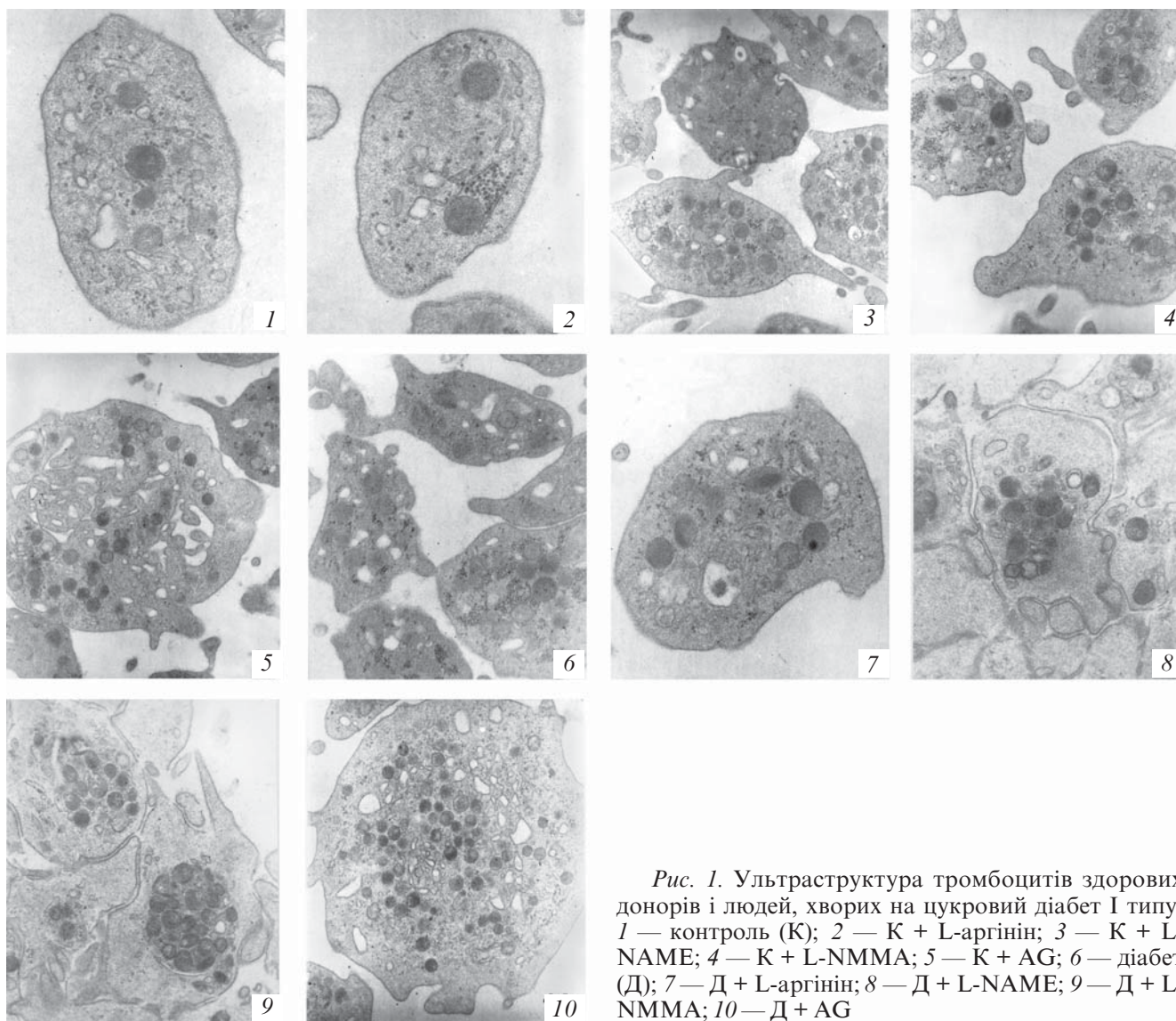


Рис. 1. Ультраструктура тромбоцитів здорових донорів і людей, хворих на цукровий діабет I типу: 1 — контроль (К); 2 — К + L-аргінін; 3 — К + L-NAME; 4 — К + L-NMMA; 5 — К + AG; 6 — діабет (Д); 7 — Д + L-аргінін; 8 — Д + L-NAME; 9 — Д + L-NMMA; 10 — Д + AG

лази, утворюючи комплекс — «нітрозил-гем», який є активатором цього ферменту. У тромбоцитах цГМФ знижує концентрацію іонів кальцію, що, власне, і є сигналом до дезагрегації кров'яних пластинок. Інкубація з L-NMMA та L-NAME спричинює пригнічення синтезу оксиду азоту і внаслідок цього підвищує агрегаційну здатність тромбоцитів, при цьому реєструється вірогідне зниження вмісту кінцевих продуктів метаболізму NO. Той факт, що AG не підвищував агрегації кров'яних пластинок, свідчить, що нами інгібувалася лише ендотеліальна конститутивна ізоформа NOS, а iNOS не бере участі у регуляції морфофункціонального стану тромбоцитів у нормі.

