

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО»

На правах рукопису

Бойків Аліна Богданівна

УДК: 616-002-06:616.127-007.17:577.175.522

ПЕРЕБІГ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОПАТІЇ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ
ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ

14.03.04 – патологічна фізіологія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник
доктор медичних наук,
професор І.Р. Мисула

Тернопіль-2009

ЗМІСТ

Перелік скорочень, умовних позначень, символів і термінів	4
Вступ	6
Розділ 1 Роль реактивності організму в патогенезі пошкодження міокарда катехоламінами (огляд літератури)	14
1.1. Сучасні погляди на механізми кардіотоксичного впливу катехоламінів	14
1.2. Патофізіологічні аспекти ролі запальної та імунної реакцій у патології міокарда	26
Розділ 2 Матеріали і методи досліджень	39
2.1. Методика формування експериментальних груп тварин та моделей	39
2.2. Визначення активності маркерних ферментів цитолізу	41
2.3. Вивчення активності перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи	42
2.4. Дослідження активності гуморальної ланки імунної системи та системи комплементу	44
2.5. Визначення кількості та фагоцитарної активності лейкоцитів	45
2.6. Дослідження стану ендогенної інтоксикації	46
2.7. Морфологічні дослідження	47
2.8. Статистичний аналіз результатів досліджень	49
Розділ 3 Особливості мембраноруйнівних процесів при розвитку адреналінової міокардіопатії у тварин з різним типом запальної реакції	50
3.1. Активність трансаміназ крові в динаміці розвитку адреналінової міокардіопатії	50
3.2. Активність перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи при пошкодженні міокарда адреналіном	54
Розділ 4 Кількісні зміни та функціональна активність лейкоцитів, стан ендогенної інтоксикації при розвитку адреналінової міокардіопатії	

за різних типів запальної реакції	64
4.1. Динаміка кількості лейкоцитів при розвитку адреналінової міокардіопатії залежно від типу запальної реакції	64
4.2. Фагоцитарна активність лейкоцитів при розвитку адреналінової міокардіопатії залежно від типу запальної реакції	72
4.3. Ступінь прояву ендогенної інтоксикації при розвитку адреналінової міокардіопатії залежно типу запальної реакції	76
Розділ 5 Вплив типу запальної реакції на активність гуморальної ланки імунітету та комплементу в динаміці розвитку адреналінової міокардіопатії	88
5.1. Вміст імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів у крові тварин з різним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії	88
5.2. Активність комплементу сироватки крові у тварин з різним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії	96
Розділ 6 Особливості структурних та ультраструктурних змін у серцевому м'язі тварин з різним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії	101
6.1. Морфометричний аналіз стану міокарда при пошкодженні адреналіном залежно від типу запальної реакції	101
6.2. Характеристика структурних змін в міокарді шлуночків тварин з різним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії	111
6.3. Стан ультраструктури пошкодженого адреналіном міокарда тварин з різним типом запальної реакції	123
Розділ 7 Аналіз і узагальнення результатів досліджень	136
Висновки	162
Список використаних джерел	165
Додатки	195

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І ТЕРМІНІВ

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АОС – антиоксидантна система

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

ВОУКМЛШ – відносний об'єм уражених кардіоміоцитів лівого шлуночка

ВОУКМПШ – відносний об'єм уражених кардіоміоцитів правого шлуночка

Гіпер – гіперергічний тип запальної реакції

Гіпо – гіпоергічний тип запальної реакції

ДК – дієнові кон'югати

ДКМЛШ – діаметр кардіоміоцитів лівого шлуночка

ДКМПШ – діаметр кардіоміоцитів правого шлуночка

ДЯЛШ – діаметр ядер кардіоміоцитів лівого шлуночка

ДЯПШ – діаметр ядер кардіоміоцитів правого шлуночка

ЕІ – ендогенна інтоксикація

Ig – імуноглобуліни

ЛШ – лівий шлуночок

МДА – малоновий диальдегід

МЛШ – маса лівого шлуночка з пропорційною його масі частиною
міжшлуночкової перегородки

МП – маса передсердь

МПД – мінімальна пірогенна доза

МПШ – маса правого шлуночка з пропорційною його масі частиною
міжшлуночкової перегородки

Норм – нормергічний тип запальної реакції

ПІ – планіметричний індекс (ПСЛШ/ ПСПШ)

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

ПСЛШ – площа ендокардіальної поверхні стінки лівого шлуночка

ПСПШ – площа ендокардіальної поверхні стінки правого шлуночка

СКМВЛШ – стромально-кардіоміоцитарне відношення в лівому шлуночку

СКМВПШ – стромально-кардіоміоцитарне відношення в правому шлуночку

СМП – середньомолекулярні пептиди

СМП/254 – середньомолекулярні пептиди, вміст яких визначається при довжині хвилі 254 нм

СМП/280 – середньомолекулярні пептиди, вміст яких визначається при довжині хвилі 280 нм

СОД – супероксиддисмутаза

СЗЕ – сорбційна здатність еритроцитів

ФАЛ – фагоцитарна активність лейкоцитів

ФЧ – фагоцитарне число

ЦК – циркулюючі імунні комплекси

ЦП – церулоплазмін

ЧМС – чиста маса серця

ШІ – шлуночковий індекс

ЯЦВЛШ – ядерно-цитоплазматичне відношення кардіоміоцитів лівого шлуночка

ЯЦВПШ – ядерно-цитоплазматичне відношення кардіоміоцитів правого шлуночка

% ЛШ – відсоток маси лівого шлуночка в масі серця

% ПС – відсоток маси передсердь в масі серця

% ПШ – відсоток маси правого шлуночка в масі серця

% ФЛ – відсоток фагоцитуючих лейкоцитів

ВСТУП

Проблема захворювань серця, які виникають на ґрунті ішемії, гіпоксії чи метаболічних порушень залишається найактуальнішою в світі, про що свідчать щорічні звіти ВООЗ. За даними цієї організації летальність від серцево-судинних захворювань у минулому столітті зросла в кілька разів, і ця тенденція зберігається до сьогоднішнього дня. Захворювання серця, що ускладнюються некрозом міокарда, набувають характеру епідемії. Не дивлячись на значні досягнення в лікуванні серцево-судинних захворювань, появу великої кількості фармакологічних препаратів, впровадження в лікарську практику нових методів профілактики найважчих ускладнень, патологія серця і судин залишається головною причиною захворюваності та смертності в світі, забираючи щорічно 17 млн. життів [121, 177].

