

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ім. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

**СУСЛА Олександр Богданович**

УДК: 616.12-092-06:616.127-007.17:577.175.522]-092.9

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНО-СТРУКТУРНИХ  
ПОРУШЕНЬ В СЕРЦІ ТА ЗМІН ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ  
У ДОРΟΣЛИХ І СТАРИХ ТВАРИН З АДРЕНАЛІНОВОЮ  
МІОКАРДІОДИСТРОФІЄЮ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Тернопіль-2004

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Тернопільській державній медичній академії  
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України.

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

**Мисула Ігор Романович,**

Тернопільська державна медична академія

ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України,

завідувач кафедри фізіотерапії,

медичної реабілітації та курортології

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Файфура Василь Васильович**, Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології;

заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Гоженко Анатолій Іванович**, Одеський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри загальної і клінічної патологічної фізіології.

**Провідна установа:** Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, відділ експериментальної кардіології, м. Київ.

Захист відбудеться 24 грудня 2004 р. о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.01 у Тернопільській державній медичній академії ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 12).

Автореферат розісланий "19" листопада 2004 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор

Боднар Я.Я.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Патологія серцево-судинної системи займає провідне місце в світі за розповсюдженістю, а також щодо інвалідизації та смертності населення. За даними Європейського кардіологічного товариства (Sans S. et al., 1997; European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, 2003), 40 % усіх летальних випадків в Європі є наслідком захворювань системи кровообігу. Частою причиною загибелі таких хворих є розвиток некротичного процесу в міокарді, внаслідок значних порушень метаболізму (Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., 2001; Зубкова С.Т. і соавт., 2003). У США інфаркт міокарда розвивається щорічно у 900 000 осіб, вмирають 225 000, з них 125 000 гинуть на місці (Ryan T.J. et al., 1996). Адренергічні пошкодження (Маркова О.О., 1998; Коваленко В.М. і співавт., 2003; Передерій В.Г., Безюк М.М., 2003) розглядають як фактор ризику коронарогенних катастроф.

Особливої гостроти набуває ця проблема в старості, що зумовлено, з одного боку, значною поширеністю серцево-судинних захворювань та смертністю від них у даній віковій групі (Амосова Е.Н. і соавт., 2004; Rosano G.M. et al., 2004), прогресуючим старінням популяції (Arnsbergar P. et al., 2000; Safarova G., Pirozhkov S., 2002), посиленням стресорних впливів (Кундиев Ю.И. і соавт., 2002), а з другого – специфічними особливостями серцевого м'яза та судин, пов'язаними як з процесом старіння, так і з віковим погіршенням загального стану організму (Фролькіс В.В. і соавт., 1994; Cafagna D., Ponte E., 1997; Ribera-Casado J.M., 1999; Pugh K.G., Wei J.Y., 2001). Відмічають навіть подібність між віковими змінами і порушеннями, які виникають під впливом адренергічних факторів, що сприяло формуванню уявлення про розвиток у похилому віці стрес-вік-синдрому (Фролькіс В.В. і соавт., 1994; Мисула І.Р., 1996; Фролькіс Р.А., Фролькіс В.В., 1997). Клінічний перебіг серцево-судинних захворювань у вказаному віковому періоді має свої характерні особливості (Павловская Е.Н., 2001; Fricourt P. et al., 2002; de Gevigney G., 2003).

Протягом останніх років поряд з відомими концепціями розвитку адренергічних та некротичних ушкоджень міокарда значна увага приділяється ролі й значенню змін імунного статусу (Мойбенко А.А., Сагач В.Ф., 1992; Шустваль Н.Ф., 2000; Gokee M. et al., 2002; Люлька Н.О., 2003), активації вільнорадикального окиснення ліпідів (Ithayarasi A.P., Devi C.S., 1997; Pandey N.R., 2000; Manikandan P. et al., 2002), наростанню ендотоксемії (Долгих В.Т., 2002; Лисенко О.В., Дейнеко І.І., 2002; Діка А., 2003) та структурно-функціональній перебудові частин серцевого м'яза (Гнатюк М.С. і співавт., 2000; Рябова Т.Р. і соавт., 2001; Червонописька О.М., 2003). Проте дослідження вказаних процесів за умов адренергічного пошкодження, особливо у віковому аспекті, носять фрагментарний, суперечливий характер, не створюють цілісного уявлення, відтак вимагають подальшої розробки і уточнення.

Аналіз літературних джерел засвідчив, що патогенез адренергічного ушкодження серця, особливо на пізніх етапах його розвитку, вивчений недостатньо. Не з'ясованим залишається

характер змін імунологічної реактивності, ендогенної інтоксикації при адреналіновій міокардіодистрофії та їх можливе місце в реалізації механізмів ураження серцевого м'яза, як і не вирішені остаточно питання порушень прооксидно-антиоксидної системи за цих умов. Важливо морфологічно кількісно оцінити патофізіологічні процеси, що розвиваються в серці за дії кардіотоксичної дози адреналіну для більш об'єктивного їх вивчення та логічного пояснення, визначити особливості ремоделювання міокарда. Недостатня увага з боку дослідників приділяється вивченню вікової реактивності в динаміці розвитку пошкодження міокарда за умов адренергічного впливу, хоча відомо про особливості функціонально-структурного стану серця в старості та його нейрогуморальної регуляції. Окрім цього, імунітет з віком зазнає істотних змін.

Виявлення особливостей патогенезу морфофункціональних змін серця та порушень імунологічної реактивності за розвитку адреналінової міокардіодистрофії у дорослих і старих тварин дасть змогу створити більш раціональні диференційовані методи попередження та корекції вказаної патології, діяти на пускові механізми та патогенетичні ланки.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є складовою частиною планової наукової міжкафедральної теми “З'ясування ролі порушень кисневого гомеостазу при патології печінки та центральної гемодинаміки та пошук ефективних способів корекції змін, що виникають” (кафедр фармакології та медицини катастроф і військової медицини) Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського (№ держреєстрації 0101U001317), у виконанні якої автором самостійно проведено дослідження ушкодженого міокарда та організму в дорослих і старих тварин у динаміці розвитку адреналінової міокардіодистрофії, що викладено у матеріалах дисертації. Тема дисертаційної роботи затверджена Проблемною комісією “Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол № 28 від 27.06.2003 року).

**Мета і завдання дослідження.** З'ясувати в експерименті особливості патогенезу функціонально-структурних порушень в серці та змін імунологічної реактивності у дорослих і старих тварин у динаміці розвитку адреналінової міокардіодистрофії.

Відповідно до мети було поставлено такі основні **завдання**:

1. Дослідити функціонально-структурну організацію міокарда та стан імунної системи у інтактних дорослих і старих щурів.
2. Встановити в динаміці особливості змін імунологічної реактивності у тварин різних вікових груп за умов розвитку експериментальної адреналінової міокардіодистрофії.
3. Вивчити особливості біохімічних порушень, морфофункціональних змін в серці та морфометричних характеристик частин міокарда у дорослих і старих тварин в різні періоди дії кардіотоксичної дози адреналіну.
4. Дати порівняльну оцінку одержаним результатам експериментів.

*Об'єкт дослідження* – адреналінова міокардіодистрофія у білих нелінійних дорослих (8-10 міс.) і старих (18-24 міс.) щурів.

*Предмет дослідження* – імунологічна реактивність, біохімічні, функціональні та структурні порушення в серці тварин різного віку з адреналіновою міокардіодистрофією.