Подібна динаміка змін досліджуваних показників спостерігалася і після інкубації крові хворих на ЦД I типу, але зниження агрегаційної здатності тромбоцитів після інкубації з L-аргініном було не таким стрімким, як у здорових донорів. Незначний дезагрегуючий вплив AG на кров'яні пластинки як у нормі, так і за умов ЦД I типу *in vitro* може бути зумовлений специфічною взаємодією цієї речовини, яка характеризується різнонаправленою дією, з рецепторним апаратом тромбоцитів. На рис. 1 подано результати досліджень ультраструктури кров'яних пластинок у всіх досліджуваних групах.

Наступним етапом наших досліджень були експерименти із введенням досліджуваних речовин *per os* контрольним тваринам і на фоні стрептозоточного діабету (табл. 2, рис. 2). У нормі введення L-аргініну здійснює свій коригувальний вплив: знижується агрегаційна здатність тромбоцитів і збільшується час агрегації. Підтвердженням дії конкурентних інгібіторів у контрольній групі тварин є вірогідне зниження

продукції оксиду азоту, що відповідно призводило до зростання агрегації тромбоцитів більше ніж удвічі і до скорочення часу агрегації порівняно з контролем. Незначне інгібування продукції NO аміногуанідом свідчить про невеликий вклад iNOS у здійснення фізіологічної регуляторної функції цією ізоформою у нормі.

При введенні L-аргініну, L-NMMA та L-NAME тваринам із експериментальним діабетом ми не спостерігали яскраво вираженого регуляторного впливу NO на агрегаційну здатність тромбоцитів. Основний і вирішальний внесок у продукцію NO за умов інсулінозалежного цукрового діабету має аміногуанідинозалежний синтез оксиду азоту, тобто синтез за участі iNOS. Слід зазначити, що при введенні L-аргініну відчутно зростає рівень глюкози у крові тварин, тобто тяжчав їх патологічний стан. Електронограма тромбоцитів цієї досліджуваної групи (рис. 2, 7) наочно демонструє значні ушкодження кров'яних пластинок. Введення AG знижувало рівень глюкози в крові та вміст глікозильованого гемоглобіну за рахунок пригнічення неферментативного глікозилювання білків, що, безперечно, має протекторний вплив на весь організм за умов даної патології.

Отримані дані, на нашу думку, свідчать не просто про зміну рівня продукції NO у тромбоцитах, а про перерозподіл внеску у цей синтез різних ізоформ NOS при інсулінозалежному ЦД, а також про зміну шляху його утилізації.

У нормі основну роль у продукції NO відіграє eNOS. Це кальцій-кальмодулін (Ca^{2+} -CaM)-залежна ізоформа, котрій притаманна фізіологічно-регуляторна функція, яку вона здійснює через продукцію помірних кількостей оксиду азоту (пікомолі). За умов гіперглікемії, яка супроводжує

ЦД, глікозилювання CaM є однією з причин зниження активності eNOS. Додатковим фактором зниження активності цього ферменту є розвиток гіпоксичного стану, властивого для ЦД, оскільки утворення оксиду азоту з L-аргініну за участі цієї ізоформи відбувається у присутності кисню.