Складність проблеми зумовлена урбанізацією життя, зростанням ролі постійного стресу як фактора ризику, посиленням емоційного навантаження на сучасну людину, що призводить до збільшення в крові вмісту катехоламінів, ініціювання пошкодження міокарда, а застосування нових методів та засобів лікування не дає бажаних результатів [50, 129, 134, 170, 200, 240, 249]. Негативна дія стресорного гормону адреналіну пов'язана з багатьма компонентами: розвитком критичного енергодефіциту, активацією перекисного окиснення ліпідів, накопиченням іонів кальцію, тощо. Все це має наслідком розвиток дистрофії міокарда та некрозу [114, 220, 242, 243, 257]. Разом з тим, при експериментальному відтворенні патологічних змін у серці найчастіше використовують синтетичні аналоги катехоламінів, тому дослідження патогенезу пошкодження міокарда власне адреналіном залишаються актуальними.

Розвиток некротичних змін в міокарді спричиняє його ремоделювання, яке залежить від ступеня деструкції та активності репаративних процесів. Значною мірою їхня ефективність тісно пов'язана із запаленням, біологічно-еволюційна суть якого полягає в обмеженні та ліквідації вогнища пошкодження, відновленні зруйнованих структур. Відхилення від

нормального реагування організму на розвиток інфаркту міокарда ускладнює репаративні процеси, спричиняє розриви серця, аневризми, розвиток постінфарктного синдрому, серцевої недостатності. У клінічній практиці такі важкі наслідки пов'язують з ускладненим перебігом інфаркту міокарда, а ускладнення, як правило, спричинені особливостями запальної реакції у відповідь на появу в крові міокардіальних антигенів [96, 135, 160]. Навіть у пацієнтів з нестабільною стенокардією виявляють у крові ознаки запальної активності, зокрема так звані білки гострої фази. Все це призводить до збільшення тривалості лікування, частоти рецидивів, потреби в аорто-коронарному шунтуванні, раптової смерті [130, 157].

Реагування різних систем організму на розвиток некротичного процесу в серці є складовою загального адаптаційного синдрому. Адекватна за силою реакція-відповідь характеризується терміном нормергія. У випадку недостатньої активації регуляторних і ефекторних систем організму розвивається гіпореактивна відповідь із в'ялим перебігом і стертими симптомами, надміру різка – формує гіперреактивну відповідь із швидким та інтенсивним перебігом, вираженими змінами в навколишніх тканинах, що можуть носити ознаки пошкодження [96]. Поряд із відомими концепціями розвитку некротичного пошкодження міокарда останніми роками значна увага приділяється запаленню, системі комплементу, фагоцитам, зміні їх активності, імунній системі. Місцеві реакції, що виникають безпосередньо після тканинного пошкодження, включають в себе вазодилатацію, підвищення проникності судин, накопичення нейтрофілів та макрофагів у ділянці пошкодження, вивільнення та утворення медіаторів. Останні, потрапляючи в кров, спричиняють системні реакції [95, 113, 188, 206], активацію вільнорадикального окиснення ліпідів [191, 205, 219], наростання ендотоксемії [41, 46, 91]. Комплекс таких змін може суттєво порушувати структурно-функціональну перебудову ушкодженого серцевого м'яза, що призводить до розвитку дистрофії міокарда, а відтак – до важких ускладнень [44, 45, 119, 179].

Актуальність теми. Різке погіршення екологічних умов проживання, зростання впливу антропогенних факторів на організм сучасної людини, постійні стреси суттєво змінили реактивність організму та обмежили його адаптаційні можливості. За таких умов не тільки зросла захворюваність на серцево-судинні хвороби, але й змінився перебіг запальної реакції у відповідь на пошкодження тканин. Більшість досліджень присвячені ролі запалення у розвитку атеросклерозу та його наслідкам – ішемічному ураженню міокарда. Дослідження ж особливостей розвитку некротичного процесу в серці, спричиненого стресорним гормоном адреналіном, з урахуванням змін реактивності організму і, зокрема, типу запалення носять фрагментарний, розрізнений характер, не створюють цілісного уявлення, відтак вимагають подальшої розробки і уточнення. Недостатньо вивченими на сьогодні є роль специфічних та неспецифічних механізмів, що відповідають за реалізацію запальної реакції при пошкодженні міокарда катехоламінами. Зокрема, невідомою залишається роль імунної системи та системи комплементу у розвитку дистрофічних змін в серці залежно від типу запалення. Не дослідженою залишається залежність між типом запальної реакції і ступенем ендогенної інтоксикації, яка виникає при некротичному пошкодженні міокарда. Недостатньо вивченою є залежність розвитку структурних змін в серці від перебігу запальної реакції, яка розвивається при пошкодженні міокарда адреналіном.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексних науково-дослідних тем «Особливості психофізіологічного стану у школярів і студентів у сучасних умовах» (№ держреєстрації 0104U004518) та «Особливості вікової та статеві реактивності за змінених умов функціонування організму» ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» (№ держреєстрації 0107U004457), при виконанні яких автором самостійно проведено дослідження особливостей розвитку адреналінової міокардіопатії за різних типів запальної реакції. Тема

дисертаційної роботи затверджена Проблемною комісією «Патологічна фізіологія та імунологія» (протокол № 52 від 13 квітня 2006 року).

Мета дослідження. З'ясувати особливості патогенезу адреналінової міокардіопатії в залежності від типу запальної реакції.

Завдання дослідження.

1. Дослідити динаміку маркерів цитолізу та метаболітів перекисного окиснення ліпідів у крові тварин при адреналіновій міокардіопатії з різними типами запальної реакції.

2. Вивчити кількісні зміни та функціональну активність лейкоцитів у динаміці розвитку адреналінової міокардіопатії у тварин із різними типами запальної реакції.

3. Дослідити динаміку показників ендогенної інтоксикації в крові тварин при адреналіновій міокардіопатії із різними типами запальної реакції.

4. Встановити особливості стану гуморальної ланки імунітету при розвитку адреналінової міокардіопатії залежно від типу запальної реакції.

5. Провести аналіз морфометричних показників кардіоміоцитів у тварин з адреналіновою міокардіопатією залежно від типу запальної реакції.

6. Дослідити особливості структури міокарда при адреналіновій міокардіопатії у тварин із різними типами запальної реакції.

Об'єкт дослідження. Адреналінова міокардіопатія.

Предмет дослідження. Інтенсивність мембраноруйнівних процесів, активність гуморальної ланки імунітету, лейкоцитів та системи комплементу, ступінь ендогенної інтоксикації, структурні та ультраструктурні зміни в міокарді при розвитку адреналінової міокардіопатії за норм-, гіпо- та гіперергічного перебігу запальної реакції.