*Методи дослідження* – біохімічні: вміст ТБК-активних продуктів, гідропероксидів ліпідів як показники пероксидного окиснення ліпідів, активність супероксиддисмутази, каталази, вміст церулоплазміну, SH-груп як показники активності антиоксидної системи, активність аспартат- і аланінамінотрансфераз як показники цитолізу, активність сукцинатдегідрогенази і цитохромоксидази як показники енергозабезпечувального окиснення, вміст середніх молекул, сорбційна здатність еритроцитів як маркери ендогенної інтоксикації; імунологічні: концентрація імуноглобулінів класів А, М, G, циркулюючих імунних комплексів, активність комплементу як показники гуморального імунітету; функціональні: відсоток фагоцитуючих лейкоцитів і фагоцитарне число як показники фагоцитарної активності лейкоцитів, параметри ЕКГ – для визначення функціонального стану міокарда; гістологічні та електронномікроскопічні – для вивчення морфології міокарда на різних рівнях структурної організації, морфометричні (масо-, планіметричні) – для визначення структурної перебудови органа; статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше у віковому аспекті комплексно досліджено особливості функціонально-структурних порушень в серці та змін імунологічної реактивності за розвитку адреналінової міокардіодистрофії. Встановлено патогенетичний взаємозв'язок процесів пероксидного окиснення ліпідів та активності ферментів енергозабезпечення в кардіоміоцитах експериментальних тварин. Вперше показано характер імунних та метаболічних порушень у дорослих і старих тварин, які супроводжують кардіотоксичність адреналіну в різні періоди його дії. Зазначено, що в патогенезі змін імунологічної реактивності за адреналінової міокардіодистрофії значна роль належить реакції оксидативного стресу, а зростання ендогенної інтоксикації лише поглиблює ці порушення. Одержано нові морфологічні дані про те, що в механізмах пошкодження міокарда за дії кардіотоксичної дози адреналіну важливу роль відіграють ранні розлади кровообігу. Виявлені закономірності структурної перебудови частин серцевого м'яза, яка характеризується незбалансованою та диспропорційною гіпертрофією і розширенням його камер з переважанням цих процесів у лівому шлуночку більшою мірою за рахунок дилатації, визначають особливості гемодинаміки ураженого адреналіном міокарда.

Вперше доведено, що тяжче ушкодження серця в старості за умов сильного адренергічного впливу супроводжується значною активацією вільнорадикального окиснення ліпідів, цитолітичних процесів, пригніченням активності сукцинатдегідрогенази і цитохромоксидази в серцевому м'язі, значними порушеннями гуморального імунітету і фагоцитозу, вираженим

синдромом ендогенної інтоксикації, складною структурно-функціональною перебудовою відділів міокарда. Ці зміни зумовлюють особливості функціонування серця старих тварин і у віддалені терміни адреналінової міокардіодистрофії.

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати проведених досліджень розширюють і поглиблюють існуючі знання про вікові особливості патогенезу адренергічних уражень міокарда, відкривають шляхи для напрацювання оптимальних і диференційованих методів корекції, які можуть попередити несприятливу функціонально-структурну перебудову серця і порушення імунологічної реактивності. Одержані дані дозволять розробити критерії прогнозування змін у міокарді залежно від віку і динаміки патологічного процесу за розвитку адренергічного пошкодження, що важливо для вирішення проблеми управління цими процесами коригуючими технологіями.

Показники гуморального імунітету і фагоцитозу, ендотоксемії, прооксидно-антиоксидної системи варто застосовувати як додаткові діагностичні критерії для оцінки тяжкості перебігу адренергічного ушкодження серця в середньому та похилому віці.

Результати досліджень впроваджено в навчальний процес кафедр патологічної фізіології, медицини катастроф і військової медицини, патологічної анатомії Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського, кафедр патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Запорізького державного медичного університету, Івано-Франківської та Буковинської державних медичних академій.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувач здійснив літературний та патентний пошуки за темою дисертації і результати їх узагальнив в огляді літератури; опанував методики, необхідні для реалізації завдань дисертаційної роботи. Функціональні, біохімічні та морфометричні дослідження автором виконано особисто на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського. Визначення показників гуморального імунітету і фагоцитозу, а також гістологічні і електронномікроскопічні дослідження проводилися за технічної підтримки співробітників лабораторії і кафедри гістології та ембріології академії<sup>1)</sup>. Автором проведено аналіз і узагальнення результатів дослідження, сформульовано основні положення і висновки. Основний творчий доробок і фактичний матеріал належить здобувачу.

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень, що включено до дисертації, оприлюднено на VI, VII, VIII Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих учених (Тернопіль, 2002, 2003, 2004), III Всеукраїнській науково-практичній конференції викладачів, студентів та молодих вчених “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини” (Суми, 2004).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, з яких 3 – у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, 5 – у матеріалах конгресів і конференцій.

**Структура дисертації.** Дисертація викладена на 179 сторінках і складається із вступу, 6 розділів, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного використання здобутих результатів, списку використаних літературних джерел (всього 351 найменування). Робота проілюстрована 29 рисунками та 19 таблицями і містить 9 додатків. Обсяг таблиць, списку використаних джерел і додатків становить 48 сторінок.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Експерименти проведено на 229 білих нелінійних щурах-самцях, які утримувалися в звичайних умовах та на стандартному раціоні віварію. Для дослідження використовували щурів двох вікових періодів: дорослі (8-10 місячні) та старі (18-24 місячні).

---

<sup>1)</sup> Автор висловлює вдячність завідувачу лабораторії, кандидату біологічних наук, старшому науковому співробітнику Н.Є. Лісничук і завідувачу кафедри, доктору біологічних наук, професору К.С. Волкову.

Адреналінову міокардіодистрофію (АМД) моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату ("Дарниця", Україна) з розрахунку 0,5 мг/кг маси тіла (Мисула І.Р., 1996).

Було проведено три серії дослідів. У щурів з першої серії експерименту забирали кров для визначення показників гуморального імунітету, фагоцитозу та ендогенної інтоксикації, а також серця для гістологічного та електронномікроскопічного досліджень. В наступній серії дослідів у тварин реєстрували електрокардіограму, а біологічний матеріал – серце і кров піддавали біохімічному дослідженню для визначення показників пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидної системи, активності енергозабезпечувальних ферментів та трансаміназ. Макроморфометрія серця щурів проводилась в самостійній серії експерименту. Декапітацію в умовах тіопентал-натрієвого знеболювання здійснювали через 1, 3 (період розвитку максимальних порушень), 7 та 14 (період зменшення ушкоджень, віддалені терміни АМД) діб після ін'єкції адреналіну (Мальшев В.В. и соавт., 1986; Мисула І.Р., 1996; Гнатюк М.С., Сливка Ю.І., 2002; Непомнящих Л.М. и соавт., 2002).

Експерименти на тваринах проводили у відповідності до Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей (Страсбург, 1986).

Матеріалами дослідження були плазма крові, сироватка крові, цільна кров, гомогенати серця та серця тварин.

