

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Факультет біології, географії та екології

Кафедра біології людини та імунології

**ЗВ'ЯЗОК МІЖ ОКСИДАТИВНИМ СТРЕСОМ ТА СЕРЦЕВО-
СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

Кваліфікаційна робота (проєкт)

на здобуття ступеня вищої освіти «бакалавр»

Виконала: студентка 4 курсу 411 групи

Спеціальності 091 Біологія

Освітньо-професійної програми Біологія

Горбенко Марина Тарасівна

Керівник:

к. б. н., доцент Бесчасний Сергій

Павлович

Рецензент:

в.о. директора КНП

«Херсонський обласний центр служби
крові»

Лагутіна Ганна Григорівна

ЗМІСТ

ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ	7
1.1. Поняття «оксидативний стрес».....	7
1.2. Природа оксидативного стресу: окиснення білків, ліпідів, нуклеїнових кислот біорадикали.....	11
1.3. Причини виникнення оксидативного стресу та його профілактика.....	16
1.4. Антиоксидантна система організму людини як механізм запобігання оксидативного стресу.....	18
РОЗДІЛ 2. СЕРЦЕВО-СУДИННА СИСТЕМА, ФАКТОРИ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ НА ЇЇ ДІЯЛЬНІСТЬ	24
2.1. Функціональна діяльність серцево-судинної системи в організмі людини та фактори, що спричинюють її порушення.....	24
2.2. Оксидативний стрес як один з ключових факторів порушення діяльності та виникнення патологій серцево-судинної системи.....	30
РОЗДІЛ 3. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	36
3.1. Організація та методика дослідження.....	36
3.2. Методи дослідження.....	38
3.3. Результати дослідження.....	39
ВИСНОВКИ	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	44

ВСТУП

Смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) сьогодні утримує сумну статистику лідерства і становить 40% від усіх причин смерті населення більшості розвинених європейських країн. Не дивлячись на стрімкий розвиток медицини, постійне вдосконалення існуючих та відкриття принципово нових методів лікування ССЗ, суттєвих успіхів у подоланні цієї недуги поки досягти не вдається. Адже сучасне глобалізоване техногенне суспільство кидає людині щораз серйозніші виклики. Колосальний потік інформації, шалений щоденний життєвий ритм згубно впливають на нашу нервову систему, і, як наслідок, формують одну з ключових, на наш погляд, проблем – постійні стресові ситуації, які все частіше стають навід'ємними супутниками людського життя, є одним з найсерйозніших факторів ризику ССЗ. За характером свого впливу їх поділяють на екстраординарні (глобальні) події (війни, стихійні лиха тощо) та, на противагу їм, – локальні, що так чи інакше за певних обставин можуть стосуватися будь-кого з нас: негаразди, проблеми, неприємності у повсякденному житті тощо [51].

Звичайно, імунна система організму людини виробляє захист від емоційного (нервового) перенапруження. Фахівці таку форму «поведінки» нашого організму називають стрес-реакцією. Власне цей стан розглядають як адаптивний механізм, спрямований на підтримку стабільності фізичного та психічного функціонування організму у відповідь на дію стресогенного чинника. Проте стрес не завжди може бути адаптивною реакцією. Залежно від тривалості стресових ситуацій виділяють гострий і хронічний стрес. Нині доведено, що хронічний стрес, зумовлений низьким соціально-економічним статусом окремих осіб або верств населення, призводить до підвищення кардіоваскулярного ризику [10].

Надмірний стрес (дистрес) належить до патологічних станів. Фактично, стрес як рефлекс організму на подразнення становить собою захисну блокувальну функцію, яка зі свого боку супроводжується короткочасним але суттєвим психоемоційним навантаженням. Після послаблення дії стресогенного

фактору організм має деблокуватися. В іншому ж випадку стрес набуває ознак хронічного перебігу і переростає в дистрес – патологічний стан організму, що, зазвичай, супроводжується депресією [51].

Актуальність теми. Психосоціальні фактори безпосередньо можуть спричиняти гострі патофізіологічні зміни в серцево-судинній системі, зокрема підвищувати ризик виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) через неправильний (часто асоціальний) спосіб життя (зловживання алкоголем, куріння, низька фізична активність, незбалансоване неякісне харчування тощо).

З іншого боку, тригером транзиторної ішемії міокарда може стати психосоціальний дистрес, що викликає шлуночкову аритмію, внаслідок чого може спричинити раптову коронарну смерть. Ключовими факторами (механізмами), через які гострий психосоціальний стрес підвищує ризик виникнення ССЗ і пов'язаної з ними смертності, є зростання частоти серцевих скорочень (ЧСС) та артеріального тиску (АТ), що зумовлює активізацію діяльності симпатичної з одночасним зниженням активності парасимпатичної нервової системи, що у свою чергу призводить до збільшення потреби міокарда в кисні, транзиторної дисфункції ендотелію, підвищення зсідання крові, гіперглікемії та гіперліпідемії [48].

Усе це зумовлює подальше атеросклеротичне ураження судин. Також зазначені фактори суттєво посилюють ризик виникнення цукрового діабету (ЦД) 2 типу, який на тлі тривалого стресу чи навіть відносно короткочасний періодичних стресів може зрости в 4-9 разів; а імовірність виникнення та подальшого ускладнення перебігу ССЗ за таких обставин збільшується у 2-3 рази. Вплив хронічних (щоденних) стресорів супроводжується підвищеним виробленням в організмі кортизолу – адренкортикотропного гормону, що супроводжується активацією гіпофізарнотиреоїдно-надниркової системи.

Наслідком цих факторів є суттєве (неприродне) підвищення апетиту в організмі людини, що призводить до надмірного (часом неконтрольованого) споживання переважно жирів і цукрів, депонування вісцерального жиру, зниження елімінації жирів, результатом чого є

невідворотне виникнення надлишкової маси тіла й ожиріння, що, як відомо, також є серйозним додатковим чинником ризику виникнення та подальшого ускладнення перебігу СЗЗ з відповідними негативними наслідками, що в кінцевому випадку призводять до летального результату [10].

Об'єкт дослідження: оксидативний стрес як процес ініціації серцево-судинних захворювань.

Предмет дослідження: вплив оксидативного стресу на серцево-судинну систему людини та спричинювані ним серцево-судинні захворювання з їх відповідними наслідками.

Методи дослідження: метод визначення концентрації малонового діальдегіду тіобарбітуровим методом, аналіз літератури, методика взяття крові у лабораторних мишей з хвостової вени.

Метою дослідження є: з'ясування поняття «оксидативний стрес», виокремлення природи оксидативного стресу, зумовленої різноманітними біорадикалами, виявлення причин оксидативного стресу та встановлення зв'язків між оксидативним стресом і серцево-судинними захворюваннями.

Виходячи з мети дослідження, нами були визначені такі **завдання:**

- дати характеристику процесу оксидативного стресу;
- з'ясувати вплив біологічних радикалів (білків, нуклеїнових кислот та ліпідів) на виникнення оксидативного стресу;
- визначити основні причини оксидативного стресу;
- дослідити антиоксидантну систему як джерело запобігання оксидативному стресу;
- охарактеризувати функціональну діяльність серцево-судинної системи та визначити фактори, які призводять до її порушення;
- встановити зв'язок між оксидативним стресом та стресорними змінами серцево-судинної системи.

Структура роботи: дипломна робота складається з трьох розділів, вступу, дев'яти підрозділів, висновку та списку використаної літератури, яка включає в себе п'ятдесят вісім найменувань.

РОЗДІЛ 1.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ

1.1. Поняття «оксидативний стрес»

Надлишкова (надмірна) активація вільно-радикальних процесів є без сумніву загально патологічним процесом, оскільки призводить до виникнення значної кількості захворювань, передовсім спричинених ураженням органів і систем людського організму на клітинному рівні. А власне зумовлене відповідним процесом порушення роботи антиоксидантної системи призводить до виникнення оксидативного стресу. Підґрунтям для виникнення (формування) оксидативного стресу є ряд патологічних симптомів, які є взаємозв'язаними за своєю природою, оскільки їх формування так чи інакше спричинене порушенням в організмі балансу окисно-відновних процесів.

Порушення збалансованості окисно-відновних реакцій в організмі людини призводить до руйнування молекулярної структури білків, ліпідів та нуклеїнових кислот, оскільки вони в результаті оксидативного впливу зазнають окислювальної модифікації, яка, у свою чергу призводить до втрати здатності останніх виконувати свої функції, наслідком чого, як уже зазначалося, є виникнення ССЗ з властивими їм супутніми патологічними процесами. Саме тому подальше дослідження природи окисного стресу з метою удосконалення існуючих та пошуку нових шляхів боротьби з ним є однією з найактуальніших проблем в галузі сучасної медичної науки. Власне клініка процесу з фізіотерапевтичної точки зору визначається недостатньою кількістю антиоксидантів в організмі людини. Тому відновлення відповідного балансу нівелюватиме дію оксидативного стресу [26].

Варто відзначити, що окисне (оксидне) пошкодження клітини призводить до її мітохондріальної дисфункції. Мітохондріальну ДНК кодують білки, що знаходяться в мітохондріях людини. Основною функцією цієї ДНК є побудова

дихального ланцюга і забезпечення енергетичних процесів клітини. Як наслідок, зазначені функції в результаті впливу оксидних процесів зазнають руйнівного впливу. Разом з тим, мутації матричної ДНК, які порушують структуру та функції мітохондрії це до певної міри природний невідворотний процес, який зумовлений старінням людського організму, що виявляється на клітинному рівні. Цей процес також зумовлює дисбаланс між захисними можливостями організму і виникненням вільних радикалів [42].

Крім того, одним з основних механізмів окислювального пошкодження клітин є також порушення обміну глутатіону. Так як у відновленому стані глутатіон має здатність впливати на вільні радикали, переводячи їх у стабільний стан [31].