Методи дослідження: біохімічні (визначення в крові активності аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази, концентрації дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, церулоплазміну, активності супероксиддисмутази; концентрації середньомолекулярних пептидів, сорбційної здатності еритроцитів); імунологічні (визначення концентрації

імуноглобулінів класів А, М та G, концентрації циркулюючих імунних комплексів, активності комплементу); морфологічні (гістологічні, електронно-мікроскопічні, масометричні, планіметричні, морфометричні, гісто-стереометричні); лабораторні (визначення в крові кількості та фагоцитарної активності лейкоцитів, фагоцитарного числа); статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше проведено комплексне дослідження залежності ступеня біохімічних та морфологічних порушень в серці, спричинених адреналіном, від типів запальної реакції, що виникають у відповідь на адреналінове пошкодження міокарда. Показано, що адреналін у дозі 0,5 мг/кг маси тіла спричиняє в міокарді шлуночків щурів порушення гемодинаміки, некротичні, некробіотичні та дистрофічні зміни, порушення ультраструктурної організації кардіоміоцитів, інтенсивність яких у ранні терміни розвитку адреналінової міокардіопатії (1 та 24 год) є найбільшою за гіперергічного перебігу запальної реакції, а у віддалені (7 доба) – за гіпоергічного.

Встановлено, що пошкодження міокарда адреналіном супроводжується збільшенням у крові тварин активності маркерних ферментів цитолізу – аспартат- та аланінамінотрансферази, накопиченням продуктів ліпопероксидації на тлі недостатньої активності антиоксидантної системи, що в ранні терміни розвитку патологічного процесу є найбільш інтенсивним за гіперергічного перебігу запальної реакції, а у віддалені – за гіпоергічного.

Доведено, що розвиток адреналінової міокардіопатії призводить до збільшення в крові концентрації Ig А, М та G, циркулюючих імунних комплексів, кількості лейкоцитів з одночасним зменшенням їхньої активності, активації системи комплементу. Розлади у взаємодії неспецифічних та специфічних компонентів запальної реакції суттєвіше виявляються за гіпер- та гіпоергічного типів запальної реакції. Показано, що за гіпоергічного типу запальної реакції, незважаючи на незначне збільшення в крові вмісту імуноглобулінів, концентрація циркулюючих імунних комплексів при розвитку адреналінової міокардіопатії наростає через порушення їхньої

елімінації, що підтверджується суттєвим пригніченням активності фагоцитуючих клітин. За гіпоергічного перебігу запальної реакції концентрація середньомолекулярних пептидів, що є маркерами ендотоксемії, у віддалені терміни спостереження є найбільшою порівняно з норм- та гіперергічним типом запальної реакції.

Доведено, що відновлення структури ушкодженого адреналіном міокарда за гіпер- та, особливо, гіпоергічного типу запальної реакції, сповільнюється внаслідок пролонгації мембраноруйнівних та катаболічних процесів, що підтверджується збільшенням у крові активності трансаміназ, концентрації продуктів ліпопероксидації, середньомолекулярних пептидів, наявністю вогнищ деструкції, розладів кровообігу в судинах дрібного калібру та слабкою лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією.

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведених досліджень розширюють існуючі знання про роль запалення в розвитку некротичного процесу в міокарді і доводять, що і за гіперергічного і за гіпоергічного перебігу запальної реакції, яка виникає у відповідь на пошкодження міокарда адреналіном, ступінь структурних змін є більшим, ніж за нормергічного. Важливий внесок в обох випадках вносять недостатність системи антиоксидантів, імунний дисбаланс, порушення активності фагоцитуючих клітин, ендогенна інтоксикація, що є інформативними критеріями оцінки тяжкості перебігу адренергічного ушкодження серця. Це відкриває шляхи для пошуків нових методів прогнозування та диференційованого підходу до корекції перебігу некротичного процесу в серці, що може попередити несприятливу функціонально-структурну перебудову міокарда на тлі порушеної реактивності.

Результати досліджень впроваджено в навчальний процес кафедр патологічної фізіології, гістології та ембріології, патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», кафедри загальної і

клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського державного медичного університету, кафедр патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету, Запорізького державного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, ДВНЗ «Українська медична стоматологічна академія», Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету та в науковий процес Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно здійснив пошук та аналіз вітчизняних і зарубіжних інформаційних джерел відповідно до теми дослідження, опанував експериментальні методи дослідження, необхідні для реалізації завдань дисертаційної роботи. Функціональні, біохімічні та морфометричні дослідження автором особисто виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», визначення показників гуморального імунітету і фагоцитозу, гістологічні, морфометричні і електронно-мікроскопічні дослідження проводилися за технічної підтримки співробітників відповідних лабораторій. За безпосередньої участі автора проведені статистична обробка та аналіз отриманих даних, підготовка матеріалів до публікації, написання всіх розділів дисертації. Разом із науковим керівником було поставлено мету, завдання, програму наукових досліджень, сформульовано узагальнення отриманих результатів, обґрунтовано висновки. Основний творчий доробок і фактичний матеріал належить здобувачу.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень, які включені до дисертації, оприлюднені на Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих учених (Тернопіль, 2007), науково-практичній конференції «Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения» (Сімферополь, 2006),

підсумкових науково-практичних конференціях «Здобутки клінічної і експериментальної медицини» (Тернопіль, 2007, 2008).

Публікації. За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 10 наукових праць, із яких 6 – у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, 4 – у матеріалах і тезах наукових конгресів і конференцій.

РОЗДІЛ 1
РОЛЬ РЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ В ПАТОГЕНЕЗІ
ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА КАТЕХОЛАМІНАМИ
(огляд літератури)

1.1. Сучасні погляди на механізми кардіотоксичного впливу катехоламінів

Одним із пріоритетних напрямків сучасної медицини залишається дослідження патології серцево-судинної системи. Адже зі щорічних звітів ВООЗ відомо, що саме ця група захворювань займає провідне місце серед причин захворюваності та смертності в розвинених країнах світу. Ключову роль у виникненні захворювань серця відіграють стрес, ішемія, гіпоксія та поєднання цих факторів [98, 177, 193, 232, 233, 253], а тому боротьба з патологією серцево-судинної системи є можливою завдяки дослідженням, спрямованим на вивчення патогенезу пошкоджень міокарда.

Стрес, як відомо, запускає не тільки механізми швидкої та ефективної адаптації організму, але й може стати ланкою патогенезу ушкодження серця, тим більше, що життя сучасної людини переповнене соціальними та екологічними проблемами і дія надзвичайних чинників триває довго [134]. Токсичний вплив катехоламінів на міокарда розглядається як важливий фактор ризику смерті при інфаркті міокарда, від якого щорічно в Європі помирає близько 40 % пацієнтів з захворюваннями системи кровообігу [206, 248], а в Україні цей показник складає близько 60 % [138].