Показники активності пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) вивчали наступними методами: вміст ТБК-активних продуктів визначали фотоколориметричним методом за інтенсивністю забарвленого комплексу, який утворюється при взаємодії малонового діальдегіду з тіобарбітуровою кислотою в кислому середовищі (Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972), концентрацію гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) – за методом, який ґрунтується на здатності екстрагованих гептан-ізопропіловою сумішшю гідропероксидів проявляти відповідний максимум поглинання при 233 нм (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983); стан антиоксидної системи (АОС) визначали за такими методами: активність каталази (КТ) (КФ 1.11.1.6) – фотоколориметричним методом за інтенсивністю забарвленого комплексу, який утворюється при взаємодії пероксиду водню з молібдатом амонію (Королук М.А. и соавт., 1988), активність супероксиддисмутази (СОД) (КФ 1.15.1.1) – за ступенем інгібування відновленого нітротетразолію синього (Чевари С. и соавт., 1985), концентрацію SH-груп – за методом Дж. Елмана (1959), вміст церулоплазміну (ЦП) (КФ 1.16.3.1) – за кількістю утворених забарвлених продуктів окиснення п-фенілендіаміну в присутності ЦП (Колб В.Г., Камышников В.С., 1982). Показники активності енергозабезпечувального окиснення визначали наступними методами: активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) оцінювали за кількістю відновленого сукцинатом ферріціаніду калію під дією СДГ (Ещенко Н.Д., Вольский Т.Г., 1982), активність цитохромоксидази (ЦХО) визначали за кількістю пігменту червоного кольору, який утворюється в результаті окиснення диметил-п-фенілендіаміну при взаємодії останнього з цитохромом С в присутності ЦХО мітохондрій серця (Кривченкова Р.С., 1977). Активність аспаратамінотрансферази (АсАТ) (КФ 2.6.1.1) та аланінамінотрансферази (АлАТ) (КФ 2.6.1.2) вивчали за методом Райтмана і Френкеля (Меньшиков В.В., 1987), який базується на здатності 2,4-динітрофенілгідразину в лужному середовищі утворювати забарвлений гідразон піровиноградної кислоти, за інтенсивністю якого оцінюють активність амінотрансфераз.

Визначення вмісту імуноглобулінів класів А, М, G в сироватці крові проводили за методикою, що базується на фракціонуванні білків сироватки крові органічними розчинниками і буферними розчинами з утворенням білково-буферних комплексів (Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., 1978). Кількість циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали преципітацією їх розчином поліетиленгліколю-6000 (Гриневич Ю.А., Алферов А.М., 1981). Активність комплементу (СН<sub>50</sub>) визначали колориметричним методом за допомогою сенсibilізованих гемолізином еритроцитів, які гемолізувались при наявності комплементу (Козлюк А.С. и соавт., 1987). Стан фагоцитарної активності лейкоцитів (ФАЛ) (фагоцитарне число (ФЧ) і відносна кількість фагоцитуючих лейкоцитів (%ФЛ) визначали за поглинанням золотистого стафілокока (штам 286) з добової культури (Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С., 1978). Показники ендогенної інтоксикації (ЕІ) визначали такими методами: вміст молекул середньої маси (МСМ) згідно з



методичними рекомендаціями Андрейчина М.А. і співавт. (1998) – досліджували середні молекули при довжині хвилі 254 нм (СМ/254) (визначаються ланцюгові амінокислоти) та середні молекули при довжині хвилі 280 нм (визначаються ароматичні амінокислоти); сорбційну здатність еритроцитів (СЗЕ) – за кількістю поглинутого барвника еритроцитарними мембранами (Андрейчин і співавт., 1998).

Електрокардіограму реєстрували на електрокардіографі ЕКІТ-04 в II-му стандартному відведенні з калібруванням 1 мВ=10 мм при швидкості руху стрічки 50 мм/с. Визначали загальноновизнані електрокардіографічні показники. Оцінювали також величину систолічного (QRST/R-R×100) та метаболічного (R/T) показників (Маркова О.О., 1998).

Для проведення гістологічного дослідження серця матеріал фіксувався в 10 % нейтральному формаліні і після відповідного проведення його заливали в парафін (Волкова О.В., Елецкий Ю.К., 1971). Поперечні зрізи серця фарбували гематоксилін-еозином, за Ван-Гізеном і за Гейденгайном. Дослідження гістологічних мікропрепаратів здійснювали у світлооптичному мікроскопі і документували за допомогою мікроскопа МБД-6. Для електронномікроскопічного дослідження маленькі шматочки тканини лівого шлуночка (ЛШ) фіксували в 2,5 % розчині глютаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,3-7,4, приготовленому на фосфатному буфері Міллоніга. Постфіксацію здійснювали 1,0 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга, після чого зневоднювали в спиртах і ацетоні та заливали в суміш епоксидних смол згідно з загальноприйнятою методикою. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі УМТП-7, фарбували 1,0 % водним розчином уранілацетату, контрастували цитратом свинцю за Рейнольдсоном (Уикли Б., 1975) та вивчали в електронному мікроскопі ЕМВ-100 ЛМ.

Програма макроморфометрії серця включала методи окремого зважування його частин та планіметрію (Вихерт А.М. і соавт., 1974; Дубчак Б.И., Гнатюк М.С., 1980; Автандилов Г.Г., 1990). При кількісному вивченні серця вираховували такі морфометричні параметри: чисту масу серцевого м'яза (ЧМС), абсолютну масу лівого (МЛШ) та правого (МПШ) шлуночків, масу передсердь (МПС), шлуночковий індекс (ШІ), серцевий індекс (СІ), індекс Фултона (ІФ), процентний вміст маси лівого (%ЛШ), правого (%ПШ) шлуночків та передсердь (%ПС), площу ендокардіальної поверхні обох шлуночків (ПСЛШ, ПСПШ), планіметричний індекс (ПІ). Визначали також питому масу лівого (ПМЛШ) та правого (ПМПШ) шлуночків.

Результати досліджень піддавали статистичному аналізу (Гублер Е.В. 1978). Достовірність одержаних результатів визначали, використовуючи критерій Стьюдента. Зміни вважали достовірними при  $P \leq 0,05$ . Для розрахунків використовували комп'ютерну програму Excel (Microsoft, США).

**Основні результати досліджень.** Результати досліджень показали, що в здорових тварин з віком інтенсивність ПОЛ зростає, про що свідчить достовірне підвищення вмісту продуктів

ліпопероксидації (ТБК-активні продукти, ГПЛ) у старих інтактних щурів, порівняно з дорослими як у плазмі, так і в серці. Ці дані узгоджуються з дослідженнями інших авторів (Migo O. et al., 2000; Davydov W., Shvets V.N., 2001). Одночасно виявлено, що в старості наростає дезорганізація АОС – знижується активність СОД, рівень SH-груп в міокарді, активність ЦП в плазмі крові при несуттєвих змінах активності КТ, що відмічали також (Bejma J. et al., 2000; Shinochara R. et al., 2000; Kasapoglu M., Ozben T., 2001). Виснаження антиоксидних резервів і розвиток антиоксидної недостатності з віком, очевидно, сприяє ініціації ПОЛ і активації вільнорадикального окиснення ліпідів. Вказані процеси у старих тварин проходили на фоні пригнічення активності енергозабезпечувальних ферментів в кардіоміоцитах та цитолітичних процесів, що узгоджується з літературними даними (Fannin S.W. et al., 1999; Known L.K., Sohal R.S., 2000).

Порівняльний аналіз показників гуморального імунітету і фагоцитозу у інтактних тварин обох вікових груп показав, що в старих щурів, на відміну від дорослих, були підвищені рівень ЦК, концентрації основних класів імуноглобулінів у сироватці крові з одночасним пригніченням потужності фагоцитарної системи та активності комплементу. Зазначені особливості спостерігали також (Hirokawa K., 1998; Viguiet Mireille, Fradelizi Didier, 2001). В нормі з віком рівень маркерів ЕІ в сироватці крові зростає, що підтверджує думку про те, що в процесі старіння відбувається посилення катаболічних процесів. Вищий рівень СЗЕ у старих тварин відносно дорослих вказує на більш значні структурно-функціональні порушення мембран еритроцитів у даній віковій групі. На вираження ендотоксемії в старості вказують (Afanasieva A.N., 2002; Гонський Я.І., Гранківська С.С., 2002).