У наших попередніх роботах показано, що у тромбоцитах за умов ЦД I типу відбувається значне посилення експресії iNOS [12; 13]. Індуцибельній ізоформі NO-синтази властива висока продуктивність оксиду азоту (наномолі), а також O_2^- . Взаємодія цих двох радикалів призводить до утворення нового, потужного оксиданта — пероксинітриду (ONOO-), і таким чином виключається сигнальна функція нестійкого оксиду азоту. В нормі нейтралізація ONOO- відбувається завдяки зв'язуванню його з тіолвмісними сполуками, такими як глутатіон. При цукровому діабеті вміст глутатіону в тромбоцитах знижується. Оскільки пероксинітрид є високореактивною сполукою, він бере участь у внутрішньотромбоцитарних ушкодженнях білків, плазматичних мембран, ДНК, порушуючи тим самим функцію кров'яних пластинок. При патологічній гіпергенерації NO-імовірність утворення ONOO- збільшується через те, що оксид азоту — це єдина молекула, яка конкурує із супероксиддисмутазою (СОД) за O_2^- . Відомо, що активність СОД при інсулінозалежному ЦД зменшується. У цих умовах NO з фактора регуляції перетворюється у ланку патогенезу.

Таким чином, у наших дослідженнях показано, що інгібітори NO-синтази не виявляють антиагрегаційного впливу на кров'яні пластинки, але мають протекторний вплив на структуру тромбоцитів за умов інсулінозалежного ЦД. Найбільш яскраво протекторну дію виявляв AG. Вплив L-аргініну мав проти-

Зміни досліджуваних показників *in vivo* при введенні L-аргініну, L-NMMA, L-NAME й аміногуанідину щурам у нормі і при стрептозоточиновому діабеті, $M \pm m$, $n=14$

Групи	Показники				
	$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$, мкМ/л	Вміст Hb A1c, %	Ступінь агрегації, ум. од.	Час агрегації, с	Рівень глюкози в крові, ммоль/л
К	23,25±0,45	4,53±0,05	24,80±0,42	192,5±5,4	5,6±0,5
К + L-арг	27,42±0,51*	4,47±0,11	21,16±0,30*	206,75±9,40*	5,8±0,6
К + L-NAME	19,65±0,44*	4,60±0,12	50,46±0,7*	51,2±4,3*	6,9±0,7*
К + L-NMMA	14,53±0,62*	4,39±0,23	48,70±0,23*	48,5±3,4*	5,8±0,4
К + AG	21,70±0,51	4,49±0,07	30,8±1,2*	120,3±6,8*	5,16±0,9
Д	32,6±0,6*	8,81±0,41*	61,7±1,5*	62,3±3,2*	12,5±0,5*
Д + L-арг	29,3±0,4**	9,92±0,63**	55,4±1,2**	89,5±4,1**	14,2±1,1**
Д + L-NAME	13,5±0,7**	8,01±0,47	58,2±0,9	49,8±2,2**	12,2±0,4
Д + L-NMMA	10,7±0,6**	7,92±0,39	59,5±1,1	43,1±2,1**	11,9±0,5
Д + AG	24,8±0,8**	6,03±0,28**	67,6±1,5**	46,4±4,2**	8,6±0,4**

Примітка. * — Відмінності вірогідні порівняно з контролем, $P < 0,05$; ** — відмінності вірогідні порівняно із стрептозоточиновим діабетом, $P < 0,05$.