Важлива роль в розробці даної проблеми належить фундаментальним дослідженням, які дозволили розкрити складні ланки патогенезу функціональних і структурних порушень серця при його некротичному ураженні. Сьогодні накопичено багато експериментальних даних, які свідчать про провідну роль катехоламінів у розвитку як гострої, так і хронічної патології міокарда [98, 150, 112, 114, 139, 204]. Разом з тим, слід

усвідомлювати, що для регуляції функцій серцево-судинної системи катехоламіни є важливими і необхідними нейротрансмітерами. У фізіологічних концентраціях вони стимулюють функцію і метаболізм міокарда, не спричиняючи патологічних змін. Це відбувається завдяки модуляторному, самообмежуючому компоненту адренергічного ефекту, пов'язаному з десенситизацією рецепторів, зменшенням їхньої густини чи дією ендогенних аденоблокаторів [115, 187]. Проте при значному і тривалому підвищенні рівня катехоламінів у крові виникає пошкодження кардіоміоцитів [98, 203]. Доведено, що гіперкатехоламінемія характерна і для раннього періоду інфаркту міокарда і висока адренореактивність клітин серця часто є передумовою раптової смерті [130, 200].

В основі молекулярних механізмів розвитку некротичних змін в міокарді найважливіше місце належить накопиченню пошкоджувальних агентів. Серед них важлива роль відводиться вільнорадикальним сполукам, хемокінам, цитокінам, адгезивним молекулам [254, 256]. Останніми роками активно вивчаються сигнальні системи за участі кисню. Токсичні його форми, беручи участь у запуску та реагуванні цих систем, можуть спричиняти як конструктивні, так і деструктивні ефекти залежно від рівнів та активності утворення радикальних форм кисню. В умовах стресу висока реакційна здатність активних форм кисню робить їх небезпечними для усіх біологічних систем [20, 53, 133, 151, 202]. Разом з тим, не слід забувати, що ці хімічні форми є невід'ємною складовою механізмів контролю окиснювально-відновного гомеостазу [152, 158].

Функціональні, біохімічні та структурні зміни, що виникають під впливом катехоламінів, адреналіну зокрема, супроводжуються активацією перекисного окиснення ліпідів [98, 101, 147]. До джерел швидкого утворення активних радикалів в умовах гіперкатехоламінемії відносять реакції метаболізму адреналіну, кардіотоксичний ефект якого може реалізуватися не тільки за рахунок перекисної модифікації ліпідного бішару мембран, але й завдяки окисненню надлишку адреналіну в адренохром з утворенням

семіхінону адреналіну. Ця сполука може передавати електрон кисню, сприяючи накопиченню супероксидрадикалу [8, 98, 257]. Як відомо, катехоламіни реалізують токсичний вплив на міокард через активацію β -адренорецепторів та аденілатциклази. Саме з цим раніше пов'язували пошкоджуючу дію адреналіну. На сьогоднішній день вирішальна роль відводиться утворенню вільних радикалів, вміст яких у біологічних середовищах слугує маркером ступеня пошкодження міокарда [101, 151]. До переліку таких сполук віднесені пергідроксидний радикал ($\text{HO}_2\cdot$), гідроксильний радикал ($\text{OH}\cdot$), пероксид водню (H_2O_2), оксид азоту (NO), пероксинітрит ($\text{ONOO}\cdot$), гіпогалогеніти (HOCl , HOBr , HOI). Вільнорадикальної активності набувають і продукти перекисного окиснення ліпідів (активовані кисневі метаболіти), зокрема перекисні ($\text{RO}_2\cdot$) і аллоксильні ($\text{RO}\cdot$) радикали [48, 166, 249].

Сьогодні є очевидною роль даного процесу в розвитку патології серця. В експериментах з моделюванням адреналінового чи стресорного пошкодження міокарда встановлено суттєве нагромадження таких продуктів перекисного окиснення ліпідів, як гідропероксидів, малонового діальдегіду, дієнових та триєнових кон'югатів, основ Шиффа. Концентрація цих метаболітів тісно корелює зі ступенем пошкодження міокарда як в експерименті, так і в умовах клініки. Доведено, що пероксинітрит і гідроксильний радикали інактивують сульфгідрильні групи білків, руйнують мітохондрії, мають цитотоксичну дію [36, 174, 201, 216, 226].

Генетично запрограмована участь кисневого радикалу в регуляції активності іонних каналів в умовах значного його нагромадження спричиняє розвиток оксидативного стресу та різке зниження скоротливої активності кардіоміоцитів [68, 139, 198, 210, 224, 245]. Однією із важливих та відомих на сьогодні ланок патогенезу пошкодження міокарда в умовах стресу є „ліпідна тріада”, включення якої відбувається за надмірної активації симпато-адреналової системи. Її основними складовими є активація ліпаз і фосфоліпаз, збільшення інтенсивності ліпопероксидації з наступним

накопиченням лізофосфатидів і вільних жирних кислот [37, 101]. Це призводить до пошкодження мембран кардіоміоцитів, зокрема мітохондрій, порушення іонного транспорту, накопичення іонів кальцію [69, 152, 176, 230]. Порушення окиснювального метаболізму у поєднанні з активацією вільнорадикального окиснення ліпідів, активація анаеробного шляху енергоутворення і розлади тканинного дихання з наступною інтенсифікацією вільнорадикальних процесів лише сприяють замиканню хибного кола, поглибленню метаболічного та функціонального дисбалансу. Такий комплекс подій розглядають як один із провідних в патогенезі адренергічного пошкодження серця [51, 83, 88, 102].

Вільні радикали і продукти ліпопероксидації, змінюючи надмолекулярну структуру фосфоліпідів, індукують надмірне поступлення іонів кальцію в міокард. Це в свою чергу спричиняє руйнацію органел, особливо мітохондрій. За таких умов функціонування дихального ланцюга на рівні сукцинатдегідрогенази, НАДН-дегідрогенази і цитохромоксидази порушується [61, 112, 118, 229, 247]. На тлі гіперкоагуляції, спровокованої стресом та гіперкатехоламінемією, порушується кровотік та мікроциркуляція, що в кінцевому результаті спричиняє повне роз'єднання процесів окиснення і фосфорування в клітинах міокарда [46, 105].