Таким чином, рушієм виникнення оксидативного стресу є порушення гомеостазу організму людини, яке без сумніву спричиняється наявністю шкідливих мікроелементів, що потрапляють в наш організм через неякісну воду, продукти харчування, а також завдяки іншим антропогенним факторам. Проте надмірне накопичення до певної міри корисних мікроелементів також призводить до зворотних (негативних) процесів. Скажімо нестача заліза в організмі людини як відомо призводить до погіршення пам'яті, сонливості, дратівливості, частих головних болів тощо. З іншого ж боку, надмірне його накопичення також стає одним із суттєвих чинників, що провокують окисний стрес, яке відбувається на нейронному рівні в базальних гангліях головного мозку людини разом з багатьма нейродегенеративними захворюваннями. До пошкодження клітин призводять гідроксильні та пергідроксильні радикали, які утворюються при реакції з пероксидом водню. До даної реакції можуть входити тканини, які містять у своєму складі елементи Fe^{2+} та Fe^{3+} [2].

Вільними радикалами є сполуки, які містять в своєму складі декілька непарних електронів. Власне їх наявність підвищує реакційну здатність атома чи молекули за рахунок того, що вони діють як акцептори і, так би мовити, «крадуть» електрони в інших молекул. Через свою нестабільність і доволі

високу реактивність вільні радикали мають тенденцію взаємодіяти з іншими електронами [37].

Взагалі у медичній науці виокремлюють принаймні дві основні привини утворення вільних радикалів. Передовсім вони утворюються в навколишньому середовищі внаслідок електромагнітного та космічного випромінювання (ультрафіолетового випромінювання). Іншою ж причиною є антропогенні чинники (продукти внутрішньоклітинного обміну речовин). Найпоширенішими вільними радикалами є: гідроксильний, супероксидний та оксид азоту [2].

Сильними окисниками з найбільшою реакційною здатністю з усіх активних форм кисню є саме гідроксильні радикали, які здатні зруйнувати будь-які хімічні сполуки. Проявляючи цитотоксичну та мутагенну дію, вони вільно проникають через клітинну мембрану, в результаті чого відбувається розрив таких зв'язків як C-H та C-C. Ця реакція відбувається здебільшого з високою швидкістю (період напіврозпаду становить близько 9-10 секунд).

Власне процес руйнівної дії гідроксильного радикалу, утворення якого відбувається в певних ділянках клітини (сайтах), має такий механізм: у сайтах містяться іони, які мають змінну валентність, тому зменшують відстань між клітинною мішенню та гідроксильним радикалом, а саме зменшення цієї відстані призводить до розвитку пошкоджуючої дії гідроксильного радикалу [2]. У фізіологічних умовах найпоширенішим вільним радикалом вважається саме супероксидний аніон, джерелом якого вважаються мітохондрії.

Перенесення електронів вздовж дихального ланцюга не є доволі ефективним і надходження кисню до молекулярного кисню з таких комплексів як I та III, що й призводить до утворення даної молекули [29].

Кількість електронів, які містяться в ланцюзі, визначає кількість утворення вільних радикалів (зазвичай це відбувається при гіперксії). Проте існує парадокс, який полягає в тому, що кількість вільних електронів може збільшуватися і в умовах гіпоксії, адже коли рівень кисню знижується (а він діє як основний акцептор електронів у комплексі IV), то і кількість вільних електронів почне різко зростати.

Також до альтернативних джерел утворення супероксиду відносять такий фермент як нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат оксидазу (утворюються в жіночому організмі під час вагітності, особливо на ранніх термінах), цитохром P₄₅₀ та інші оксидоредуктази.

Таким чином, саме різні фактори росту, наркотики та токсини спричиняють збільшення кількості активних форм кисню.

Якщо ж розглядати патологічний стан, то слід зауважити, що такий фермент як ксантиндегідрогеназа починає набувати важливого значення. Саме він має здатність розкладати пурін, ксантин та гіпоксантин до сечової кислоти і в звичайних умовах використовує НАД⁺ як реципієнт електронів.

Пероксинітрит є одним з потужних прооксидантів, який утворюється в результаті надмірної взаємодії з оксидом азоту. Цей прооксидант має високу дифузну здатність (до 5 мкм), а тому і може впливати на сусідні клітини [29].

Подвійна біологічна роль активних форм кисню та активних форм азоту. Оксиданти представляють собою активні форми кисню та азоту. Саме вони відіграють важливу роль в патологічних та фізіологічних процесах, які відбуваються в організмі людини.

Як і надлишок, їх нестача в організмі призводить до ряду патологічних процесів. Так, якщо брати до уваги саме фізіологічні процеси, то тут оксиданти є невід'ємним компонентом фагоцитозу, регулюючи при цьому процес апоптозу, відновлення і модифікацію клітинних стінок, функціонування клітинної стінки імунітету та інші процеси. Вторинним же посередником в більшості хребетних є радикальний оксид азоту, який приймає участь як в міжклітинній так і у внутрішньоклітинній передачі сигналу.

Нестача ж оксидантів в організмі людини спричиняється зазвичай різноманітними інфекціями або ж тривалим споживанням води та їжі бідної на активні форми кисню, а це в свою чергу призводить до накопичення токсичних продуктів неповного окиснення [3].

Теорія вільних радикалів вперше була сформульована в 1950-х рр. професором медичного центру університету Небраски (Сполучені Штати

Америци) Денхамом Харманом який висунув гіпотезу про певні загальні механізми, які модифікуються генетичними і негенетичними факторами, що призводить до акумуляції в організмі ендогенних активних молекул – вільних радикалів кисню у всіх клітинах людського організму, в зв'язку з віком і старінням. До речі, за іронією долі Д. Харман і став відомий світовій науці як «батько вільно-радикальної теорії старіння». Разом з тим, зазначена теорія певно випередила свій час і не мала жодної популярності аж до 1972 року, коли в якості можливих локусів вільно радикального окислення стали розглядатися мітохондрії [39].

Саме тоді було здійснене практичне наукове обґрунтування того, що тривалість життя залежить саме від швидкості вільно-радикального пошкодження мітохондрій. Посилення з віком окисного (оксидативного) стресу призводить до порушення балансу між продукцією вільних радикалів і антиоксидантної захистом організму. При цьому окислювальний стрес вражає практично всі структури організму, включаючи ДНК, білки і ліпіди [49].

Таким чином, розуміючи вплив вільних радикалів на процес фізіологічного старіння, людина, дотримуючись базових вимог здорового способу життя, маючи можливість психолого-емоційної саморегуляції, може суттєво уповільнити процес фізіологічного старіння власного організму. До речі, на наш погляд, однією з взірцевих особистостей, яка на практиці довела можливість протидії процесу старіння людського організму через вплив на нього шкідливих речовин та антропогенних факторів є американський дієтолог та видатний діяч альтернативної медицини Пол Брегг [49].

1.2. Природа оксидативного стресу: окиснення білків, ліпідів, нуклеїнових кислот біорадикали

Перекисне окислення ліпідів

Кисень, маючи властивості біологічного радикала, енергійно взаємодіє з органічними радикалами, що мають неспарені електрони. Ця реакція відіграє

важливу роль у живих організмах для продовження та розвитку ланцюгових радикальних процесів перекисного окислення ліпідів. Реакції ПОЛ протікають, головним чином, в біліпідному шарі клітинних мембран.

Процес ПОЛ умовно поділяють на чотири стадії:

- 1) ініціювання ланцюгів окиснення;
- 2) розвиток ланцюгових реакцій;
- 3) обрив ланцюгів;
- 4) руйнування структури окиснених ліпідів [7].

Перша стадія – ініціювання вільно-радикального окислення ліпідів біомембран в якості основних подій виявляє себе руйнуванням зв'язку вуглець-водень, відривом атома водню від жирно кислотного ланцюга і його приєднанням до вільного радикалу-прооксиданту, появою вуглець-ліпідного радикала.

Інша характерна ознака радикалів, що необхідна для початку другої стадії – ланцюгової реакції, є їх окислювально-відновний потенціал. Так, в якості прооксидантів для ініціації ПОЛ можуть виступати будь-які радикали, значення у яких вище, ніж у ліпідів [7].

Коротко розглянемо кожен період (стадію) процесу ПОЛ:

1. Стадія ініціювання

Саме жирні кислоти є найбільш схильними до дії активних форм кисню, оскільки вони містять ізольовані подвійні зв'язку, які локалізовані через CH_2 -групи, у яких вільний радикал (ініціатор окислення) легко забирає електрон, трансформуючи ліпід, що містить даний фрагмент, у вільний радикал.

Як наслідок, єдиний ініціюючий вільний радикал здатний утворити в ліпідній мембрані безліч молекул ліпідних пероксидів за допомогою ланцюгової реакції.

2. Стадія розвитку ланцюгових реакцій

Молекули з двома кон'югованими подвійними зв'язками називаються дієновими кон'югатами. Після їх взаємодії з молекулярним киснем утворюється

ліпопероксирадикал, а потім дієнові кон'югати. Утворені молекули дієнових кон'югатів і гідроперекисів є первинними продуктами ПОЛ [18].

3. Стадія руйнування побудови ліпідів

Подальше окиснення ліпідів має бути доведене до широких спектрів продуктів перекисного окиснення ліпідів: альдегідний та спиртовий укорочений ланцюгом, низькомолекулярні вироби, епоксидна смола, кислотний гідропероксид та малоновий діальдегід.

4. Стадія обриву ланцюга

Розвиток ланцюга можна зупинити за допомогою взаємодії вільних радикалів між собою або в процесі взаємодії з різними молекулами антиоксидантів, наприклад, вітаміну Е, що складається з донора електрона, який проходить в у стабільній окисненій формулі.

Результатом такого процесу є зменшення поточних частот мембран, полегшення переходу молекули фосфоліпиду з одного моношару мембран в інший – збільшення мінливості мембран для різних речовин (кальцію, калію та інших), ковалентна модифікація та зміна функціональної активності мембранних білків, рецепторів, ферментів та іонних каналів. Деякі продукти перекисного окиснення полієнових жирних кислот виявляють виражений цитотоксичний ефект [7].

Окиснювальна модифікація нуклеїнових кислот біорадикалами

Встановлено, що основним хімічним агентом, який забезпечує окиснювальну модифікацію нуклеїнових кислот, є гідроксильний радикал. Менший внесок в цей процес становить супероксид-аніон радикал. При цьому гідроксильний радикал володіє численними молекулярними мішенями, серед яких – не тільки піримідинові та пуринові основи, а й залишки рибози та дезоксирибози [6].