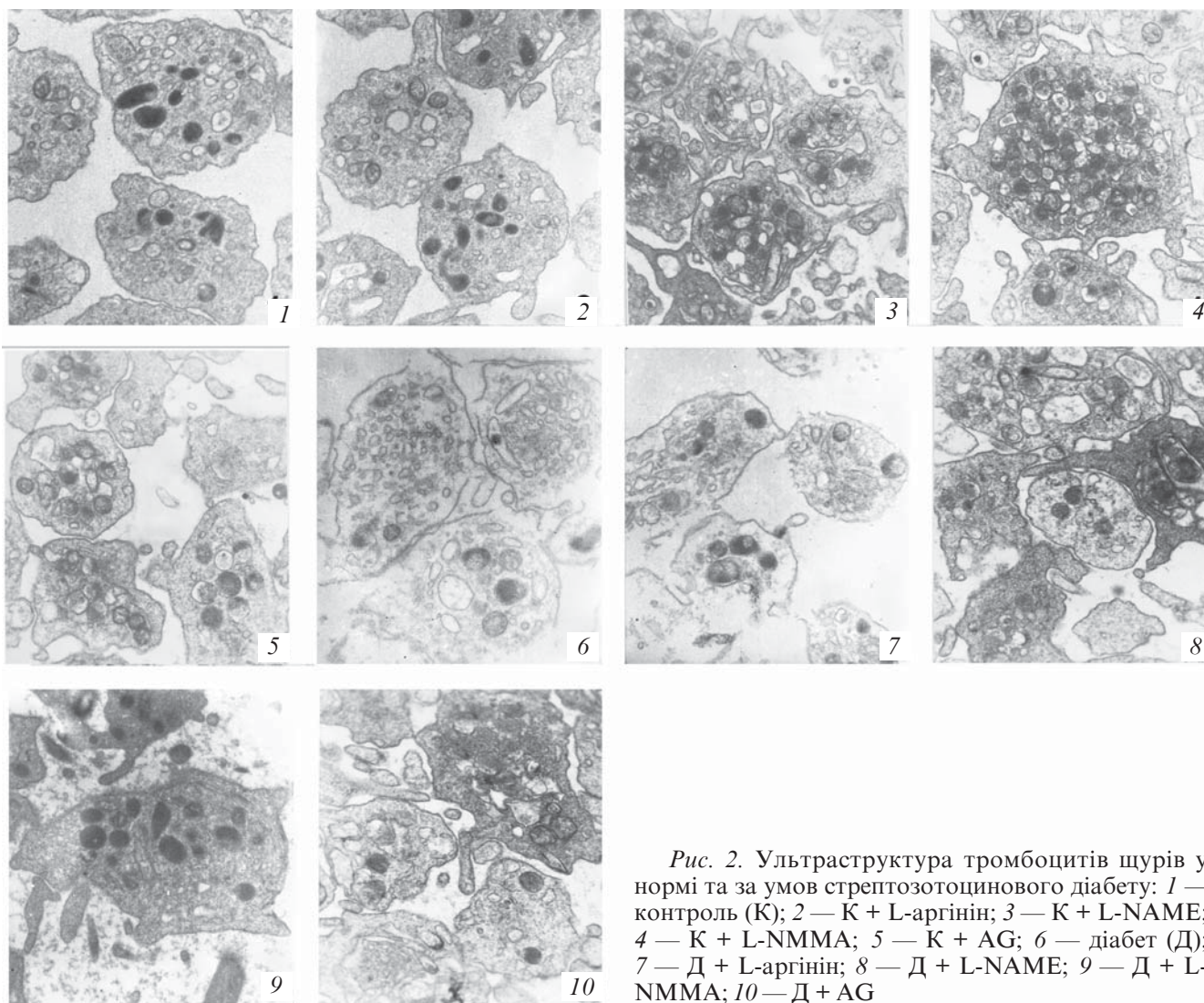


Рис. 2. Ультраструктура тромбоцитів щурів у нормі та за умов стрептозоточинового діабету: 1 — контроль (К); 2 — К + L-аргінін; 3 — К + L-NAME; 4 — К + L-NMMA; 5 — К + AG; 6 — діабет (Д); 7 — Д + L-аргінін; 8 — Д + L-NAME; 9 — Д + L-NMMA; 10 — Д + AG

лежну спрямованість: він характеризувався зниженням агрегаційної здатності тромбоцитів, але мав посилюючу

патологічну дію на структуру цих клітин за рахунок підвищення продукції NO індуцибельною ізоформою NO-синтази.

ЛІТЕРАТУРА

1. Parving H-H. Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic factors and treatment // *Diabetologia*. — 1998. Vol. 41. — P. 745-759.

2. Furth A. J. Glycated proteins in diabetes // Brit. J. Biomed. Sci. — 1997. — Vol. 54. — P. 192-200.

3. Aminoguanidine ameliorates overexpression of prosclerotic growth factors and collagen deposition in experimental diabetic nephropathy / D. J. Kelly, R. E. Gilbert, A. J. Cox et al. // Brit. J. Biomed. Sci. — 2001. — Vol. 12. — P. 2098-2107.

4. Kern T. S., Engerman R. L. Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — P. 1636-1642.

5. Effect of aminoguanidine on erythrocyte lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in experimental diabetes / K. Z. Kedziora-Kornatowska, M. Luciak, J. Laszczuk, W. Pawlak et al. // Clin Chem. Lab. Med. — 1998. — N 36 (10). — P. 771-775.

6. Малкоц А. В., Майданник В. Г., Курбанова Э. Г. Физиологическая роль оксида азота в организме // Нефрология и диализ. — 2000. — Т. 2. — № 1-2. — С. 56-64.

7. Chen L. Y., Mehta J. L. Further evidence of the presence of constitutive and inducible nitric oxide synthase isoforms in human platelets // Cardiovasc. Pharmacol. — 1996. — N 27. — P. 154-158.