Ступінь обмінних порушень у кардіоміоцитах визначається також токсичним, включаючи аритмогенний, ефектом надлишку вільних жирних кислот та деяких лізофосфатидів, що завжди супроводжує ішемію чи гіпоксію. Пошкодження міокарда за участі вільних жирних кислот супроводжується порушенням активності кальцій-магнійзалежної та протонної pomp через дестабілізацію мембранних ферментних систем [82, 217, 218, 247, 255]. Крім того, енергодефіцит та розвиток метаболічного ацидозу суттєво змінюють клітинну проникність для іонів калію. Все це зумовлює порушення електричних явищ у серці за механізмом re-entry та розвиток фатальних аритмій [65, 67]. Високі концентрації адреналіну реалізують свої негативні ефекти через активацію аденілатциклазної системи

та цАМФ-залежних протеїназ, значно активують обмінні процеси [101, 129, 214, 228], а недостатня ефективність лімітуючих механізмів спричиняє стійкі структурні зміни у кардіоміоцитах [140, 141].

Перекисне окиснення ліпідів, як необхідний компонент існування живих систем, забезпечує апоптоз, фагоцитоз, проникність мембран, індукцію транскрипції певних генів, проліферацію, диференціацію клітин, синтез біологічно активних речовин (простагландинів, лейкотрієнів, тромбоксану) [20]. Нормальний аеробний метаболізм клітин міокарда неможливий без участі активних форм кисню. Функціонування мітохондрій забезпечує спряження окисного фосфорування і дихання, підтримку транспорту електронів у дихальному ланцюгу [227]. Проте, при збільшенні концентрації іонів кальцію, що є характерним для катехоламінового пошкодження міокарда, в мембрані мітохондрій утворюються неселективні канали, так звані мітохондріальні пори. Активне відкриття цих каналів спостерігається при гіпоксії, окисненні сульфгідрильних груп білків, нагромадженні неорганічного фосфату, вільних радикалів [150, 151, 199, 230, 234]. На сьогоднішній день переконливо доведена роль даного процесу у розвитку патологічних змін у кардіоміоцитах. Відкриття цих пор спричиняє розвиток оксидативного стресу і утворення великої кількості вільних радикалів, сприяє виходу в цитоплазму клітини цитохрому С, фактора індукції апоптозу, порушенню метаболізму та скоротливої функції кардіоміоцитів [118, 220]. Разом із тим доведено, що короткочасна ішемія міокарда, яка повторюється з певною періодичністю, сприяє підвищенню його стійкості до більш тривалої нестачі кисню [114, 237] і, очевидно, до катехоламінів.

Вільнорадикальні процеси є обов'язковим атрибутом аеробного метаболізму міокарда, тому для регулювання їх інтенсивності існують системи антиоксидантного захисту. Антирадикальна система реалізує свою дію за участі супероксиддисмутази, цитохрому С, аскорбінової кислоти, гістидину, манітолу, етанолу [20, 58, 92, 246]. Антикисневий захист здійснює цитохромоксидаза, β-каротин, вітаміни А і Е, α-ліноленова кислота,

серотонін, церулоплазмін [54, 66, 84, 112, 159]. Антиперекисну функцію виконують каталаза і глутатіонпероксидаза, які гальмують аутокаталітичне підсилення пероксидації ліпідів, розщеплюючи надлишок ліпо- і гідропероксидів [5, 52, 133, 182].

Антиоксидантний захист серця від стресорного (катехоламінового), ішемічного/гіпоксичного пошкодження забезпечується різними ланками. Перша з них передбачає знешкодження активних форм кисню за участі супероксиддисмутази (каталізує реакцію дисмутації супероксидних радикалів з утворенням пероксиду водню і триплетного кисню), каталази (каталізує реакцію розкладу пероксиду водню і захищає від пошкодження супероксиддисмутази) і пероксидаз (діють за участі таких донаторів атомів кисню, як НАД(Ф)Н₂, аскорбінова кислота) [104, 137, 181, 183]. Друга ланка пов'язана з обміном глутатіону через глутатіонпероксидазу і глутатіонредуктазу, третя забезпечується системою церулоплазмін-трансферин. Остання регулює рівень іонів Fe²⁺, які стимулюють вільнорадикальне окиснення [4, 6, 38, 57].

В наукових дослідженнях головна роль у стресорному пошкодженні міокарда відводиться різним компонентам. Одні автори вважають головним дефіцит активності антиоксидантної системи. Інші джерела доводять, що саме активація перекисного окиснення ліпідів відіграє головну роль в патогенезі некротичних уражень серця. Проте більшість дослідників схиляються до того, що важливим чинником при пошкодженні міокарда, в тому ж числі катехоламінами, є порушення рівноваги між системами про- та антиоксидантів [9, 21, 31, 33, 72, 142, 154, 167]. Це підтверджується ефективним застосуванням антиоксидантів у лікуванні та попередженні пошкодження міокарда [222, 239].

Дуже небезпечним наслідком швидко наростаючого збільшення функції міокарда при надмірній стимуляції катехоламінами є відносна недостатність процесів окисного фосфорування, малоефективна або неефективна мобілізація гліколізу, пентозофосфатного циклу. Це загалом не дозволяє

ліквідувати наростаючий дефіцит енергії і є підґрунтям для дестабілізації лізосомальних мембран. Встановлено, що вже через добу активність лізосомальних ферментів у пошкодженому адреналіном міокарді зростає в кілька разів і ступінь пошкодження кардіоміоцитів прямо залежить від активності кислих гідролаз [163, 221]. У міокарді щурів знайдено рецептори, з якими взаємодіють маннозо-6-фосфатні групи лізосомальних ензимів. Роль цих рецепторів в умовах некротизування міокарда зводиться до того, що вони сприяють надходженню з інтерстиційних клітин кислих гідролаз, які реагують на розвиток некрозу раніше, ніж лізосоми кардіоміоцитів, навіть перебуваючи на певній відстані від місця пошкодження. Доведено, що лізосоми є мішенню для адренергічних впливів. В умовах стресу це проявляється лабілізацією лізосомальних мембран та активацією ферментів. Якщо деструкція лізосомального апарату кардіоміоцитів сприяє розвитку некротичного процесу у серці як найважчий прояв метаболічного дисбалансу, то не тільки пошкодження, а й збільшення проникності мітохондріальної мембрани запускає ще й механізм апоптозу [112, 155].