Відомо, що супероксид-аніон радикал селективно реагує з гуаніном з утворенням широкого спектра окислених форм, а термінальним продуктом ланцюгової реакції є загальне з'єднання – 7,8 дигідро-8-гідроксігуанозін [1]. Крім того, слід зауважити, що процеси окислювальної модифікації нуклеїнових

кислот і ліпопероксидації взаємопов'язані загальними агентами-оксидантами [35].

На підставі поширеної в літературі інформації з означеного питання, можна зробити висновок, що ступінь окислювальної модифікації нуклеїнових кислот всередині клітини неоднаковий. Так, ДНК мітохондрій здатна більш активно окислюватися, ніж дане з'єднання, що локалізується в ядрі клітини. Це обумовлено, по перше, протективною роллю гістонових білків і, по-друге, – істотно більшою концентрацією АФК в першому випадку. Зокрема, при реакції перекису водню з іонами Fe^{2+} і Cu^{2+} , в мітохондріальній мембрані формується гідроксильний радикал, здатний атакувати локалізовану тут нуклеїнову кислоту [1].

Таким чином, порушення структури і, як наслідок, функціональних властивостей мітохондріальної ДНК, ініціюють зрушення синтезу компонентів дихального ланцюга, що призводить до наростання рівня супероксид-аніон радикала. Додаткова стимуляція даного процесу пов'язана з діяльністю ендонуклеаз, ініційованих збільшенням внутрішньоклітинної концентрації кальцію, що виявляє себе в ході розвитку оксидативного стресу. Окислювальна модифікація нуклеїнових кислот ядра активними формами кисню призводить до формування різних хромосомних аберації [8].

Окиснювальна модифікація білків біорадикалами

Відомо, що в умовах окисного стресу найчастіше піддаються окислювальній модифікації ті амінокислоти, які входять до складу основних білків організму, зокрема лізин, пролін та аргінін. Варто відзначити, що це відбувається, незважаючи на неспецифічну дію біогенних або ксеногенних радикалів на поліпептидний ланцюг.

У той же час зміни, викликані активними формами кисню в білках, змінюють їх первинну структуру і тому здатні змінювати вторинну і третинну структуру протеїнів, створюючи умови для агрегації останніх або навіть їх фрагментування. До найбільш схильних до окислювальної модифікації білків

відносять протеїни, які насичені SH-групами (наприклад, дегідрогенази, АТФ-ази та інші) [11].

Разом з тим варто зазначити, що до теперішнього часу саме аналіз окисної модифікації протеїнів залишався прерогативою експериментально-теоретичного осмислення проблеми. Багатьма авторами в рамках проведення відповідних досліджень така сукупність реакцій розглядалася з позицій інгібування (зменшення швидкості) каталітичної активності ензимів, а також безпосереднього порушення структури білків при дії сильних оксидантів [8].

З метою подальшого дослідження характеру інтенсивності вираження даного процесу були розроблені відповідні лабораторні технології, засновані на оцінці спонтанного окислення протеїнів. Найбільш поширений метод пов'язаний з проведенням 2,4-динітрофенілгідразинового тесту, що базується на спорідненості до зазначеного з'єднання термінальних продуктів вільнорадикальних реакцій, які утворюються «*in vivo*» (тобто на живих організмах чи тканинах). При цьому синтезуються 2,4-динітрофенілгідразинові речовини [25].

Цікаво, що в організмі можлива автоматична стимуляція вільнорадикальних процесів, яка пов'язана саме з окислювальною модифікацією протеїнів. Зокрема відомо, що фізіологічно протікає реакція, яка каталізується ксантиндегідрогеназою і реалізується шляхом трансформації ксантину і гіпоксантину в сечову кислоту – один з біологічних антиоксидантів неферментного ряду [14]. Трансформація ензиму в ксантиноксидазу призводить до гіперсинтезу нею супероксид-аніон радикала, який ініціює збільшення обсягу вільнорадикальних реакцій, підсилює окиснювальну модифікацію біологічних макромолекул [34].

Розглянемо інший механізм окислювальної модифікації білків. Відомо, що він обумовлений впливом вільних радикалів на протеїни, які містять метали зі змінною валентністю. Саме у цьому випадку при розвитку окисного стресу відбувається перекис-залежний синтез гідроксильного радикала, який в свою чергу реагує з амінокислотами активного центру ензиму, що може індукувати його інгібування аж до інактивації, наприклад, у мишей, що мають мутації

супероксиддисмутази, розвивається прогресуючим порушенням діяльності мітохондріального комплексу ензимів з кластерами, сукцинатдегідрогенази та іншими елементами, які пригнічують функціонування циклу Кребса і спричиняють порушення електротранспортного ланцюга [47].

Окисній модифікації також піддаються карбоксильні групи протеїнів, які перетворюються під впливом біологічних радикалів в карбонільні, що дозволяє їм в подальшому реагувати з аміногрупами сполуками. Ця сукупність процесів ініціює утворення основ Шиффа, а також сприяє формуванню численних поперечних зшивок білкових макромолекул зі зміною їх активності. Крім вищезазначеного, аналогічні процеси (насамперед, хімічне зшивання) при прогресуванні оксидативного стресу виявляють себе в результаті глікування протеїнів [12].

1.3. Причини оксидативного стресу

Ще з появою життя на Землі організми почали адаптуватися до навколишнього середовища постійно зазнаючи відповідних форм ідіоадаптації, а також більш серйозних еволюційних змін, викликаних тими ж антропогенними факторами. Як наслідок, організми відчувати стрес, його негативний вплив на внутрішнє середовище організму.

Сьогодні ж в епоху вражаючого розвитку різноманітних надновітніх технологій, динамічних всеохоплюючих цивілізаційних змін та тотальній глобалізації самого суспільства організму людини дуже складно адаптуватися до таких суспільних викликів, тому він знаходиться майже в неперервному стресі. В сучасному світі досить складно протистояти стресогенній ситуації, така ситуація потребує максимальної мобілізації всіх ресурсів, які є в людини [54].

Як ми вже зазначали, вперше теорію оксидативного стресу висунув та обґрунтував американський науковець Д. Харман ще в 1956 році. Провідним її

постулатом є твердження про те, що оксидативний стрес відіграє провідну роль в патогенезі старіння.

До речі, один із провідних фахівців молекулярної біології світового рівня американський біохімік Брюс Еймс вважає, що старіння пов'язане саме з руйнуванням такої органели, як мітохондрія, в результаті чого відбувається зниження кількості аденозинтрифосфату.

На сьогодні існує чимала кількість теорій оксидативного стресу, однак спільним для них невід'ємним твердженням є те, що причиною вікових змін і пошкоджень мембран, макромолекул і генетичного апарату клітин є вільні радикали, які виникають під дією кисню, фонові радіації, чужорідних хімічних речовин та інших факторів навколишнього середовища. Задля мінімізації руйнівного впливу цього фактору на організм людини відбуваються пошуки геропротекторів серед антиоксидантів. Так як основним джерелом антиоксидантів є якісне збалансоване харчування, тому означена теорія має безпосереднє відношення до вивчення та удосконалення власне самого харчування людини як процесу забезпечення її життєдіяльності.

Протягом життя людина піддається дії багатьох шкідливих факторів середовища (зокрема іонізуюче та ультрафіолетове випромінювання, забруднюючі речовини промислового походження, отруюючі викиди промислових підприємств, транспортних засобів тощо). Разом з тим, поряд з глобальними негативними факторами впливу на організм людини, на які кожному з нас впливати досить складно, значна кількість людей свідомо отруює свій організм шкідливими звичками [54].

Основні чинники, що найактивніше провокують виникнення та розвиток оксидативного стресу:

- Куріння, уживання наркотичних речовин;
- вживання алкоголю;
- нерегулярне, нераціональне, незбалансоване, а головне – недоброякісне харчування;
- погана екологія;

- постійне фізичне навантаження (переважно інтенсивне, ненормоване);

- постійні контакти з важкими металами: кадмій, ртуть, свинець, та оксиди нітрогену через автомобільні вихлопи газів.

Всі ці аспекти призводять до вільно-радикального окиснення з надлишковим утворенням різних активних форм кисню.

До того ж основними причинами, які викликають стан окисного стресу це:

- підвищення концентрації вільних радикалів окиснення;
- неналежна робота в організмі антиоксидантної системи, що відповідає за підвищення захисних, пристосувальних можливостей організму та протидіє утворенню вільних радикалів.

Додатковими причинами виникнення оксидативного стресу є:

- природне старіння організму;
- тривалий стрес та висока схильність людини до нервового збудження;
- опромінення та довге перебування під сонцем (особливо в пору року та часи найвищої сонячної активності);
- токсичні речовини, які входять до складу побутової хімії, засобів косметики, а в окремих випадках – і до продуктів харчування;
- медикаментозні речовини, які приймаються протягом тривалого часу;
- наркотична, тютюнова та алкогольна залежність;
- недостатнє перебування на свіжому повітрі [55].

1.4. Антиоксидантна система

Існує велика кількість біологічних (природних) регуляторів, які підвищують захисні та пристосувальні можливості організму, нейтралізуючи шкідливий вплив на нього вільних радикалів. Серед них провідне місце посідають саме протиокислювальні речовини або антиоксиданти. Вплив на організм негативних факторів хімічної та фізичної природи, різного роду

стресорів спричиняє суттєве посилення процесів вільно-радикального окиснення. Антиоксиданти, контролюючи рівень вільно-радикального окиснення, перешкоджають накопиченню токсичних продуктів та якісно впливають на процес процесу обміну речовин [23].

Що ж до самого способу захисту певних спеціалізованих тканин і клітин організму людини від токсинів, то тут розрізняють фізіологічний захист, який передбачає регуляцію (дозування) надходження кисню до клітин та біохімічний, який і виконує антиоксидантна система організму, завдяки великій кількості відповідних хімічних сполук, що в ній зосереджені знищують активність радикалів даного процесу. Фізіологічний компонент цієї системи захисту організму забезпечує баланс між інтенсивністю транспортування кисню до клітин і метаболітичними процесами, за вигідною та безпечною утилізацією речовин [37].

Антиоксидантну систему організму можна умовно розподілити на специфічну та неспецифічну. Специфічна система руйнує активні форми кисню і продукти їх подальшого перетворення. Неспецифічна ж система запобігає можливому витоку електронів і генерації активних форм кисню в ході окисно-відновних реакцій (в рамках окисного фосфорилування) або в процесах автоокиснення субстрату (макросомального окиснення).