Цікаві результати ми одержали при проведенні масо- та планіметрії частин серця у інтактних дорослих і старих тварин. Встановлено, що з віком виникає гіпертрофія та розширення відділів серцевого м'яза з переважаючим збільшенням маси та дилатацією лівого шлуночка. Вказані зміни свідчать про вікове зниження резервів адаптації відділів міокарда і знаходять своє відображення на функціональному рівні. Виявлене зростання з віком систолічного показника ЕКГ вказує на гіршу скоротливу здатність міокарда старих тварин, порівняно з дорослими. Морфологічними дослідженнями встановлено, що в старості в серцевому м'язі спостерігалися потовщені колагенові волокна, кількість яких була збільшена. На ультраструктурному рівні в останніх відмічалися незначні дефекти з боку білоксинтезуючого, енергетичного та скоротливого апаратів клітин.

Отже, в старості відбуваються вікові зміни, які характеризуються активацією вільнорадикального окиснення ліпідів в серці і крові, пригніченням процесів енергозабезпечення в кардіоміоцитах, мембранними порушеннями, суттєвими змінами імунного гомеостазу, наростанням ЕІ, складною структурно-функціональною перебудовою частин серцевого м'яза з настанням його слабкості, морфологічними порушеннями. Такі зміни означені в літературі як

стрес-вік-синдром (Фролькис В.В. и соавт., 1994), що вказує на подібність порушень, які розвиваються в похилому віці і під час стресу. Виявлені особливості, на нашу думку, обмежують адаптаційні можливості організму старих щурів до дії надзвичайних подразнень, значною мірою можуть визначати перебіг патологічного процесу.

В умовах розвитку АМД вільнорадикальне та енергозабезпечувальне окиснення в міокарді обох груп тварин мало хвилеподібний характер: 1-3-а доби – висока активність ПОЛ, низькі потужність АОС та активність ферментів тканинного дихання; 7-14-а доби – зниження рівня ліпопероксидації, підвищення активності АОС та енергозабезпечення в кардіоміоцитах (табл. 1). Прояви порушень були значнішими у старих щурів. Характерною особливістю вказаних процесів у старих експериментальних тварин за розвитку адренергічного пошкодження є неповна нормалізація показників прооксидно-антиоксидного гомеостазу та активності мітохондріальних ферментів в серці до кінця експерименту. Слід вказати, що зміни активності КТ та рівня SH-груп в крові тварин мали фазний характер (достовірне зростання вказаних показників в перші доби експерименту з подальшим їх зниженням нижче норми). Вміст ЦП у всі терміни спостереження перевищував рівень контрольної групи, причому більшою мірою у дорослих тварин. Інтенсивність цитолітичних процесів була вищою у старих щурів, ніж у дорослих, і зберігалася до 14-ї доби експерименту.

Зростання рівня ГПЛ та ТБК-активних продуктів у плазмі крові та серці досліджуваних груп тварин вказує на активацію ПОЛ та ушкодження мембран кардіоміоцитів. Встановлено, що на всіх етапах дослідження мало місце переважання кінцевих продуктів ліпопероксидації над проміжними, що узгоджується з літературними даними (Davydov W., Shvets V.N., 2001; Сахарова Т.С. і співавт., 2001; Полянська О.С., 2002).

Гальмування активності СОД в серцевому м'язі, очевидно, є наслідком незворотного відновлення міді в активному центрі ферменту, або ж окиснення в ньому деяких функціональних груп, зокрема тіолових. Крім цього, інгібування ферменту може бути результатом взаємодії активного центру СОД з гідропероксидами ненасичених жирних кислот, що є посередниками дієнових кон'югат, підвищення рівня яких в тканині міокарда ми спостерігали при активації вільнорадикальних процесів. Зростання активності КТ в плазмі крові на початкових етапах розвитку АМД, можливо, є результатом мобілізації компенсаторно-захисних сил організму у відповідь на інтенсифікацію ПОЛ. Однак більш вірогідно, що цей феномен є наслідком лабілізувальної і деструктивної дії вільних радикалів на мембрани кардіоміоцитів. На користь даного твердження свідчить той факт, що в серці нами зареєстровано значне зниження активності КТ на всіх стадіях патологічного процесу. За дії кардіотоксичної дози адреналіну достовірно зростав у плазмі крові вміст ЦП. Останнє, мабуть, є наслідком адаптивної активації синтезу ЦП, спрямованої на збільшення загального фонду антиоксидантів. Можливо, за умов АМД,

порушується катаболізм ЦП, що пов'язано із зниженням активності ферменту нейрамінідази. Деякі автори вважають, що збільшення концентрації ЦП віддзеркалює феномен стресу, зумовленого серцевою недостатністю і супровідною циркуляторною гіпоксією (Волчегорский И.А. и соавт., 2002).

Таблиця 1

**Динаміка показників прооксидно-антиоксидної системи в серці тварин за дії кардіотоксичної дози адреналіну (M±m)**

Вікова група	Показник	Інтактні щури (n=7)	Час після введення кардіотоксичної дози адреналіну			
			1 доба (n=7)	3 доби (n=7)	7 діб (n=6)	14 діб (n=6)
Дорослі	ТБК, мкмоль/кг	19,23± 0,30	50,87± 0,94***	29,15± 0,77***###	21,97± 0,61**###	20,38± 0,51
Старі	ТБК, мкмоль/кг	25,86± 0,69	54,33± 1,16***	48,55± 0,59***###	34,51± 0,52***###	27,86± 0,42*###
Р		<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Дорослі	ГПЛ, ×10 <sup>3</sup> ум. од./кг	3,66± 0,12	5,98± 0,21***	5,25± 0,19***#	4,41± 0,22*#	3,74± 0,15#
Старі	ГПЛ, ×10 <sup>3</sup> ум. од./кг	4,13± 0,12	7,11± 0,27***	6,70± 0,29***	5,01± 0,23**###	4,21± 0,14#
Р		<0,05	<0,01	<0,01	>0,05	<0,05
Дорослі	СОД, ×10 <sup>4</sup> ум. од./кг	48,15± 1,45	31,76± 1,72***	34,69± 1,20***	45,05± 1,34###	49,04± 0,91#
Старі	СОД, ×10 <sup>4</sup> ум. од./кг	40,37± 1,05	27,46± 1,42***	28,19± 0,77***	33,83± 1,14**###	38,98± 0,79##
Р		<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Дорослі	КТ, кат/кг	3,31± 0,08	2,53± 0,12***	2,70± 0,08***	2,94± 0,10*	3,23± 0,08#
Старі	КТ, кат/кг	3,36± 0,11	2,42± 0,11***	2,35± 0,13***	2,68± 0,08***	2,92± 0,11*
Р		>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
Дорослі	SH-групи, ммоль/кг	2,14± 0,07	1,85± 0,07*	1,53± 0,06***###	1,73± 0,09**	2,06± 0,08#
Старі	SH-групи, ммоль/кг	1,81± 0,07	1,41± 0,09**	1,28± 0,07***	1,45± 0,09**	1,49± 0,08*

P		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,001
Примітка. Тут і надалі: * - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001 – зміни достовірні відносно інтактних тварин; # - P<0,05, ## - P<0,01, ### - P<0,001 – зміни достовірні відносно попереднього терміну спостереження; P – зміни достовірні за показниками дорослих і старих тварин в термін спостереження						

Процес некрозоутворення в серцевому м'язі супроводжувався зростанням вмісту SH-груп у крові піддослідних груп тварин на 1-у добу експерименту, що може бути проявом компенсаторної реакції організму спрямованої на знешкодження пероксирадикалів, які посилено утворюються під впливом адреналіну. В подальшому відбувалося зменшення рівня останніх у крові щурів нижче контрольних значень. Водночас у гомогенатах міокарда спостерігалось достовірне та стійке зниження вмісту SH-груп на всіх етапах дослідження, що свідчить про пошкодження механізму тіолового ланцюга білкової фракції (Дадали В.А. и соавт., 2002).