8. Фотосинтез и биопродуктивность: методы определения / Под ред. А. Т. Мокроносова. — М.: ВО «Агропромиздат», 1989. — 460 с.

9. Monsour A., Perry C. A. Hemoglobin autooxidation at physiological concentration // Hemoglobin — 1987. — Vol. 11, N 4. — P. 353-371.

10. Васильева Е. Ю., Баркаган З. С. Исследование морфологии тромбоци-

тов при помощи сканирующей электронной микроскопии // Лаб. дело. — 1982. — № 6. — С. 26-30.

11. Вплив нікотинаміду на процеси глікозилювання гемоглобіну при стрептозотозинному діабеті / В. А. Бурда, М. М. Великий, І. Г. Обросова та ін. // Вісн. Львів. нац. ун-ту. Сер. біол. — 1994. — № 23. — С. 104-109.

12. Дослідження ультраструктури тромбоцитів при інсулінозалежному цукровому діабеті / М. В. Зарицька, Н. О. Сибірня, О. Р. Кулачковський та ін. // Експер. та клін. фізіол. і біохім. — 2002. — № 2. — С. 83-86.

13. Сибірня Н. О., Вовк О. І., Дробот Л. Б. Роль фосфатидилінозит-3-кінази та індукційної NO-синтази у регуляції морфофункціонального стану тромбоцитів при інсулінозалежному цукровому діабеті // Вісн. Львів. нац. ун-ту. — 2003. — № 34. — С. 41-46.

УДК 616.379-008.64-07:616.155.2-008.1-07

Н. О. Сибірня, О. Р. Кулачковський

ВПЛИВ L-АРГІНІНУ ТА ІНГІБОРІВ NO-СИНТАЗИ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТРОМБОЦИТІВ ПРИ ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНОМУ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТИ

Досліджено вплив L-аргінину — основного субстрату NO-синтази, N^w-нітро-монометил-L-аргінину (L-NMMA) та N^w-нітро-L-аргінин-метилового ефіру (L-NAME) — не-селективних інгібіторів усіх ізоферментів NO-синтази, а також селективного інгібітора індукційної ізоформи — аміногуанідину — на агрегаційну здатність і ультра-тонку структуру тромбоцитів у досліді *in vitro* та *in vivo* у нормі та при цукровому діабеті. Показано, що анти-агрегаційний вплив L-аргінину виявляється більшою мірою *in vitro*. Відмічено протекторний вплив AG на структуру тромбоцитів при інсулінозалежному цукровому діабеті.

Ключові слова: тромбоцити, NO-синтаза, агрегація, структура, інсулінозалежний цукровий діабет.

UDC 616.379-008.64-07:616.155.2-008.1-07

N. O. Sybirna, O. R. Kulachkovsky

THE EFFECT OF L-ARGININE AND NO-SYNTHASE INHIBITORS ON THE MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF PLATELETS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

The effect of L-arginine, the main substrate of NO synthase, N^w-nitro-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) and N^w-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) — the non-selective inhibitors of all NO-synthase isozymes, as well as selective inhibitor of the inducible form, aminoguanidine, on aggregation and ultrastructural characteristics of the platelets *in vitro* and *in vivo* were studied in the normal state and in diabetes mellitus. The anti-aggregation effect of L-arginine was found to be stronger *in vitro*. The protective effect of aminoguanidine on the platelet structure under insulin-dependent diabetes mellitus was observed.

Key words: platelets, NO-synthase, aggregation, structure, insulin-dependent diabetes mellitus.

УДК 616.72-007.24-92-085

О. В. Пішак, д-р мед. наук, проф., О. П. Пірожок

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ДОБОВУ ОРГАНІЗАЦІЮ ФАКТОРІВ ПРО- І АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Важливим аспектом дії ліків нині вважають їх здатність покращувати перш за все якість життя хворих. Остеоартроз (ОА) є хронічною невпинно прогресуючою патологією [9], що супроводжується порушенням самопочуття хворих, часто стійким до застосованої

терапії [1; 8]. Вартість сучасних вискоэффективних медикаментів для патогенетичного припинення деструкції хряща досить значна. Тому використовують відомі ліки із низькою вартістю та здатністю полегшувати страждання хворих, які не мають побічних

ефектів. Це зумовило дослідження доцільності їх використання у клініці внутрішніх хвороб [6].

Доведено, що вільнорадикальні процеси ушкодження посідають чільне місце у патогенезі ОА [3]. Дослідження вчених останніх років показали,