Варто відзначити, що навіть на сучасному етапі наукового дослідження означеної проблеми, вченими не вироблено єдиної класифікації антиоксидантної системи захисту клітин. Разом з тим, встановлено, що існує принаймні п'ять рівнів захисту клітин, які мають такі ознаки (особливості):

Перший рівень – це захист клітин за рахунок значного зниження насичення кисню в тканинах порівняно з атмосферним повітрям.

Другий рівень – відбувається відновлення основної маси внутрішньоклітинного кисню за участі цитохром оксидази баз звільнення вільних радикалів.

Третій рівень – це видалення супероксидного аніон радикалу і перекису водню, які утворилися.

Четвертий рівень – наявність мішеней вільних радикалів;

П'ятий рівень – відновлення гідроперекису поліненасичених жирних кислот [23].

Ферментативні та неферментативні захисні засоби пригнічують окислювальну дію. Всі ферментні захисні елементи мають в основі свій перехідний метал, здатний набувати різних валентностей, коли вони переносять електрони в процесі детоксикації. Дві ізоформи супероксиддисмутази перетворюють O_2^- у пероксид водню, марганцеву форму, обмежену мітохондріями, та мідну та цинкову, розташовану в цитозолі. Потім перекис водню розщеплюється до води дією каталази або глутатіонпероксидази, тетрамерного селенопротеїну [29].

Активність глутатіонпероксидази залежить від присутності відновленого глутатіону (GSH) як донора водню. Глутатіон є основним клітинним окислювально-відновним буфером клітин і синтезується в цитозолі з L-глутамату, L-цистеїну та гліцину. GSH бере участь у великій кількості детоксикаційних реакцій, утворюючи дисульфід глутатіону, який перетворюється назад у GSH під дією глутатіонредуктази за рахунок НАДФН. Останній генерується через пентозофосфатний шлях, з яких глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа є першим ферментом. Цей фермент схильний до загальних поліморфізмів, і зниження його активності може порушити концентрацію GSH, внаслідок чого призведе до ембріопатії [29].

До неферментативних захисних речовин належать аскорбат (вітамін С) та α -токоферол (вітамін Е). Вони знову діють спільно, при цьому аскорбат необхідний для регенерації відновленого α -токоферолу. Крім того, тіолові сполуки, такі як тіоредоксин, здатні детоксифікувати перекис водню, але, зі свого боку, вимагають перетворення назад у відновлену форму за допомогою тіоредоксинредуктази. Церулоплазмін і трансферин також відіграють важливу роль, секвеструючи вільні іони заліза і, таким чином, інгібуючи реакцію Фентона та продукцію гідроксильних груп [36, 38].

Активування вільних радикалів окиснення всередині організму, тобто «in vivo», не досягає значних масштабів. По-перше, при звичайних умовах концентрація вільних радикалів перебуває під контролем клітинних систем. По-друге, клітина і організм в цілому мають саме цю систему захисту.

Антиоксидантними властивостями володіють деякі амінокислоти та їх похідні, наприклад залишок тирозину та триптофану в трансмембранних білках, ацетил серотонін, гормон мелатонін, а також деякі стероїди та білірубін. Проте, необхідно відзначити, що в міжклітинній рідині і плазмі концентрація вільних радикалів і перекисів дуже низька і тому знаходиться на межі демодуляції [16].

Норма концентрації перекисів завжди має бути нижчою від 1 мкМ, і за таких показників знайти їх в плазмі технічно доволі складно. Зазвичай процес впливу вільних радикалів оцінюють за вторинними продуктами окиснення: малонового діальдегіду [46], 4-гідроксиалкінів, а також (рідше) – карбонільним і SH-групам білків та іншим речовинам [41].

Основними компонентами системи антиоксидантного захисту є:

1. Трансферин, який зв'язує іони Fe^{3+} і переносить їх в клітину. Після зв'язування феруму з трансферином, внаслідок чого ферум уже не бере участі в радикальних ланцюгових реакціях [36].

2. Церулоплазмін – білок, у складі якого міститься мідь, що виконує функцію гальмівника процесу перекисного окиснення ліпідів, оскільки володіє фероксидазною активністю, перетворюючи Fe^{3+} у Fe^{2+} , і таким чином перешкоджає руйнуванню перекисів та ініціації радикальних ланцюгових реакцій [38].

3. Альбумін – один з найважливіших білків внутрішньої антиоксидантної системи. Здатний сполучати іони купруму та феруму. Зв'язування альбуміну з іонами міді здатне руйнувати H_2O_2 з утворенням гідроксильного радикалу. Останній генерується в певному сайті молекули альбуміну і, не звільнюючись з нього, реагує з амінокислотними залишками тієї ж молекули альбуміну або зв'язаними з ним поліненасиченими жирними кислотами [28].

4. Токоферол – основні ліпозчинні харчові антиоксиданти плазми. Виступають в якості «пастки» вільних радикалів [30].

5. Аскорбінова кислота – основний водорозчинний харчовий антиоксидант внутрішньоклітинної та міжклітинної рідини. Реагуючи з радикалами, формує аскорбат-радикал. Приймає участь у ферментативному каталізі в якості коферменту [44].

6. Коензим Q – компонент дихального ланцюга. Є основним антиоксидантом мембран. Може перетворювати (відновлювати) токофер оксил-радикал в токоферол та аскорбат-радикал в аскорбат як на внутрішній стороні мембран так і на зовнішній [32].

7. Білірубін – кон'югований, некон'югований та альбумін зв'язаний білірубін є ефективним антиоксидантом. Низька концентрація білірубіна в плазмі може привести до збільшення вільних радикалів окиснення компонентів плазми. Оксидативний стрес приводить до зниження концентрації не тільки аскорбату і токоферолу, але і білірубіну. Зв'язаний з альбуміном, білірубін також може вступати в якості «пастки» для гідроксильних радикалів, що генеруються в молекулі альбуміну [45].

8. Каталаза – каталізує реакцію $2\text{H}_2\text{O}_2 = \text{O}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$.

Це протеїн, який містить манган. Володіє пероксидазною активністю до деяких субстратів (наприклад, етанол). Локалізація є внутрішньоклітинною. Найбільша його концентрація міститься саме в еритроцитах. Каталаза є менш активною по відношенню до перекису водню і неактивна до ліпопероксидів. При оксидативному стресі каталаза почитає відігравати важливу роль, беручи участь у розкладанні перекису водню [43].

В організмі активація процесів вільних радикалів окиснення найчастіше відбувається локально. Так, наприклад, у випадку виникнення атеросклеротичних бляшок, спостерігається локальна активація вільних радикалів окиснення. Джерелом такої активації може бути запалення, яке завжди зв'язане з генерацією перекису водню і його наявністю у присутніх компонентах заліза.

Основу внутрішньоклітинної антиоксидантної системи складає трипептид – глутатіон, антиоксиданти – аскорбат та убіхінон, ферменти – глутатіон пероксидаза, глутатіон редуктаза, супероксиддисмутаза та каталаза. Всередині клітини йде боротьба з ліпопероксидами і високою концентрацією гідроперекисів за участі ферментів глутатіонпероксидази, каталази та інших. До внутрішньоклітинної антиоксидантної системи відносять ще два білки – глутаредоксин та тиреодоксин [17].

Важливість корекції окиснювально-антиокислювальних процесів організму людини щораз набуває все більшої актуальності. Так, уже цілком очевидно, що надлишок вільних радикалів призводить до деструктивних змін у нашому організмі на клітинному рівні.

РОЗДІЛ 2.

СЕРЦЕВО-СУДИННА СИСТЕМА, ФАКТОРИ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ НА ЇЇ ДІЯЛЬНІСТЬ

2.1. Функціональна діяльність серцево-судинної системи в організмі людини та фактори, що спричиняють її порушення

Принципи балансу та рівноваги – це, напевне, найголовніші засади, які лежать в основі існування нашого світу, і, вважаємо, вирішальним чином визначають його сутність. Руйнування такого балансу призводить до непоправних втрат: порушуються закони еволюції, зникають певні види живих організмів, відбуваються природні аномалії тощо. Як наслідок – незворотні зміни в екосистемі планети.

Організм людини не є виключенням і побудований за тим же принципом балансу, який визначається його внутрішнім середовищем (гомеостазом), який, у свою чергу, залежить від якості процесу обміну речовин у ньому, що, зокрема, забезпечується такими рідинами як кров, лімфа, тканинна рідина.

Головна роль рідин, що циркулюють в організмі, полягає в їх здатності швидко «доставляти» в необхідній кількості різноманітні речовини до кожної клітини нашого організму. І тут мова йде передовсім про систему кровообігу людини, функціональність та динамічність якої просто вражає своєю досконалістю. Система кровообігу людини, складаючись лише з артерій, вен та капілярів, має загальну довжину близько ста тисяч кілометрів [21].

Транспорт газів – кисню та вуглекислого газу – суттєва, але далеко не єдина функція циркулюючої системи.

Серед основних функцій, які виконує система кровообігу в організмі людини, виділимо такі:

- 1) транспорт речовин, необхідних для забезпечення функціональної діяльності клітин організму;

- 2) забезпечення обміну речовин на клітинному рівні;
- 3) відведення від клітин продуктів переробки речовин;
- 4) гуморальна функція (зв'язок органів і клітин між собою за допомогою рідини);
- 5) захисна функція (система кровообігу доставляє засоби захисту тканинам організму);
- 6) очищення організму від шкідливих речовин;
- 7) теплообмінна функція (забезпечує сталу й стабільну температуру органів і систем).

Оскільки транспортні коридори (артерії, вени, капіляри) нашої кровоносної системи різні за своїми фізіологічними та фізичними характеристиками, то, зрозуміло, і свої основні функції здійснюють вони з відповідним рівнем інтенсивності, але, разом з тим, з виключною точністю до потреб будь-яких систем, органів, тканин чи клітин нашого організму [22].

На процес такого диференційованого дозування безпомилково визначають закони фізики, адже наш організм як матеріальна субстанція також підпорядковується цим законам. Таким чином, поступове зниження тиску у судинному руслі зумовлюється судинним опором, що виникає через тертя крові по стінках судин та створює перешкоду для руху крові. На інтенсивність судинного опору впливають два головні фактори:

1. Довжина кровоносної судини. Власне, від довжини судин прямо пропорційно залежатиме і судинний опір: чим довші судини, тим більша їхня поверхня, а значить більше тертя між кров'ю та стінками судин і більший судинний опір.