Встановлені зміни активності ферментів дихального ланцюга мітохондрій за умов АМД свідчать про порушення енергетичного обміну, що може супроводжуватися зниженням в кардіоміоцитах макроергічних сполук. На думку Іккерт О.В. і співавт. (2002), гальмівними факторами, які розвиваються в умовах сильного адренергічного впливу і модифікують мітохондріальне дихання, є продукти окиснення адреналіну та ПОЛ, що здатні гальмувати активність СДГ. Зниження активності ЦХО за АМД, ймовірно, пов'язане з окисненою модифікацією ферменту. Слід вказати, що активність вказаних ферментів у міокарді щурів максимального пригнічення зазнавала в період інтенсифікації ПОЛ. Порушення енергетичного обміну в кардіоміоцитах поряд з активацією ПОЛ за розвитку адренергічного пошкодження зумовлює руйнування мембран кардіоміоцитів і вихід органоспецифічних та органелоспецифічних ферментів у кровотік. На вірогідність цього вказує достовірне зростання активності маркерних ферментів цитолізу в сироватці крові щурів протягом експерименту, більше за рахунок фракції АСТ та в перші доби АМД.

Розвиток АМД спричиняв суттєві порушення імунного гомеостазу в обох групах тварин впродовж усього періоду спостереження, причому найбільш істотні стосувалися щурів старшої вікової групи (табл. 2). Концентрації основних класів імуноглобулінів (А, М, G) підвищувалися нерівномірно та диспропорційно, що вказувало на напруженість та нестабільність імунологічної резистентності організму. Це підтверджувалося динамікою показників ФАЛ та ЦК. Виражена дисімуноглобулінемія та поліклональна активація імуноглобулінів, зростання кількості ЦК в перші доби експерименту, очевидно, є результатом безпосередньої дії стресорного гормону адреналіну на імунокомпетентні органи і тканини (Хаитов Р.М., Лесков В.П., 2001; Пшенникова М.Г., 2002), а також реакцією організму на модифіковані білки міокарда (Лебедев К.А., Понякина

И.Д., 1990). У вказаний період, ймовірно, має місце пригнічення активності імунної системи щодо утилізації антигенів, якими в даному випадку є ендogenous речовини зруйнованих клітин та метаболіти обмінних процесів (Мощич П.С. і співавт., 2001). Високий рівень ЦК у тварин обох вікових груп на 7-у добу АД, очевидно, викликаний деструкцією клітинних мембран у серцевому м'язі, постійним утворенням антигенів при руйнуванні кардіоміоцитів та підвищеним вмістом імуноглобулінів, які беруть участь у формуванні імунних комплексів. Неабияке значення в даному випадку має пригнічення фагоцитарної активності лейкоцитів та інших систем елімінації. Порівняно менший рівень зростання вмісту ЦК у тварин старшої вікової групи, можливо, пояснюється порушенням при старінні імунних реакцій у відповідь на пошкодження (Бутенко Г.М., 1999). У механізмі пригнічення фагоцитарної системи за дії кардіотоксичної дози адреналіну, ймовірно, мають місце перевантаження лейкоцитів імунними комплексами та продуктами деградації білка, наростання ознак інтоксикації з можливими структурними пошкодженнями самих нейтрофілів. Під час проведення порівняльного аналізу комплементарної активності сироватки крові обох груп тварин за розвитку АД було виявлено достовірне її зростання уже на 1-у добу експерименту та стійке підвищення впродовж усього періоду спостереження, причому більшою мірою у дорослих тварин. Отже, імунні комплекси при надлишку антигенів чи антитіл посилюють активність комплементу настільки, що він може перевищувати контрольні показники (Мощич П.С. і співавт., 2001). Можливо, в умовах адренергічного впливу печінка посилено синтезує компоненти системи комплементу.

Таблиця 2

**Динаміка показників гуморального імунітету в тварин за дії  
кардіотоксичної дози адреналіну (M±m)**

Вікова група	Показник	Інтактні щури (n=10)	Час після введення кардіотоксичної дози адреналіну			
			1 доба (n=10)	3 доби (n=10)	7 діб (n=10)	14 діб (n=10)
Дорослі	ЦК, ум. од.	37,40± 1,80	98,80± 5,27***	117,50± 5,70***#	105,60± 6,08***	74,10± 4,48***###
Старі	ЦК, ум. од.	60,80± 3,61	99,70± 6,18***	111,00± 7,08***	117,80± 6,51***	105,20± 6,08***
P		<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001
Дорослі	Ig A, г/л	0,470± 0,029	0,875± 0,042***	0,640± 0,036***###	0,655± 0,034***	0,503± 0,031##
Старі	Ig A, г/л	0,573± 0,033	0,765± 0,047**	0,735± 0,043**	0,790± 0,048**	0,680± 0,041

P		<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01
Дорослі	Ig M, г/л	0,385± 0,025	0,863± 0,050***	0,710± 0,033***	0,660± 0,042***	0,515± 0,033**
Старі	Ig M, г/л	0,403± 0,015	0,523± 0,035**	0,708± 0,044***###	0,725± 0,038***	0,625± 0,030***
P		>0,05	<0,001	>0,05	>0,05	<0,05
Дорослі	Ig G, г/л	3,173± 0,092	4,822± 0,257***	4,570± 0,134***	5,019± 0,290***	3,975± 0,135***###
Старі	Ig G, г/л	3,711± 0,131	5,157± 0,322***	5,234± 0,292***	5,305± 0,306***	5,033± 0,161***
P		<0,01	>0,05	<0,05	>0,05	<0,001
Дорослі	СН <sub>50</sub> , гем. од.	36,85± 0,85	43,14± 1,07***	55,09± 1,47***###	42,26± 0,98***###	40,44± 0,50**
Старі	СН <sub>50</sub> , гем. од.	33,91± 0,78	37,50± 0,90**	46,11± 1,48***###	47,27± 1,12***	31,81± 0,86###
P		<0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001

Аналізуючи динаміку показників гуморального імунітету та фагоцитозу в більш пізні терміни спостереження (7-14-а доби експерименту), варто відзначити високу активність імунної системи протягом цього періоду, на що вказує достовірне підвищення основних імунологічних параметрів (ЦІК, Ig M, Ig G) як у старих, так і у дорослих щурів. До кінця експерименту показники ФАЛ у дорослих тварин наближалися до рівня контрольних значень при стійкому пригніченні їх у старих. Слід вказати про суттєве зниження концентрації ЦІК у дорослих щурів від 7-ї до 14-ї доби експерименту. Водночас у старих тварин, у ці ж терміни, спостерігалася лише тенденція до зниження ЦІК. Швидка елімінація ЦІК з організму свідчить про кращий стан імунної системи (Гаєвська М.Ю., 2000).