Про деструктивні процеси в таких умовах можуть свідчити зміни активності маркерних ферментів цитолізу, зокрема аланін- та аспартатамінотрансферази. Відомо, що аланінамінотрансфераза пов'язана безпосередньо з плазматичною мембраною, а аспартатамінотрансфераза локалізується в цитоплазмі і більшою мірою в мітохондріях [79]. Порушення проникності і структури плазматичних мембран призводить до виходу цих ферментів в кров'яне русло [60]. Тестування крові пацієнтів з ішемічною хворобою серця є важливим не лише в діагностичному плані, але і для прогнозування наслідків дії пошкоджуючого чинника. Низкою досліджень за умов некротичного пошкодження підтверджується істотне зниження (серце) [176] і/або підвищення (сироватка крові) [51, 55] активності трансаміназ. Визначення активності аланін- та аспартатамінотрансферази проводиться переважно в перші години і доби розвитку некротичного процесу в міокарді і в комплексі з іншими показниками залишається на сьогоднішній день досить

інформативним. Разом із тим, збільшення активності цих ферментів у крові відбувається і при захворюваннях печінки, особливо при гепатитах. Для уточнення діагнозу в клінічних умовах проводять обчислення коефіцієнту де Рітиса (АСТ/АЛТ). В нормі це відношення дорівнює $1,3 \pm 0,4$. Перевищення цього показника свідчить про пошкодження серцевого м'яза [22, 49, 134].

Для різноманітних за етіологією та патогенезом захворювань, в тому ж числі й серцево-судинної системи, спільним є наявність синдрому ендогенної інтоксикації. Згідно з загальноприйнятою уявою цей синдром виникає при отруєнні організму проміжними і кінцевими продуктами обміну речовин внаслідок активації катаболічних процесів. Клінічними його проявами є порушення терморегуляції (гіпер- або гіпотермія), гіпервентиляція легень, тахікардія, енцефалопатія, лейкоцитоз або лейкопенія, коагулопатія (ДВЗ-синдром). Останніми роками стала поширеною оригінальна концепція сутності синдрому ендогенної інтоксикації, яка зводиться до розвитку системного (генералізованого) запалення внаслідок тканинної деструкції і вираженої гіпоксії тканин [75, 195].

Спочатку синдром ендогенної інтоксикації був описаний при критичних станах, які супроводжувалися значними метаболічними порушеннями. Зараз спостерігається тенденція до його універсалізації. Детальне вивчення клінічних та лабораторних змін дозволило виявити наявність синдрому ендогенної інтоксикації і при захворюваннях, які мають більш благоприємний перебіг, при яких ендотоксемія не загрожує життю, але погіршує його якість, зокрема у хворих на неускладнений інфаркт міокарда та ішемічну хворобу серця. Універсальним біохімічним маркером, який відображає рівень метаболічного дисбалансу у таких пацієнтів, є молекули середньої маси [28, 81]. Останніми роками дослідники щораз більше уваги приділяють вивченню властивостей і функцій молекул середньої маси. До них відносяться здебільшого продукти катаболізму білків із молекулярною масою 300–5000 D, які виявляються в біологічних рідинах організму (плазма, кров, лімфа, спинномозкова рідина, сеча). До складу молекул середньої маси

входять пептидні компоненти, похідні глюкуронової кислоти та олігоспиртів, енкефаліни, кініни, фрагменти колагену, серотонін тощо. У клініко-біохімічному аналізі вони становлять інтерес як для діагностики, так і прогнозу, адже при розвитку некрозу міокарда поряд зі збільшенням концентрації середньомолекулярних пептидів в сироватці крові з'являється фракція ішемічних токсинів, здатних проявляти негативну дію на міокард через порушення скоротливості, зниження величини серцевого викиду, підвищення збудливості й провідності [106, 177].

Обговорюючи питання ендогенної інтоксикації, слід сказати, що при некротичному пошкодженні міокарда основним фактором, який визначає її ступінь, є величина зони некрозу, активність мембраноруйнівних процесів та імунних реакцій [41, 56, 81, 178]. В складних клінічних ситуаціях ендотоксемія може виконувати провідну роль в патогенезі, спричиняючи системну запальну відповідь через неефективність процесів дезинтоксикації. Це суттєво ускладнює перебіг захворювання і погіршує прогноз. Проблема своєчасної діагностики і моніторингу даного синдрому залежить від об'єктивної оцінки вмісту специфічних маркерів. До останніх, окрім молекул середньої маси, відносять сорбційну здатність еритроцитів. В умовах ендотоксемії еритроцити на своїй поверхні адсорбують токсичні сполуки (компоненти некротизованих тканин, продукти порушеного метаболізму), сприяючи зменшенню їхнього вмісту в крові. Тому все частіше даний показник використовують, як самостійний критерій оцінки ступеня ендогенної інтоксикації при розвитку патологічних змін в серці [19, 42, 178].

Характерними структурними проявами катехоламінових некрозів є домінування контрактурних змін, які виникають внаслідок значного нагромадження кальцію [98]. Ступінь пошкодження кардіоміоцитів дозволяє прогнозувати важкість перебігу патологічного процесу. Для більш глибокого розуміння сутності змін, які виникають, оптимізації діагностики та прогнозу все активніше в сучасних клініках використовуються морфологічні дослідження, які вважаються найбільш об'єктивними [116]. Морфологічним

субстратом біохімічних і функціональних порушень у серці при адреналіновому ушкодженні є дрібновогнищеві дифузні некрози [98, 139, 175]. Вони локалізуються в ділянці верхівки, папілярних м'язів, субендокардіальному шарі та міжшлуночкової перегородці, зумовлюючи значні зміни в провідній та інтракардіальній нервовій системах серця [30, 87]. Доведено, що кількість ушкоджених адреналіном клітин наростає впродовж доби і найбільш характерною ознакою є міофібрилярна дегенерація [175]. До кінця четвертої доби домінуючим типом структурних змін міокарда стає міоцитоліз, який, на відміну від контрактур, характеризується ослабленням тинкторіальних властивостей кардіоміоцитів, що свідчить про пластичну недостатність міокарда [50, 117, 119]. Згодом виникає незворотний фрагментарний розпад міофібрил [98]. Субмікроскопічно при катехоламіновому пошкодженні міокарда чітко виявляються порушення структури не лише міофібрил, але й мітохондрій, лізосом, ядер, саркоплазматичного ретикулуму [119, 120, 175].

Важлива роль в патогенезі структурних змін серця, окрім прямої токсичної дії катехоламінів, відводиться інтенсивності гемодинамічних порушень, реактивності організму. Ступінь розладів мікроциркуляції суттєво впливає на особливість патологічної і адаптаційної перебудови скоротливого міокарда у вогнищі ішемії/гіпоксії і за його межами [71, 80, 90]. Експериментально доведено, що у високоемоційних тварин при гострих порушеннях кровотоку через міокард виникає релаксаційний (розслаблення і розтягнення саркомерів міофібрил) і контрактурний (перескорочення міофібрил) типи загибелі кардіоміоцитів, у низькоемоційних – літичний некроз [153].