2. Діаметр судини. Тут уже маємо обернено пропорційну залежність: зменшення діаметру судин призводить до збільшення судинного опору. Чим тонша судина, тим більший опір руху крові. Саме тому, скажімо, артеріальна чи венозна кровотеча є вкрай небезпечною для життя людини через небезпеку критичної втрати крові за короткий час, тоді як капілярна кровотеча може зупинитися без сторонньої допомоги.

Великі артерії, наприклад, аорта, завдяки великому діаметру створюють мінімальний супротив руху крові в них. Найбільше падіння тиску спостерігається в артеріолах, які забезпечують близько половини всього опору від того, який здійснюється усією системою кровообігу. Значний судинний опір відбувається і в капілярах кровоносної системи, оскільки незважаючи на невелику кількість крові, що циркулює в них, ці частинки кровоносної системи, зрозуміло, мають найвищий судинний опір [4].

В процесі руху крові через капіляри відбуваються обміни речовин між плазмою та інтерстиціальною рідиною, що забезпечується за рахунок транскапілярної дифузії, яке уможливорює тенденцію надходження до інтерстиціальної рідини відповідного складу крові. Наприклад, коли концентрація іонів калію проникає в кров в міру її протікання через капіляри м'язів, то це призводить до видалення калію з інтерстиціальної рідини. Як наслідок, концентрація іонів калію в інтерстиціальній рідині знижується. Цей процес припиниться, тоді коли рух калію в капіляри також зупиниться, тобто коли концентрація речовин в інтерстиціальному просторі досягне тієї, яка характерна для плазми, що надходить [22].

Зрештою, необхідні дві умови для того, щоб означений циркуляційний механізм ефективно регулював склад інтерстиціальної рідини: по-перше, повинне відбуватися оптимальне кровопостачання тканинних капілярів; по-друге, хімічний склад крові, що надходить, має забезпечувати оптимальний склад інтерстиціальної рідини. Виконання цих двох умов є важливим чинником досягнення якісного рівня функціонування серцево-судинної системи.

У процесі кровообігу в стінках серця і судин продукується велика кількість біологічно-активних речовин, наприклад атріопептид, гепарин, гістамін, серотонін – речовини, які є факторами посилення чи послаблення згортання крові, ендотелін – судинно-звужувальна речовина. Дві частини серцево-судинної системи (велике і мале коло кровообігу), розпочинаючись з серця і повертаючись до нього, не утворюють замкнутих ділянок і

«працюють» автономно одна від одної. Однак, фактично існує одне загальне замкнуте коло кровообігу: з лівого шлуночка кров йде в аорту, через артерії потрапляє в капіляри всіх органів, а через вени транспортується в праве передсердя, правий шлуночок і по легеневій артерії надходить в легені; з легень по венах артеріальна кров тече в ліве передсердя, а потім – в лівий шлуночок [19].

Серцево-судинна система виконує регуляторну та захисну функції і спільно з нервовою та гуморальною системами грає важливу роль в забезпеченні гомеостазу організму.

Судинна система ділиться на кровоносну і лімфатичну, які, проте, мають нерозривний анатомічний зв'язок, доповнюючи одна одну в процесі автоматичного функціонування. Кровоносна система складається з центрального органу кровообігу – серця (циркуляційного насоса усієї кровоносної системи), ритмічні скорочення якого забезпечують рух крові по судинах, і життєдіяльність самих судин. Лімфатична система складається з лімфатичних судин, вузлів і проток. До основних особливостей серцевого м'яза відносяться: автоматія, збуджуваність та скорочуваність (здійснюється та керується автоматією серця), провідність.

Автоматія серця – це здатність до ритмічного скорочення міокарда під впливом імпульсів, що виникають у ньому самому, яка забезпечується завдяки типовим здатним до скорочення м'язовим клітинам кардіоміоцитам, що входять до складу серцевої поперечно-м'язової тканини. Власне стан збудження серцевого м'яза – це, по суті, його рефлекс на вплив електричних, хімічних, термічних та інших подразників на м'язи серця.

Провідність серцевого м'яза забезпечує прохідність хвиль збудження, що проходять через його волокна. Швидкість руху таких хвиль по волокнах м'язів передсердь складає 0,8-1,0 м/с, а по волокнах м'язів шлуночків – 0,8-0,9 м/с [21].

Через лімфатичну систему у систему кровообігу з тканин повертаються вода, білки, жири та продукти обміну речовин. Також ця система покликана

підтримувати оптимальний обсяг і склад тканинної рідини, забезпечує підтримку гуморального зв'язку між тканинною рідиною всіх органів і тканин, здійснює всмоктування і перенесення харчових речовин з травного тракту до венозної системи, а також в кістковий мозок і до місця ушкодження мігруючих лімфоцитів [22].

Регуляція артеріального кров'яного тиску

Регуляторні механізми підтримують оптимальний рівень артеріального тиску, необхідний для забезпечення кров'ю тканин і органів.

Основні фактори, що забезпечують необхідний рівень артеріального тиску:

1. Насосна функція серця.
2. Об'єм крові, що циркулює в системі.
3. Загальний периферичний опір.
4. В'язкість (густина) крові.

На рівень якісний стан вищезазначених факторів має суттєвий вплив стан центральної нервової системи, вегетативної нервової системи, вміст Na^+ в організмі, якість функціонування нирок, стероїди та багато інших систем організму, які так чи інакше безпосередньо пов'язані із системою кровообігу. Зрештою, їх «стан здоров'я» впливає на «стан здоров'я» системи кровообігу.

Взагалі, можна виділити нервові і гуморальні фактори регуляції тону судин і артеріального тиску [5].

Нейрогенні механізми. Особливу роль в нервовій регуляції гемодинаміки грає системний принцип, який здійснюється «вазомоторним центром». Він включає не тільки бульбарний центр, а й інші рівні головного мозку, де всі відділи взаємопов'язані між собою та становлять цілісну систему [22].

Спинальний рівень регуляції здатний самостійно підтримувати тону судин і артеріальний тиск, але він знаходиться в підпорядкуванні головного мозку. Бульбарний вазомоторний центр отримує інформацію від баро- і хеморецепторів через аортальний і синокаротидний нерви. Барорецептори синокаротидної зони реагують як на підвищення, так і на зниження

артеріального тиску. Хеморецептори реагують на зниження вмісту кисню в крові, підвищення рівня CO_2 , вміст метаболітів. Стимулюючи центри блукаючого нерва або симпатичного відділу вегетативної нервової системи, вазомоторний центр забезпечує нормалізацію рівня артеріального тиску.

В гіпоталамусі, в задніх відділах, розташовані пресорні зони, в передніх відділах – депресорні зони. Гіпоталамус бере участь у формуванні емоції і сприяє своєчасній коректній адаптації рівня артеріального тиску відповідно до поведінкових реакцій, емоційного стану, фізичних навантажень організму тощо. Кора координує діяльність всіх нижчих відділів ЦНС і вегетативної нервової системи. Шляхом саморегуляції будь-який орган здатний регулювати локальний периферичний опір, швидкість руху крові та рівень артеріального тиску[5].

Фактори, що спричиняють порушення діяльності серцево-судинної системи

Головними чинниками порушення роботи серцево-судинної системи є:

- атеросклероз (утворення холестеринових бляшок на внутрішніх стінках судин);
- вроджені вади розвитку серця та судин;
- порушення ліпідного обміну;
- інфекції (зокрема стрептокок, ентерокок та інші);
- оксидативний стрес;
- захворювання інших органів та систем (наприклад, цукровий діабет, захворювання нирок тощо);
- спадковий фактор [53].

Разом з тим, провідним екзогенним фактором, що за певних умов чинить суттєвий негативний вплив та може завдати найсерйознішої шкоди роботі серцево-судинної системи, спровокувавши її найсерйозніші захворювання, є неправильний спосіб життя людини, що передовсім визначається її згубною залежністю від шкідливих звичок. Також до зовнішніх факторів (як негативного так і позитивного) впливу маємо віднести дотримання чи недотримання базових вимог щодо здорового

харчування, які виявляють хоч і до певної міри опосередковану дію на ймовірність розвитку захворювань серцево-судинної системи, проте їх тривале і грубе порушення неодмінно призводить до суттєвих порушень в її роботі [24].

Екзогенний фактор може спричиняти як негативний, так і позитивний вплив не лише на серцево-судинну систему, а і в цілому на внутрішнє середовище організму людини. Експериментально доведено, що припинення вживання тютюну, зменшення споживання солі, споживання фруктів і овочів, регулярна фізична дозована активність і уникнення вживання алкоголю не лише суттєво знижують ризик розвитку серцево-судинних захворювань, а й поліпшують функціональний стан системи загалом. Проте, в окремих випадках, що, скажімо, є наслідками тривалої схильності до шкідливих звичок, а також набутих та вроджених захворюваннях серцево-судинної системи чи супутніх захворюваннях, що безпосередньо чи опосередковано впливають на її роботу, буде необхідною лікарська терапія [57].

Вважаю, що посилити мотивацію людей щодо обрання, підтримки і пропаганди здорового способу життя можна передовсім через розгалужену систему заходів на рівні Міністерства охорони здоров'я та Міністерства освіти і науки України, що мали б дієвий мотиваційний вплив на підростаюче покоління, і застосовувалися б уже, починаючи з дошкільного віку.

2.2. Оксидативний стрес як один з ключових факторів порушення діяльності та виникнення патологій серцево-судинної системи

Подальше дослідження оксидативного стресу дозволяє ученим виявляти його нові особливості. Так останнім часом стало очевидним, що оксидативний стрес та активні форми кисню можуть мати набагато тонші, більш адаптивні ефекти. В умовах фізіологічної норми, при низьких місцевих концентраціях активних форм кисню (АФК) в організмі та адекватному контролі з боку антиоксидантної системи, вони беруть участь у регуляції

судинного тону, імунному захисті та передачі інформації через специфічні внутрішньоклітинні сигнальні молекули.