В умовах розвитку АМД прояви синдрому ЕІ в обох групах тварин змінювались хвилеподібно: достовірно зростали параметри ЕІ на 1-у добу з максимумом на 3-ю добу та поступово знижувався рівень ендотоксемії до кінця періоду спостереження. При цьому показники ЕІ наростали інтенсивніше в старих тварин і не поверталися до норми до 14-ї доби експерименту. Ріст МСМ за дії кардіотоксичної дози адреналіну значнішим був для пулу СМ/280, що, можливо, пояснюється переважанням катаболічних процесів в організмі під час стресу (Радченко Е.М., 2001), спотворенням біосинтетичних процесів, приєднанням аутоімунного компонента (табл. 3). З іншого боку, накопичення токсичних метаболітів у сироватці крові, перерозподіл кровообігу в умовах адренергічного ураження серця веде до пошкодження та виснаження систем елімінації і, як

наслідок, зниження функціонального потенціалу нирок (Букаев Д.Н. и соавт., 1991) і систем детоксикації, а саме: монооксигеназної системи печінки (Юлдашева Ф.Н., 1988), імунної системи та шлунково-кишкового тракту.

Таблиця 3

**Динаміка вмісту МСМ в крові тварин за дії кардіотоксичної  
дозы адреналіну (M±m)**

Вікова група	Показник	Інтактні щури (n=10)	Час після введення кардіотоксичної дози адреналіну			
			1 доба (n=10)	3 доби (n=10)	7 діб (n=10)	14 діб (n=10)
Дорослі	СМ/254, ум. од.	246,0±7,9	338,0±10,8***	351,9±12,5***	288,6±12,3*##	245,5±10,8#
Старі	СМ/254, ум. од.	281,8±8,6	428,7±14,1***	441,0±15,4***	362,7±12,7***###	325,6±11,3***#
P		<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Дорослі	СМ/280, ум. од.	163,4±4,1	243,7±8,9***	256,7±8,0***	202,5±8,7***###	182,3±5,9*
Старі	СМ/280, ум. од.	169,8±4,1	280,4±10,2***	291,1±8,4***	240,4±9,6***###	214,9±8,0***
P		>0,05	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01

Така ж тенденція у дорослих і старих тварин за АМД спостерігалася і стосовно іншого показника ендогенної інтоксикації – СЗЕ. Враховуючи, що еритроцитарні мембрани розглядаються як прототип плазматичних мембран всіх клітин організму, то підвищення їх проникності (зростання СЗЕ) можна вважати загальним проявом для мембран усіх клітин організму, в тому числі і серця, що проявляється цитолізом, про який згадувалося вище.

Гістологічне дослідження показало, що в умовах дії кардіотоксичної дози адреналіну в міокарді дорослих і старих щурів відбувається розвиток структурних зворотних і незворотних змін кардіоміоцитів та порушень гемодинаміки із пошкодженням судин мікроциркуляторного русла. Ураження клітин робочого міокарда та гемокапілярів наростали на 1-3-ю доби АМД і до 14-ї доби відбувалося часткове і поступове відновлення вказаних структурних компонентів, але в основному у дорослих щурів. Поширеність і глибина структурних порушень у м'язовій оболонці серця у всі періоди розвитку АМД були більшими у старих тварин. Порушення гемодинаміки характеризувалося розширенням та повнокров'ям судин, капіляростазми, явищами стромального і периваскулярного набряків. Мали місце також дрібновогнищеві крововиливи. Порушувався капілярний кровоток, підвищувався трансапілярний обмін, руйнувалися ендотеліоцити. Набряк і



деструкція ендотеліоцитів з явищами розволокнення базальної мембрани сприяє підвищенню проникності судин з розвитком навколосудинного набряку. Характер зазначених змін, напевне, є наслідком токсичного впливу катехоламінів на ендотеліоцити і базальні мембрани судин, а також виділенням значної кількості ендотелінів, що узгоджується з літературними даними (Герелюк І.П., 2000; Коркушко О.В., Лишнева В.Ю., 2003). Некрози локалізувалися переважно в субендокардіальних ділянках, папілярних м'язах і верхівці ЛШ. Відмічались цитоліз кардіоміоцитів, фрагментація м'язових волокон, запальна інфільтрація строми, яка складалася з лейкоцитів, гістіоцитів, лімфоцитів. Субмікроскопічне вивчення міокарда щурів за даних умов експерименту показало, що деструктивні процеси захоплювали як скоротливу, так і трофокапілярну системи серця, і підтвердило основні результати, одержані нами при дослідженні морфології органа на світлооптичному рівні.

Провівши макроморфометричне дослідження, ми прийшли до висновку, що розвиток АМД спричиняв суттєве зростання масометричних характеристик відділів міокарда, збільшення їх просторових параметрів уже на 1-у добу експерименту. Гіпертрофічні і дилатаційні процеси, що розвивалися в серці за дії кардіотоксичної дози адреналіну були незбалансованими та диспропорційними. Ступінь зростання планіметричних характеристик великих камер серця, особливо у віддалені терміни АМД, порівняно із зростанням їх маси, був більшим. Відтак, у ці періоди АМД нами встановлено переважання дилатаційних процесів над гіпертрофічними. Причому збільшення маси і дилатації шлуночків відбувалося в основному за рахунок морфометричних характеристик ЛШ, а значить було нерівномірним з переважаючою гіпертрофією і дилатацією ЛШ. За дії кардіотоксичної дози адреналіну вираження кількісних морфологічних порушень в серці тварин було більшим у старих, порівняно з дорослими, що, можливо, пояснюється віковими змінами структурно-функціонального стану серця, меншою його здатністю до компенсації (Фролькис В.В и соавт., 1994; Коркушко О.В., Долот І.В., 2001).

Таким чином, проведені нами дослідження дозволили встановити, що в умовах розвитку АМД у дорослих і старих тварин відбувається інтенсифікація реакцій ПОЛ, змінюється потужність ферментативної і неферментативної АОС, пригнічується енергозабезпечувальне окиснення в кардіоміоцитах та активуються цитолітичні процеси. За дії кардіотоксичної дози адреналіну виникають істотні зміни в гуморальній і фагоцитарній ланках імунологічної резистентності, розвивається синдром ЕІ. Порушується структурний гомеостаз серця на якісному і кількісному рівнях, знижується його функціональний резерв.

Вища ступінь метаболічних змін кардіоміоцитів, тяжчі порушення імунологічної реактивності та ендogenous токсичного синдрому, значніші порушення функціонального стану серця, значніші морфологічні та морфометричні перетворення у старих тварин, порівняно з

дорослими за розвитку адренергічного пошкодження вказують на істотну роль вікової реактивності організму у розвитку патологічного процесу.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, що полягає у з'ясуванні у дорослих і старих тварин особливостей патогенезу функціонально-структурних порушень в серці та змін імунологічної реактивності в динаміці розвитку адреналінової міокардіодистрофії, яке вирішене комплексом біохімічних, імунологічних, морфофункціональних і морфометричних досліджень і є теоретичною основою для розробки нових методів диференційованої патогенетичної профілактики і корекції експериментальних адренергічних уражень міокарда, та зроблено висновки:

1. З віком у здорових тварин активуються процеси пероксидного окиснення ліпідів та пригнічується активність антиоксидної системи. В умовах адреналінової міокардіодистрофії відбувається активація вільнорадикального окиснення ліпідів в серці та крові тварин, що виявляється у зростанні вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-активних продуктів, гідропероксидів ліпідів) та зміні активності антиоксидної системи (знижується активність супероксиддисмутази, каталази, вміст SH-груп в міокарді та підвищується вміст церулоплазміну з фазними змінами активності каталази і вмісту SH-груп в крові), причому більше у старих щурів і в перші доби експерименту. На 3-ю добу адреналінової міокардіодистрофії концентрація ТБК-активних продуктів у серцевому м'язі дорослих щурів підвищується в 1,5 раза, в старих – у 1,9 раза; активність каталази знижується у 1,2 і 1,4 раза, а вміст церулоплазміну плазми крові зростає в 1,4 і 1,2 раза відповідно.