На фоні дрібновогнищевих метаболічних уражень серцевого м'яза відбуваються регенераторні процеси, які забезпечують збереження архітектоніки органа [128]. До 90-х років минулого сторіччя існувала єдина точка зору, що кардіоміоцити є термінально диференційованими клітинами, не здатними до проліферації. Дослідження останніх років показують цікаві

дані про те, що в здоровій людини 11-14 кардіоміоцитів на мільйон знаходяться в стані мітозу, а в пацієнтів із серцевою недостатністю – від 130 до 150 [241]. Зважаючи на це, все активніше на сторінках наукових видань обговорюється проблема використання стовбурових клітин для трансплантації в міокард. В експерименті на мишах із вродженою кардіоміодистрофією була показана здатність стовбурових клітин мігрувати з червоного кісткового мозку через кров'яне русло в міокард з наступним диференціюванням в кардіоміоцити. Цікаво, що проліферативний потенціал міокарда не однаковий у чоловіків і жінок, в останніх він більший, а тому при старінні абсолютна кількість кардіоміоцитів у чоловіків зменшується, а у жінок залишається незмінною [99].

Катехоламіни навіть при короткочасній але потужній дії на міокард спричиняють формування в серцевому м'язі стійких структурних змін, які проявляються формуванням вогнищового фіброзу, зниженням здатності кардіоміоцитів розтягуватися. небезпечним при некротизуванні міокарда є порушення системи іннервації, виснаження депо норадреналіну та зменшення кількості симпатичних терміналей. Такі зміни ускладнюють регенераторні процеси, створюють передумови для розвитку дистрофічних змін та серцевої недостатності. Повторні епізоди стресу чи ішемії залишають стійкий структурно-функціональний слід. Це може відігравати значну роль у розвитку первинного некоронарогенного кардіосклерозу та хронічної серцевої недостатності, що виникають у людей, які до того не мали порушень системи кровообігу [211]. З'ясування структурних механізмів розвитку недостатності серця при широкому спектрі пошкоджувальних чинників, в тому ж числі і катехоламінів, дозволило виділити дві форми – альтеративну і пластичну, які відрізняються за типом пошкодження кардіоміоцитів, механізмами їх загибелі та елімінації, регенераторними можливостям [117]. При альтеративній недостатності серця, яка найчастіше розвивається внаслідок ішемічного пошкодження, частина клітин не функціонує внаслідок незворотних змін та загибелі. Це, зазвичай, носить вогнищевий

(дрібновогнищевий) характер, морфологічно виявляється некроз кардіоміоцитів з наступним розвитком вогнищового кардіосклерозу [119, 120]. При пластичній недостатності серця порушується процес внутрішньоклітинної регенерації кардіоміоцитів. Це виникає внаслідок пригнічення синтезу білків під дією пошкоджувальних факторів або в результаті невідповідності функціонального навантаження і пластичного забезпечення кардіоміоцитів. За таких умов зміни в міокарді мають дифузний характер, відбувається прогресуюча атрофія клітин та їх апоптоз, розвивається дифузний кардіосклероз [93].

Для вивчення особливостей ремоделювання міокарда при його ішемічному чи катехоламіновому пошкодженні широко використовуються морфометричні методи, які дають можливість одержати нові дані про кількісну характеристику процесів, що відбуваються в змодельованих чи клінічних умовах [1]. Ще в 1978 р. G. Hutchius і V. Bulkley описали процес гострого збільшення і стоншення зони інфаркту без додаткового некрозу міокарда. У перші години після загибелі міоцитів набряк і запалення локалізують зону інфаркту. Далі спостерігаються проліферація фібробластів і заміщення цієї ділянки колагеном. Зона інфаркту може стоншуватися і розширюватися, а довжина саркомерів не змінюється. Таким чином, збільшення об'єму лівого шлуночка відбувається внаслідок перегрупування міофібрил без їхнього розтягування, стінка стоншується внаслідок ковзання м'язових волокон один відносно одного в результаті ослаблення зв'язків між міоцитами в зоні некрозу. Доведено, що у пацієнтів з некоронарогенним пошкодженням міокарда процес ремоделювання характеризується переважанням швидкості дилатації лівого шлуночка над процесами гіпертрофії. Це приводить до зміни конфігурації шлуночка з переважанням сферичної форми над еліпсоїдною і є підґрунтям розвитку недостатності кровообігу. Різке розтягнення життєздатного міокарда за законом Франка-Старлінга, збільшення хроно-інотропних ефектів при стимуляції адренорецепторів підтримує насосну функцію в умовах зменшення частини

міокарда, що скорочується. При ураженні більше 20 % маси лівого шлуночка компенсація виявляється неадекватною [100, 144]. Дилатаційні процеси в лівому шлуночку починаються вже з перших годин розвитку некротичних змін в міокарді і можуть тривати безперервно протягом багатьох місяців і навіть років [34, 47, 100, 223, 252]. Важливий внесок у дані розлади вносить порушення метаболізму та циркуляції крові, про що свідчить зменшення відношення зони ризику до маси лівого шлуночка при реперфузії [132].

Отже, незважаючи на значні досягнення експериментальної та клінічної кардіології у вивченні механізмів некротичного пошкодження міокарда, роль катехоламінів вивчена недостатньо, що доводиться дискусійними та іноді протирічливими даними щодо особливостей метаболізму як міокарда, так і організму в цілому при стресі, гіперадреналінемії, ішемії, гіпоксії. Застосування синтетичних аналогів катехоламінів не завжди дозволяє узагальнювати отримані результати. Збільшення інтересу до об'єктивізації оцінки перебігу патології серця, прогнозу розвитку та важкості серцевої недостатності в результаті ремоделювання міокарда свідчить про збереження актуальності досліджень, пов'язаних із відтворенням некротичного пошкодження міокарда, зокрема катехоламінами.