При високому місцевому рівні активних форм кисню, їх біологічні ефекти формують пряму окиснену взаємодію з білками і дезоксирибонуклеїнову кислоту та початку ланцюгових хімічних реакцій, таких як, наприклад, перекисне окиснення ліпідів, які в основному відбуваються всередині подвійного шару мембран, мітохондрій або ядер. Це може призвести до пошкодження та навіть смерті клітини [9].

Численні дослідження природи виникнення та розвитку оксидативного стресу, що проведені вченими впродовж останніх років дозволили встановити чіткий взаємозв'язок між власне оксидативним стресом та патогенезом різноманітних серцево-судинних захворювань. Встановлено, що надмірне утворення активних форм кисню провокує виникнення гіпертонічної хвороби, а також суттєво підвищує небезпеку появи реноваскулярної та злоякісної артеріальної гіпертензії, атеросклерозу та всіх форм ішемічної хвороби серця, тромбозу, метаболічного синдрому, цукрового діабету другого типу, діабетичної кардіоміопатії. Крім того, оксидативний стрес пов'язаний з негативними наслідками серцево-судинних захворювань та є об'єднуючим механізмом, що посилює патологічні процеси серцево-судинної системи, особливо при наявності додаткових факторів ризику, зокрема таких як підвищення артеріального тиску, судинної деменції, тютюнопалінні.

Патофізіологічні ефекти, що провокуються надлишковими активними формами кисню при серцево-судинних захворюваннях залежать від їх типу, концентрації, а також від типу їх клітин. Формування активних форм кисню в міокарді можуть бути викликані активацією ренін-ангіотензин-альдостерінової системи - ангіотензин II, цитокіни - фактори некрозу пухлини та фактори росту - факт тромбоцитів [51].

Оксидативний стрес та хронічна серцева недостатність. Негативний вплив оксидативного стресу на діяльність серцево-судинної системи

очевидний. Сучасна ж наука уже має аргументовані висновки, сформовані безпосередньо за результатами практичних лабораторних досліджень щодо безпосередньої «участі» ролі окисного стресу в патогенезі хронічної серцевої недостатності, як ішемічної так й неішемічної етіології. Аналіз маркерів оксидативного стресу в крові та перикардальній рідині хворих із підтвердженим діагнозом хронічної серцевої недостатності засвідчив значне їх зростання. Взагалі серед маркерів оксидативного стресу виділяють: глутатіон, малоновий діальдегід, 8-ОН-дезоксигуанозин, убіхінон, вітамін С, вітамін Е [20].

Високі рівні маркерів оксидативного стресу у сироватці корелюють з міокардальною дизфункцією, тяжкістю стану та відомі несприятливими прогностичними маркерами, такими як погіршення функціональних можливостей класу, порушення ниркової функції, підвищення сироваткового рівня С-реактивного білка. Ряд процесів, що відбуваються уже на клітинному рівні з участю активних форм кисню призводить до прогресування неадекватного ремоделювання міокарди та серцевої недостатності. Надлишкове їх (АФК) продукування спричиняє виникнення пор на зовнішній мітохондріальній мембрані клітини і вихід в цитозоль цитохрому С та інших чинників, які відповідають за каскад реакцій, що призводять до апоптозу клітини, модулюють функції позаклітинного матриксу, через вплив на проліферацію фібробластів та синтез колагену, приймаючи участь не лише в активації, але і в збільшенні експресії матричних металопротеїназ і зниженні рівнів тканинних інгібіторів.

В умовах оксидативного стресу відбувається активація широкого спектру сигнальних кіназ і транскрипційних факторів гіпертрофії та посередників апоптозу.

Реакції між радикалами та полі ненасиченими жирними кислотами у клітинних мембранах можуть призвести до утворення перекисних радикалів в жирних кислотах, які, накопичуючись у клітинній мембрані, ведуть до її пошкодження і зміни функцій білків і перенесення сигналу. Оксидативний

стрес може спричинити зниження толерантності до фізичних навантажень та м'язової слабкості у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю.

Ця теорія підтверджується позитивною кореляцією між активними формами кисню та виникненнями характерних ускладнень при фізичних навантаженнях у таких пацієнтів. Лабораторні дослідження підтвердили, що зниження скорочувальної функції кардіоміоцитів спричиняється порушенням циркуляції кальцію та змінами у відповіді міотичних мікрофіламентів на кальцій [20].

З іншого боку маємо зауважити, що оскільки зниження рівня антиокислювачів призводить до посилення накопичення активних форм кисню при хронічній серцевій недостатності, то, зрозуміло, антиоксидантна терапія буде дієвим і, водночас, доволі простим способом профілактики однієї з головних причин виникнення та розвитку оксидативного стресу.

Атеросклероз. Окислювальна нітрозативна та ендотеліальна дисфункція при атеросклерозі

Однією з ключових концепцій вільно-радикального опосередкованого патогенезу серцево-судинних захворювань є ендотеліальна дисфункція, яка спричиняє порушення регуляції мікросередовища судинної стінки. Важливим елементом цієї концепції є те, що ендотелій судин є активним компонентом судинної системи, який бере участь у регуляції судинного тону, активності тромбоцитів, тромбозів, протидіє виникненню запалення та атеросклерозу [52].

Ендотеліальний тонус підтримується виділенням таких речовин, як простацикліни, ендотеліни та азотний фактор релаксації, отриманий нітроген оксидом (NO) або спорідненою сполукою. Формування тромбу під час гострих коронарних синдромів призводить до виділення різних вазоактивних речовин, таких як тромбін та серотонін. У нормальному ендотелії ці речовини опосередковують вазо дилатацію [40].

Функція ендотелію у регулюванні коронарного кровотоку нівелюється при наявності підвищеного рівня холестерину. У свою чергу, такий тип

холестерину викликає різну реакцію: на місці зростання бляшки збільшується викид NO і це може призвести до розширення судин та структурного ремоделювання стінки судини [50].

Окислювальний та нітрозативний стрес та серцево-судинна ішемія

При ішемії міокарду, гіпоксії та процесі реоксигенації індукується збільшення вироблення вільних радикалів у серцевих тканинах. Активні форми кисню, вироблені через реоксигенацію, призводять до прямого окисного пошкодження клітинних компонентів, а також непряме пошкодження через активацію локалізованого запалення активних форм кисню може виступати в якості месенджера сигналізації в активації біохімічних шляхів, відповідальних за зміну клітинних функцій [33].

Також простежується ефект, опосередкований активними формами кисню при серцево-судинних захворюваннях у активності фактору транскрипції ядер. Фактор активності NFκB виявлено в біопсіях міокарда у пацієнтів з нестабільною стенокардією [27].

Вільно-радикальне окислення звичайно провокує і патогенез нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда. Локальна активація вільно-радикального окиснення в зоні ішемії та накопичення продуктів деградації, викликані дією вільних радикалів стимулюють згортання крові, збільшують її в'язкість, підсилюють агрегацію та адгезію формених елементів крові.

Висока концентрація пероксидів прискорює дегенерацію NO з утворенням пероксид нітриту. Прискорений розпад ендотеліального NO стимулює ангіоспазм, а окислення екзогенного NO, що утворюється в результаті метаболізму споживаних хворим нітропрепаратів, зменшує їх терапевтичну ефективність.

Крім того, вільні радикали модифікують ендотеліальні NO рецептори, зменшуючи їх чутливість, а також завдають безпосереднього шкідливого впливу на кардіоміоцити. Зазначені процеси посилюють ішемію, викликають аритмогенний ефект, зумовлюють поширення зони некрозу.

Одна з популярних в даний час гіпотез старіння заснована на положенні про накопичення клітинних пошкоджень, викликаних дією вільних радикалів, що побічно підтверджується згасанням активності антиоксидантної системи організму з віком [13].

РОЗДІЛ 3. ОРГАНІЗАЦІЯ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Організація та методики дослідження

Організація експерименту

Даний експеримент відбувався на базі віварію та в лабораторії кафедри біології людини та імунології ХДУ. В нашому експерименті біло задіяно 14 статевозрілих мишей, які були всі одного віку. Для досліду використовували виключно самців. Тварини жили у віварію в стабільних умовах, де підтримувалася температура 21-26 °С.

Етапи експерименту

Тварини були довільно розподілені на дві групи (контрольну та експериментальну), в кожній з яких містилося по 7 мишей. Піддослідним тваринам був зроблений забір крові з хвостової вени на початку та в кінці експерименту.

Першим етапом експерименту є моделювання стресового впливу за рахунок підшкірного введення адреналіну в дозі 5 мг / кг.

Наступний етап це визначення концентрації вторинного продукту перекисного окиснення ліпідів. Для оцінки рівня перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у тварин контрольної та дослідних груп ми визначали вихідну концентрацію вторинного продукту ПОЛ - малонового діальдегіду (МДА) в плазмі крові тіобарбітуровим методом.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на комп'ютері з використанням програми Excell. Обчислювали середнє арифметичне значення (M), помилку середнього арифметичного (m), представляли результати у вигляді $M \pm m$. Відмінності між групами оцінювали за допомогою критерію Манна-Уїтні, достовірними вважалися результати при $p \leq 0,5$.

Критерій Манна-Уїтні передбачає, що розглянуті змінні виміри є ранжованими. Інтерпретація тесту по суті схожа на інтерпретацію результатів t-критерію для незалежних вибірок, за винятком того, що U критерій обчислюється, як сума індикаторів попарного порівняння елементів першої вибірки з елементами другої вибірки. U критерій – це (чутлива) непараметрична альтернатива t-критерію для незалежних вибірок; фактично, в деяких випадках критерій Манна-Уїтні має більшу потужність, ніж t-критерій [58].

Методика забору крові з хвостової вени

Методика може використовуватися як у щурів, так і у мишей. Процедура виконується шляхом установки канюлі (голки) в посудину або надсічення поверхневої судини перпендикулярно хвосту.

Забір проб крові за допомогою надсіченої судини відрізняється легкістю виконання у даного виду тварин. Однак при використанні даної методики якість зразків крові сильно варіює через можливе забруднення проб тканинними елементами. Якість проб також знижується при збільшенні часу кровотечі і при спробі "видоїти" більше крові з хвоста.

Забір крові за допомогою голки (канюлі) знижує ризик забруднення зразків, проте методика відрізняється труднощами при її застосуванні у мишей.