2. У старих інтактних тварин, порівняно з дорослими, нижча активність ферментів енергозабезпечення в кардіоміоцитах та цитолітичних процесів. За дії кардіотоксичної дози адреналіну значно пригнічується активність сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази в серцевому м'язі та зростає активність трансаміназ (аспартат-, аланінаміотрансфераза) у сироватці крові дорослих і старих щурів. Максимальні зміни спостерігалися у старих тварин на 1-у добу досліджень: активність сукцинатдегідрогенази знижувалась до  $(2,95 \pm 0,14)$  (ммоль/(кг $\times$ хв)), цитохромоксидази – до  $(5,94 \pm 0,13)$  (ммоль/(кг $\times$ хв)); активність аспартат- та аланінаміотрансферази підвищувалась до  $(0,367 \pm 0,013)$  і  $(0,134 \pm 0,008)$  (мккат/л) відповідно ( $P < 0,001$ ).

3. З віком за нормальних умов підвищується вміст циркулюючих імунних комплексів, концентрація імуноглобулінів класів А і G, знижується комплементарна активність сироватки крові та потужність фагоцитарної системи. Адреналінова міокардіодистрофія супроводжується суттєвими змінами імунного гомеостазу організму, диспропорційно зростає вміст основних класів

імуноглобулінів, рівень циркулюючих імунних комплексів, активність комплементу та пригнічується фагоцитарна активність лейкоцитів. Ці порушення більш виражені у старих тварин, що підтверджується тривалою реституцією їх імунологічних параметрів до 14-ї доби експерименту (вміст циркулюючих імунних комплексів у старих тварин відносно дорослих був вищим на 42,0 %, концентрація Ig A – на 35,2 %, Ig M – на 21,3 %, Ig G – на 26,6 %, а фагоцитарне число було нижчим на 17,1 %).

4. В процесі старіння рівень маркерів ендогенної інтоксикації зростає. За дії кардіотоксичної дози адреналіну посилюється ендогенна інтоксикація, про що свідчить наростання молекул середньої маси при довжині хвилі 254 нм та 280 нм (максимальні зміни (3-я доба) у дорослих щурів складала відповідно 143,0 % та 157,1 %; у старих – 156,5 % та 171,4 % від рівня інтактних). Аналогічні особливості виявлені щодо сорбційної здатності еритроцитів. Маркери ендотоксемії у старих тварин не поверталися до норми до кінця періоду спостереження.

5. З віком у здорових тварин виникає гіпертрофія та розширення відділів міокарда з переважаючим збільшенням маси та дилатацією лівого шлуночка. Адреналінова міокардіодистрофія супроводжується збільшенням маси частин серця, розширенням його камер з переважаючою гіпертрофією і дилатацією лівого шлуночка та розвитком дилатаційних процесів у віддалені терміни патології і більшою мірою у старих піддослідних тварин (на 7-ю добу експерименту площа ендокардіальної поверхні лівого шлуночка у дорослих щурів відносно контролю була більшою в 1,2 раза, у старих – в 1,3 раза; питома маса лівого шлуночка зменшувалася в 1,1 та 1,2 раза відповідно).

6. Електрокардіографічні показники контрольних дорослих і старих тварин, за винятком систолічного показника, який зростає у старих щурів, істотно не відрізняються між собою. За адреналінової міокардіодистрофії відбувається значне порушення функціонального стану серця, причому більш суттєві зміни метаболізму та біоелектричної активності міокарда виявлено у старих тварин і в перші доби експерименту. На 1-у добу від введення адреналіну у старих щурів встановлено зниження вольтажу зубця R на 27,0 %, амплітуди зубця T на 65,4 %, скорочення інтервалу R-R на 8,2 % та зниження величини показника R/T (3-я доба) на 48,2 %.

7. Морфологічно в старості за нормальних умов серцевий м'яз характеризується збільшеною кількістю потовщених колагенових волокон і незначними дефектами з боку білоксинтезуючого, енергетичного та скоротливого апаратів клітин. Одноразове введення кардіотоксичної дози адреналіну спричиняє появу в серці некротичних, дистрофічних, некробіотичних, інфільтративних процесів та гемодинамічних розладів із пошкодженням судин мікроциркуляторного русла. В термін до 14-ї доби експерименту не відбувається повного відновлення морфології міокарда на мікроскопічному і субмікроскопічному рівнях, особливо у старих піддослідних щурів.

## **РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО ТА ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

1. Виявлені закономірності морфофункціональних змін в серці та порушень імунологічної реактивності у дорослих і старих тварин за умов адренергічного пошкодження можуть бути теоретичною базою для розробки способів корекції, які дозволять попередити патологічну перебудову серцевого м'яза, а також напрацювати критерії прогнозу змін у міокарді залежно від віку.

2. Дослідження показників гуморального імунітету, фагоцитозу, ендогенної інтоксикації та вільнорадикального окиснення ліпідів можна вважати додатковими діагностичними критеріями для оцінки тяжкості перебігу адренергічних уражень міокарда.

3. При виборі адекватних методів корекції і оцінки адренергічних ушкоджень серця враховувати вікові особливості організму та перебігу патологічного процесу.

4. Для адекватного виявлення принципів структурно-функціональної організації відділів міокарда у тварин та їхніх змін за умов його адренергічного ураження доцільно використовувати морфометричні методи дослідження.

5. Основні положення дисертації використовувати у навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології, патологічної анатомії, медицини катастроф і військової медицини, кардіології, внутрішніх хвороб вищих навчальних закладів МОЗ і МОН України, а також у роботі профільних наукових лабораторій.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Мисула І.Р., Сусла О.Б., Балабан Ю.С. Динаміка маркерів ендогенної інтоксикації у дорослих та старих тварин в умовах розвитку адреналінової міокардіодистрофії // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 1. – С. 102-104. (Автором самостійно зібрано та систематизовано матеріал, виконано експериментальну частину, проведено статистичну обробку результатів, написано статтю).

2. Сусла О.Б., Мисула І.Р., Лісничук Н.Є. Особливості змін імунологічної реактивності у дорослих та старих тварин з адреналіновою міокардіодистрофією // Медична хімія. – 2002. – Т.4, № 3. – С. 42-45. (Автором проведено аналіз даних літератури, зроблено експериментальну частину роботи, здійснено аналіз та статистичну обробку, підготовлено матеріал до друку).

3. Сусла О.Б. Вікові зміни метаболізму в серцевому м'язі щурів у динаміці розвитку адреналінової міокардіодистрофії // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 41-47.

4. Сусла О. Динаміка показників гуморального імунітету і фагоцитозу у дорослих та старих тварин за розвитку адреналінової міокардіодистрофії // Матеріали VI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 248.

5. Сусла О. Оцінка вираженості ендотоксемії у щурів різного віку за умов адренергічного впливу // Матеріали VI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 249.

6. Сусла О. Деякі аспекти патогенезу адренергічного ушкодження серця з урахуванням вікових особливостей // Матеріали VII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 213.

7. Сусла О.Б. Особливості патогенезу структурних порушень в серці дорослих і старих щурів при розвитку адреналінової міокардіодистрофії // Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції викладачів, студентів та молодих вчених “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини”. – Суми, 2004. – С. 37.

8. Сусла О., Сусла Г. Кількісні морфологічні зміни в серці тварин різного віку за розвитку адренергічного пошкодження // Матеріали VIII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 175. (Автором самостійно виконано експериментальну частину роботи, систематизовано матеріал, проведено статистичну обробку, написано тези).

### АНОТАЦІЯ

Сусла О.Б. Патогенетичні особливості функціонально-структурних порушень в серці та змін імунологічної реактивності у дорослих і старих тварин з адреналіновою міокардіодистрофією. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. – Тернопіль, 2004.

Робота присвячена з'ясуванню ролі порушень проксидно-антиоксидної системи, змін гуморального імунітету, фагоцитозу та ендогенної інтоксикації в динаміці розвитку пошкодження серця за адреналінової міокардіодистрофії у дорослих і старих тварин. Досліджено характер морфофункціональних перетворень в серці при його адренергічному ураженні.

Показано, що в умовах адреналінової міокардіодистрофії відбувається активація вільнорадикального окиснення ліпідів, пригнічується активність ферментів енергозабезпечення в кардіоміоцитах, виникають істотні порушення імунологічної реактивності, розвивається синдром ендогенної інтоксикації та складна структурно-функціональна реконструкція відділів міокарда. За дії кардіотоксичної дози адреналіну, ураження міокарда є більш вираженим у старих щурів, порівняно з дорослими, і зберігається до 14-ї доби експерименту.

Отримані дані є теоретичною основою для розробки нових способів диференційованої патогенетичної профілактики і корекції експериментальних адренергічних уражень міокарда.

Ключові слова: адреналінова міокардіодистрофія, серце, дорослі й старі щури, вільнорадикальне окиснення ліпідів, імунологічна реактивність, ендогенна інтоксикація, морфологія, патогенез, пошкодження.

### АННОТАЦІЯ

Сула А.Б. Патогенетические особенности функционально-структурных нарушений в сердце и изменений иммунологической реактивности у взрослых и старых животных с адреналиновой миокардиодистрофией. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. Тернопольская государственная медицинская академия им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины. – Тернополь, 2004.

Работа посвящена изучению в возрастном аспекте нарушений проксидно-антиоксидной системы, изменений гуморального иммунитета, фагоцитоза, эндогенной интоксикации и морфофункциональных преобразований в сердце в динамике развития адреналиновой миокардиодистрофии. Исследование проведено через 1, 3, 7 и 14 суток после инъекции адреналина (0,5 мг/кг массы тела) на белых беспородных взрослых (8-10 мес.) и старых (18-24 мес.) крысах-самцах. Использован комплекс биохимических, иммунологических, функциональных и морфологических методов исследования сердца и крови животных.

В диссертации установлено, что в старости происходят возрастные изменения, которые характеризуются интенсификацией реакций пероксидного окисления липидов, угнетением активности антиоксидной системы и процессов энергообеспечения в кардиомиоцитах, мембранными нарушениями, существенными нарушениями иммунологической реактивности, нарастанием эндогенной интоксикации, сложной структурно-функциональной перестройкой частей сердечной мышцы с развитием ее слабости, морфологическими нарушениями.

Введение животным кардиотоксической дозы адреналина вызывает активацию свободнорадикального окисления липидов в сердце и крови, которая характеризуется возрастанием продуктов пероксидного окисления липидов (ТБК-активных продуктов, гидропероксидов липидов) и изменением активности ферментативной и неферментативной антиоксидной системы (снижается активность супероксиддисмутазы, каталазы, содержание SH-групп в миокарде и повышается содержание церулоплазмينا с фазовыми изменениями активности каталазы и содержания SH-групп). Проявления нарушений более выражено в первые сутки эксперимента и у старых крыс. При адреналиновой миокардиодистрофии угнетается активность энергообеспечивающих ферментов (сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы) в сердце и

возрастает активность трансаминаз в сыворотке крови животных и больше у старых. Максимального угнетения активность митохондриальных ферментов претерпевает в период активации пероксидного окисления липидов.

Адреналиновая миокардиодистрофия сопровождается существенными изменениями иммунного гомеостаза организма, диспропорционально возрастает содержание основных классов иммуноглобулинов, уровень циркулирующих иммунных комплексов, активность комплемента и снижается фагоцитарная активность лейкоцитов. Эти нарушения более выражены у старых животных. Стойкое повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, высокие значения иммуноглобулинов классов А, М, G и глубокая депрессия фагоцитарной системы у старых крыс свидетельствует о длительной реституции их иммунологических параметров к 14-м суткам эксперимента. Состояние иммунной системы является одним из факторов, который определяет кардиотоксичность адреналина. В условиях адреналиновой миокардиодистрофии происходит также развитие синдрома эндогенной интоксикации. Маркеры эндогенной интоксикации (молекулы средней массы, сорбционная способность эритроцитов) увеличивались интенсивнее у старых крыс и не возвращались к норме к концу наблюдения.

На макроскопическом уровне установлено, что при адреналиновой миокардиодистрофии у взрослых и старых животных наблюдается увеличение массы частей сердца, расширение его камер с преобладанием гипертрофии и дилатации в левом желудочке и развитием дилатационных процессов в отдаленные сроки эксперимента. Эти изменения во многом определяют функциональное состояние сердца, что подтверждено динамикой показателей электрокардиограммы, причем адренергическое влияние вызывало у старых крыс более значительные изменения биоэлектрической активности и метаболизма сердечной мышцы. Гистологически и электронномикроскопически в этих условиях эксперимента установлено появление в сердце некротических, некробиотических, инфильтративных процессов и гемодинамических расстройств. В срок к 14-м суткам адреналиновой миокардиодистрофии не происходит полного восстановления морфологии и ультраструктуры миокарда, особенно в старых животных.

Результаты проведенных исследований дают возможность расширить и углубить знания о возрастных особенностях патогенеза адренергических повреждений миокарда, открывают пути для наработки оптимальных и дифференцированных методов коррекции, которые могут предупредить неблагоприятную функционально-структурную перестройку сердца и нарушения иммунологической реактивности. Полученные данные позволяют разработать критерии прогнозирования изменений в миокарде с учетом возрастного аспекта и динамики патологического процесса, что важно для решения проблемы управления этими процессами корректирующими технологиями.

Ключевые слова: адреналиновая миокардиодистрофия, сердце, взрослые и старые крысы, свободнорадикальное окисление липидов, иммунологическая реактивность, эндогенная интоксикация, морфология, патогенез, повреждение.

#### ANNOTATION

Susla O.B. Pathogenetic peculiarities of functional-structural disorders of the heart and changes of immunological reactivity of adult and old animals with adrenal myocardiodystrophy. – Manuscript.

Dissertation for receiving scientific degree of the candidate of medical sciences in specialty 14.03.04 – Pathological physiology. Ternopil I.Ya. Horbachevskyy State Medical Academy, Ministry of Health Protection of Ukraine. – Ternopil 2004.

This work is devoted to elucidation of the role of disorders of prooxide-antioxide system, changes in humoral immunity, phagocytosis and endogenous intoxication in the dynamics of development of damage of the heart in conditions of adrenal myocardiodystrophy of adult and old animals. There is examined the character of morphofunctional transformations in the heart at its adrenergic damage.

There are shown, that in the conditions of adrenal myocardiodystrophy takes place the activation of free radical oxidation of lipids, there is oppressed the activity of energy supply enzymes in cardiac hystiocytes, there take place essential abnormalities of immune reactivity, develops the syndrome of endogenous intoxication and complicated structural-functional reconstruction of the parts of myocardium. During the effect of cardiotoxic dose of adrenalin, the affection of myocardium is more evident in the case with old rats comparing with adults, and it keeps till the 14<sup>th</sup> day of the experiment.

The received information is a theoretical base for development of new methods of differential pathogenetic prophylaxis and correction of experimental adrenergic affection of myocardium.

Key words: adrenal myocardiodystrophy, heart, adult and old rats, free radical oxidation of lipids, immune reactivity, endogenous intoxication, morphology, pathogenesis, damage.