У більшості випадків потрібне попереднє зігрівання хвоста за допомогою лампи або теплового компресу (достатнє потепління хвоста має вирішальне значення для кращого забору крові). Установка канюлі зазвичай виконуються без анестезії, проте необхідна надійна фіксація тварини.

Важливо! Ділянку, де відбуватиметься забір крові, обробляють 2% розчином хлоргексидину або етиловим спиртом [56].

Методика підшкірного введення адреналіну

1. Матеріали: адреналін, шприц для підшкірного введення, стерильна вата, етиловий спирт.
2. Процедура:

- А) Ретельно помийте руки та одягніть стерильні рукавиці.
- Б) Відкрийте ампулу з адреналіном та наберіть потрібну дозу у шприц.
- В) Обробіть місце для уколу (в нашому випадку – живіт) спиртом.
- Г) Зафіксуйте мишу, натягуючи її шкіру лівою рукою.
- Д) Далі під кутом приблизно 40° повільно введіть голку та натисніть на поршень шприца.
- Ж) Вийміть шприц, в разі потреби обробіть місце уколу спиртом.

3.2. Методи дослідження

Метод визначення малонового діальдегіду за допомогою тіобарбітурової кислоти.

Принцип методу:

При високій температурі в кислому середовищі малоновий діальдегід реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи зафарбований триметиновий комплекс, з максимальним поглинанням при 532 нм. Молярний коефіцієнт екстинкції цього комплексу $= 1,5 \cdot 10^5 \text{ см}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$.

Реактиви

0.025 М трис-НСІ буфер (рН 7,4), що містить 0,175 М хлориду калію.

17% розчин трихлороцтової кислоти.

0,8% водний розчин 2-тіобарбітурової кислоти (ТБК)

Підготовка біологічного матеріалу

В якості прикладу є підготовка гомогенату грануляційно-фіброзної тканини фракції печінки щура. Наважку тканини заморожують в рідкому азоті, ретельно розтирають в охолодженій фарфоровій ступці. 1 г отриманого тканинного порошку гомогенізують в 3 мл буферному розчині (рН 7.4). У проби вносять по 6-18 мг білка (зазвичай в 0,5 мл буферного розчину).

Мітохондріальну фракцію виділяють з печінки щура по методу Шнайдера з деякими модифікаціями. Необхідно відмити осад мітохондрій

буферним розчином для видалення слідів сахарози, які змінюють забарвлення при реакції з ТБК.

Хід визначення

Приготовлений описаним вище чином біологічний матеріал (тканинний гомогенат або мітохондріальна фракція) в буферному розчині (рН 7,4) по 2,5 мл поміщають в центрифужні пробірки і осаджують білок додаючи 1 мл 17% розчину трихлороцтової кислоти (кінцева концентрація 5%). Осад, що утворився відокремлюють центрифугуванням протягом 10 хв при 4000 g (центрифуга ЦУМ-1). Рідину, що над осадом по 2 мл переносять в пробірки, додають по 1 мл 0,8% водного розчину ТБК і поміщають проби на 10 хв в киплячу водяну баню. В якості контролю використовують проби, що містять замість надосадової рідини буферний розчин (рН 7,4). Після розвитку рожевого забарвлення, проби охолоджують до кімнатної температури і вимірюють оптичну щільність при 532 нм (СФ-16, кювету з довжиною променя 1 см) проти контрольної проби.

Кількість малонового діальдегіду розраховують, використовуючи зазначену вище величину молярного коефіцієнту екстинкції, і отриманий результат вимірюють в нмолях на пробу [15].

3.3. Результати дослідження

Адреналін являє собою стресорний гормон, який здатен впливати на так зване «зношування» серцево-судинної системи. Саме адреналін, який продукується під впливом стресових факторів здатен спричиняти негативні зміни у структурі та функціонуванні серцево-судинної системи.

У нашому випадку моделювання «старіння» серцево-судинної системи обумовлено уведенням значних доз екзогенного адреналіну. Уведення адреналіну спричинило посилення дратівливості, збільшило кількість агресивних взаємодій у експериментальній групі тварин.

В ході експерименту було отримано цікаві дані, які вказують на те, що адреналін (підвищенні його концентрації) здатен впливати на процеси перекисного окиснення, роботу антиоксидантних адаптивних систем.

Таблиця 3.1.

Концентрація малонового діальдегіду у крові досліджуваних груп

Група/доба дослідження	1 доба експерименту	10-а доба експерименту
	Кількість МДА мкмоль/л	Кількість МДА мкмоль/л
Контрольна група	1,84	1,95
Експериментальна (вводиться адреналін)	1,91	3,69

Як видно з таблиці 3.1, вихідний рівень концентрації малонового діальдегіду був приблизно однаковий як в дослідній, так і в експериментальній групі. Проте, наприкінці експерименту спостерігалось підвищення концентрації його на $93 \pm 1 \%$.

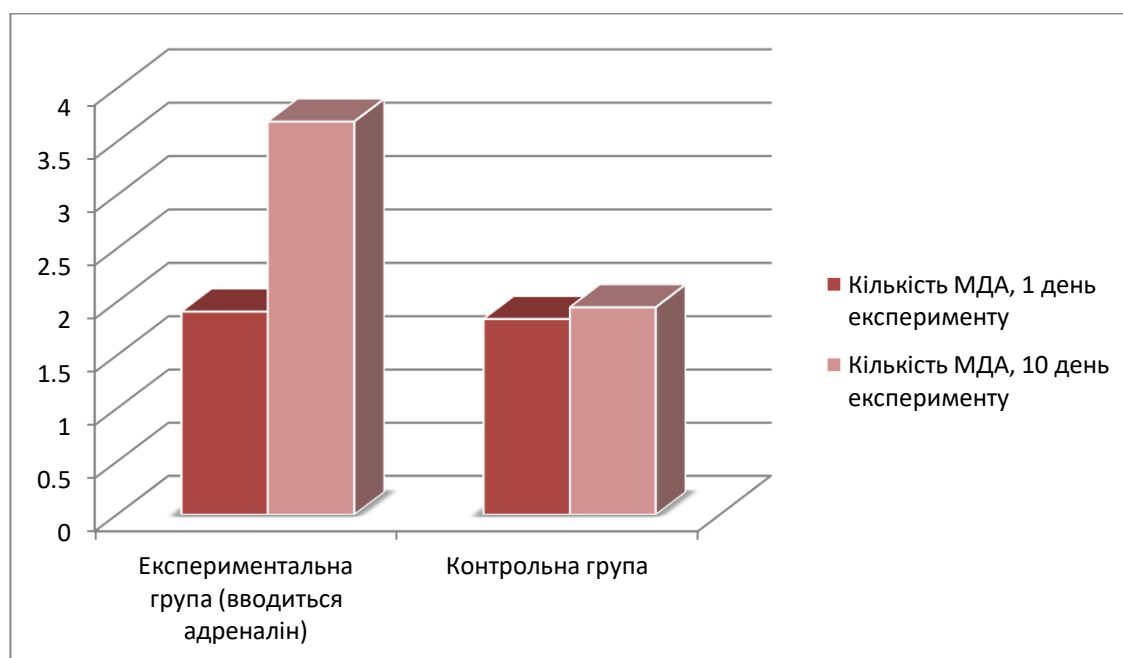


Рис. 3.1. Порівняння концентрації малонового діальдегіду у крові досліджуваних груп

Примітка: * різниця між показниками достовірна при $p \leq 0,05$.

Отже, в результаті отриманих даних ми дійшли висновку, що при введенні адреналіну кількість малонового діальдегіду зростає набагато інтенсивніше. В контрольній пробі кількість малонового діальдегіду зросла непомітно всього на 0,11 мкмоль/л, а в експериментальній групі на 1,78 мкмоль/л.

Отримані результати дослідження вказують на те, що малоновий діальдегід (точніше регуляція його рівня) прямо залежить від стану активності симпато-адреналової системи. У нашому випадку адреналін впливав пригнічуючи на антиоксидантну ферментну систему, що підтверджується збільшенням вмісту МДА у двічі.

Таким чином, можна стверджувати, що стресорний вплив, (відповідно підвищення стрес-гормонів) обумовлює накопичення продуктів оксидативного стресу. Зазначене явище спричиняє негативний вплив на ендотелій судин. Таким чином відбувається негативний вплив на серцево-судинну систему.

ВИСНОВКИ

1. Оксидативний стрес має широкий спектр негативних впливів на організм. Його механізм руйнівного впливу на організм людини виявляється уже на клітинному рівні: вільні радикали спричиняють порушення цілісності клітини та клітинного метаболізму, змінюють її проникність, що, зрештою, призводить до апоптозу. Проте найбільш відчутної шкоди оксидативний стрес завдає саме серцево-судинній системі, особливо за наявності певних супутніх порушень в її роботі, вікових змінах. Навіть для цілком здорового організму оксидативний стрес стає однією з базових причин, які прискорюють його старіння (фізичне зношення). Зміни в такому організмі, що відбуваються під впливом оксидантів, можуть бути непомітними. Вони спричиняють атеросклероз, який призводить до втрати судинами еластичності, що, по суті, і є фактичною клінічною ознакою старіння. Тому важливим є досягнення балансу окисно-відновних реакцій, який забезпечується вживанням антиоксидантів.

2. Більшість клітин можуть перенести помірний ступінь оксидативного стресу завдяки тому, що вони володіють репаративною системою, яка знаходить і видаляє пошкоджені окиснені молекули, які в подальшому замінюються на нові. Крім того, клітина здатна підвищити рівень антиоксидантного захисту і таким чином вона здатна протистояти даному типу стресу. Проте, при вираженому оксидативному стресі всі молекули живих організмів (ліпіди, білки, нуклеїнові кислоти, вуглеводи) можуть стати потенційними мішенями окисного пошкодження після негативного впливу на них окисних радикалів.

3. Оксидативний стрес можуть спричинити процеси запалення, надмірна активація вільних радикалів і зниження антиоксидантного захисту, порушення метаболічних та енергетичних процесів, порушення структурно-функціональних властивостей мембрани клітини та в'язкості крові, вторинне гнійно-септичне ускладнення, атеросклеротичні порушення. До додаткових факторів можна віднести вживання алкоголю, шкідливої їжі, тютюнопаління,

малорухливий спосіб життя, вплив опромінення та медичних препаратів, порушення циркадних ритмів, дефіцит мікро- та макроелементів.

4. Антиоксиданти є базовою основою запобіганню оксидативному стресу. Це різні хімічні сполуки, які здатні або гальмувати або ж блокувати процес вільно-радикального окиснення. Ці речовини підвищують в організмі рівень речовин, які володіють протиокиснювальною дією. Вони поділяються на два типи: ті, що безпосередньо взаємодіють з вільними радикалами і ті, що розщеплюють продукти даного окиснення з подальшою їх утилізацією.

5. Серцево-судинна система забезпечує рух крові по артеріях і венах та забезпечує кровопостачання всіх органів і тканин, доставляючи до них кисень і поживні речовини та виводячи продукти обміну. Вона відноситься до систем замкнутого типу, тобто артерії і вени в ній з'єднані між собою капілярами. Факторами, що порушують її діяльність є: споживання тютюну, алкоголю, різноманітні додаткові захворювання, зайва вага, гіподинамія, нервово-емоційні перенавантаження, атеросклеротичні бляшки, підвищений артеріальний тиск, підвищений рівень цукру в крові, стрес тощо.

6. Безперечно, оксидативний стрес несприятливо впливає на організм. Серцево-судинна система першою страждає в умовах підвищення вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів. Було з'ясовано, що стресорний вплив адреналіну спричиняє посилення оксидативного стресу. Це проявляється збільшенням активності ключового маркера оксидативного стресу – малонового діальдегіду у декілька разів. Можна стверджувати, що проміжною ланкою у процесах пошкодження серцево-судинної системи в умовах стресорного впливу високих доз адреналіну є прооксидантно-антиоксидантна система. Показники стану активності прооксидантно-антиоксидантної системи можна вважати маркером несприятливих змін серцево-судинної системи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Богач П.Г., Курский М.Д., Кучеренко Н.Е., Рыбальченко В.К. Структура и функции биологических мембран: навч. пособие, К.: Вища школа, 1981. 336 с.
2. Васенина Е. Е., Левин О. С. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии. Москва: РМАПО, 2003. – С. 8.
3. Владимиров Ю.А. Активные формы кислорода и азота: значение для диагностики, профилактики и терапии. Спб., 2004. С. 5-7
4. Грибанова О.В., Новикова Е. И., Щербакова Т. Г. Анатомия и физиология сердечно-сосудистой системы: учебное пособие. Волгоград: ВГСПУ, 2016. 74 с.
5. Заика Э. М. Физиология сердечно-сосудистой системы: конспективный текст лекций. Гомель: ГГМУ, 2005. 53 с.
6. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты: науч. Пособие. М.: Наука, 2001. 340 с.
7. Карбышев М. С., Абдуллаев Ш. П. Биохимия оксидативного стресса : учебно-методическое пособие. Москва: Издательство ХХ, 2018. 60 с.
8. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В. с соавт. Антиоксидантная активность сыворотки крови. М.: *Вестник РАМН*, 1999. С. 15-22.
9. Коваленко В. Н., Лутай М. И., Митченко Е. И., Пархоменко А. Н. Стресс и сердечно-сосудистые заболевания. Київ: Здоров'я України, 2015.С. 38-39.
10. Коваленко В. Н., Лутай М. И., Митченко Е. И., Пархоменко А. Н., Сиренко Ю. Н. Стресс и сердечно-сосудистые заболевания. Здоров'я України. - 2015. – С. 38-39.
11. Кондрашова М.Н. Отрицательные аэроионы и активные формы кислорода. М.: *Журнал Биохимия*, 1999. С. 430-432.

12. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза. вред и защита. Иркутск.: *Успехи современной биологии*, 1993.С. 107-122.
13. Ланкин В. З.. Тихазе А. К.. Беленков Ю. Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. М., 2001. 78 с.
14. Меньщикова Е.Б. Ланкин В.З. Зенков Н.К. Бондарь И.А. с соавт. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М., 2006. 556 с.
15. Орехович В. Н. Современные методы в биохимии. Москва : Медицина, 1977. – 391 с.
16. Розанцев Э.Г., Шолле В.Д. Органическая химия свободных радикалов. М.: Химия, 1979. – 344 с.
17. Саенко Ю.В., Шутов А.М. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек. Ульяновск: УГУ, Нефрология и диализ, 2004. – 7 с.
18. Северина Е. С. Биохимия: Учебник для вузов. М., 2003. 779 с.
19. Смирнова В. М. Физиология человека. М.: Медицина, 2002. 608 с.
20. Табаченко О.С., Золотайкіна В.І. Вплив оксидативного стресу на формування гострої серцевої недостатності. Х., 2012. 226 с.
21. Фалова О. Е. Физиология сердечно-сосудистой системы: методические указания. Ульяновск, 2005. 16 с.
22. Филатова О. В. Физиология сердечно-сосудистой системы. Барнаул: Издательство Алт. ун-та, 2013. 194 с.
23. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Общая характеристика источников образования свободных радикалов и антиоксидантных систем. Саратов: СГМУ, Медицинские науки, 2006. С.37-41.
24. Шабунова А. А., Фахрадова Л. Н. Причины и факторы распространения сердечно-сосудистой системы. Вол., 2015. 16 с.
25. Шанин В.Ю. Патофизиология критических состояний. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. 435 с.

26. Ярыгина Е. Г., Прокопьева В. Д., Бохан Н. А. Окислительный стресс и его коррекция карнозином. Томск: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья», 2015. – С. 8.
27. Bonomini F, Tengattini S, Fabiano A, Bianchi R, Rezzani R. Atherosclerosis and oxidative stress. *Histol Histopathol.* – 2008. – 381 p.
28. Bourdon E., Blache D. The importance of proteins in defense against oxidation. *Antioxid Redox Signal.* – 2001. – P. 293–311.
29. Burton G. J., Jauniaux E. Best Practice and research clinical obstetrics and gynaecology. – 2011. – P. 287 – 299.
30. Carr C.A., Zhu B.-Z., Frei B. Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and α -tocopherol (vitamin E). *Circ Res.* – 2000. – P. 349–354.
31. Chen T.S., Richie J.P. Jr., Lang C.A. Life span profiles of glutathione and acetaminophen detoxification. *Drug metab. Dispos.* – 1990. – P. 882–887.
32. Crane F.L. Biochemical functions of Coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr.* – 2001. 598 p.
33. Elkind MS. Inflammation, atherosclerosis and stroke. *Neurologist.* – 2006. – 140 p.
34. Frei B. Natural antioxidants in human health and disease. Orlando, FL: Academic Press, 1993. P. 27 – 30.
35. Frei B., Stocker R., Ames B.N. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1988. – P. 90.
36. Halliwell B. Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end. *Free Radic Res.* – 1999. – 261 p.
37. Halliwell B. Antioxidants: the basics — what they are and how to evaluate them. *Advances in pharmacology.* – 1997. – P. 3–20.
38. Halliwell B., Gutteridge J.M. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys.* – 1990. – P. 1–8.
39. Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* – 1957. – P. 298–300.

40. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. – 2001. – 2673 p.
41. Jones D.P., Mody V.C., Carlson J.L. et al. Redox analysis of human plasma allows separation of pro-oxidant events of again from decline in antioxidant defenses. *Free Rad Biol Med*. – 2002. – P. 1290–1300.
42. Lin M.T., Simon D.K., Ahn C.H., Kim L.M., Beal M.F. High aggregate burden of somatic MTDNA point mutations in aging and Alzheimer's disease brain. *Hum. Mol. Genet*. – 2002. – P. 133–145.
43. Mates J.M., Perez-Gomez C., Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem*. – 1999. – P. 595–603.
44. May J.M. Is ascorbic acid an antioxidant for the plasma membrane. *FASEB J*. – 1999. – P. 995–1006.
45. Mayer M. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease. *Clin Chem*. – 2000. – P.1723–1727.
46. Nielsen F., Mikkelsen B.B., Nielsen J.B. et al. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem*. – 1997. – P. 1209–1214.
47. Pryor W.A. Free radicals and lipid peroxidation: what they are and how they got that way. Orlando, FL: Academic Press, 1994. P. 1 – 24.
48. Rozansky A. Psychosocial risk factors and cardiovascular disease: epidemiology, screening, and treatment considerations. *Cardiovasc. Innov. Applications*. – 2016. – P. 417-431.
49. Sastre J., Pallardo F.V. Garcia de la Asuncion J., et al. Mitochondria, oxidative stress and aging. *Free Rad. Res*. – 2000. – P. 189–98.
50. Schachinger V, Zeiher AM. Quantitative Assessment of Coronary Vasoreactivity in Humans In Vivo: Importance of Baseline Vasomotor Tone in Atherosclerosis. *Circulation*. – 1995. – 2087 p.
51. Steptoe A., Kivimaki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *An. Rev. Pub. Health*. – 2013. – P. 337-354.

52. Zorio E, Gilabert-Estellés J, España F, Ramón LA, Cosín R, Estellés A. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms. *Curr Med Chem*, 2008. 923 p.

ЕЛЕКТРОННІ РЕСУРСИ:

53. Заболевания сердечно-сосудистой системы. URL: <https://www.yamed.ru/services/terapiya/zabolevaniya-serdechno-sosudistoi-sistemy/> (дата звернення 10.04.2021).
54. Пастушкова Е.В. Анализ связи возникновения оксидативного стресса с экологической обстановкой на примере свердловской области. *Научное обозрение. Биологические науки*. 2016. № 6. С. 53-59. URL: <https://science-biology.ru/ru/article/view?id=1023> (дата обращения: 10.04.2021).
55. Що таке оксидативний стрес. URL: <https://leleka.com.ua/ua/media-center/article-information/chto-takoe-oksidativnyy-stress/> (дата звернення 10.04.2021).
56. Рекомендации по безопасному забору крови у мышей и крыс. URL: <https://www.vivariy.com/articles/prakticheskie-rekomendacii-po-bezopasnomu-zaboru-krovi-u-myshej-i-krys> (дата обращения 11.04.2021).
57. Серцево-судинні захворювання. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата звернення 10.04.2021).
58. U критерий Манна-Уитни. URL: <http://statistica.ru/local-portals/medicine/u-kriteriy-manna-uitni/> (дата обращения: 11.04.2021).