1.2. Патофізіологічні аспекти ролі запальної та імунної реакцій у патології міокарда

Патофізіологічні аспекти запальної реакції нерозривно пов'язані з реактивністю. Запалення є захисною реакцією організму, яка виникла в процесі еволюції і спрямована на елімінацію чужорідного агента (антигену), якими можуть бути пошкоджені клітини людського організму. В патогенезі низки розповсюджених серцево-судинних захворювань (атеросклероз, інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність) запальні реакції відіграють провідну роль [143, 190, 208]. При наявності важкої супутньої патології, дії алергенів, опромінення, хіміотерапії, без сумніву, перебіг

запальної реакції, в тому числі і в міокарді, буде різним [70]. Якщо сила відповіді регуляторних систем та ефекторів є адекватною силі пошкоджуючого впливу на організм, у такого пацієнта спостерігається нормореактивна відповідь на інфаркт міокарда, а запалення має нормергічний перебіг. У випадку недостатньої активації регуляторних і ефекторних систем розвивається гіпореактивна відповідь організму з в'ялим перебігом і стертими симптомами і, з рештою, занадто різка активація цих систем формує гіперреактивну відповідь з швидким і інтенсивним перебігом, вираженими змінами в зонах, що прилягають до ділянки некрозу [73, 96, 135, 160, 164]. Тривалі спостереження за кардіологічними пацієнтами, особливостями клінічної маніфестації гострих серцево-судинних розладів дозволили поділити перебіг інфаркту міокарда на ускладнений і неускладнений. Ускладнення, як правило, пов'язують з аномальним (гіпо- або гіперергічним) перебігом запальної реакції в міокарді, яка виникає у відповідь на потрапляння в периферичну кров продуктів цитолізу. Негативними наслідками таких порушень є розвиток аневризми, постінфарктного синдрому, серцевої недостатності, розривів серця [96, 189].

В експерименті на собаках спостерігали розвиток інфаркту міокарда на тлі зміненої за силою запальної реакції. Побачили, що у тварин, яким попередньо вводили 10 мг/кг пірогеналу, моделюючи гіперреактивну запальну відповідь, розвиток некротичного процесу супроводжувався дуже швидким наростанням активності перекисного окиснення ліпідів. У тварин, яким моделювали гіпоергічне запалення введенням амідопірину (100 мг/кг), нагромадження продуктів ліпопероксидації відбувалося повільно. Цікавим виявився той факт, що введення альфа-токоферолу тваринам першої групи дало позитивний ефект, а в тварин другої групи, навпаки, погіршувало стан, про що свідчило зростання рівня дієнових кон'югатів. Автори даного дослідження доводять, що за зниженої активності систем реалізації запальної відповіді у собак з інфарктом міокарда порушувалося співвідношення між репаративними і некротичними процесами, а тому введення антиоксиданту

лише посилювало існуючий дисбаланс, погіршувало перебіг основної патології і призводило до розвитку ускладнень. Тому вважають, що антиоксиданти не завжди ефективні при некротичних ураженнях серця. Зокрема, при інфаркті міокарда, який спричиняє розвиток гіпореактивного типу запалення, доцільним є підвищення активності перекисного окиснення ліпідів шляхом застосування стимуляторів [43]. В клініці дуже важливо прогнозувати перебіг інфаркту міокарда після встановлення цього діагнозу за для призначення ефективної терапії у відповідності до реактивності організму пацієнта. Адже доведено, що при гіперергічному запаленні відбувається суттєве пригнічення всіх ланок антиоксидантного захисту організму, тоді як інтенсивність перекисного окиснення ліпідів залишається високою, що призводить до пролонгації всіх фаз запалення та затримки репарації [43, 135, 119].

Розмаїття визначених на сьогодні гуморальних та клітинних факторів сформувало нову патогенетичну концепцію розвитку ішемічної хвороби серця. Встановлено, що запальний процес, який характеризується активацією та проліферацією ендотеліальних і гладком'язових клітин, утворенням цитокінів та інших прозапальних медіаторів відіграє важливу роль у формуванні захворювань серця, пов'язаних з ураженням вінцевих артерій. Саме запальний компонент сприяє процесу дестабілізації атеросклеротичної бляшки, її розриву та утворенню тромбу [32]. У більшості пацієнтів коронарний атеросклероз та активація прозапальних факторів є передумовою розвитку та ускладненого перебігу інфаркту міокарда. В ряді робіт наведені докази наявності нейтрофільних гранулоцитів в атероматозних бляшках, вони сприяють руйнації фіброзної капсули, секретуючи протеолітичні ферменти [3, 18, 233].

Нейтрофільні гранулоцити належать до основних учасників запалення. Вони є джерелом медіаторів запалення, включаючи цитокіни, токсичних продуктів, зокрема радикалів кисню і лізосомальних ферментів. Нейтрофільні гранулоцити надзвичайно чутливі до стимулюючих впливів і

швидко мігрують у вогнище ушкодження [73]. При гострому інфаркті міокарда вони протягом першої доби накопичуються на периферії некрозу і мігрують до центру. Локальна деструкція тканин внаслідок ушкодження призводить до локального протеолізу білків і появі пептидів, які є для них хемоаттрактантами. Встановлено, що протягом доби кількість нейтрофілів в зоні ішемії може збільшуватися в 10-15 разів. Їх скупчення утворює демаркаційну зону, що відділяє некротизовану тканину. Формування цієї зони сягає максимуму на 2-4 добу і тільки в цей період до інфільтрування вогнища некрозу підключаються макрофаги, лімфоцити і фібробласти [165, 192]. Важкість перебігу некротичного процесу в міокарді тісно пов'язана з інтенсивністю запального процесу та кількістю циркулюючих в крові нейтрофільних гранулоцитів [192, 242]. Проте взаємозв'язок між фагоцитарною активністю лейкоцитів та ефектами катехоламінів не є простий. Доведено, що фізіологічні дози катехоламінів стимулюють фагоцитоз, активність якого в умовах гострого стресу на стадії гіперкатехоламінемії різко зменшується. Причетність до цього явища адренергічних механізмів доводиться протилежною закономірністю, яка виникає при застосуванні β -адреноблокаторів [186]. Інші дослідники стверджують, що в гострому періоді інфаркту міокарда відбувається підвищення фагоцитарної активності лейкоцитів [59, 82, 125]. Виявляється, що продукти перекисного окиснення ліпідів, як наслідок сильного адренергічного впливу, сприяють ініціації фагоцитозу [40]. Разом із тим, це може спричинити і несприятливі ефекти [233, 243]. За оцінками різних авторів фагоцитарна активність лейкоцитів при розвитку некротичного процесу може бути різною. При ускладненому перебігу некротичного процесу в серці вона є суттєво нижчою, порівняно з неускладненим [188], а у віддалені періоди інфаркту міокарда може бути як зниженою, так і підвищеною [63, 64, 126, 149]. Очевидно, суть наведеного вище полягає в тому, що реалізація генетичної програми, пов'язаної із запаленням, передбачає обмеження зони пошкодження, резорбцію некротизованої

тканини з наступною репарацією шляхом стимуляції проліферації, диференціювання та збільшення функціональної активності фібробластів та інших причетних до цього клітин. Головними координаторами такої закономірності подій є біологічно активні речовини, концентрація та ефективність дії яких суттєво залежить від реактивності організму, зокрема активності утворення та елімінації.

Розгорнута картина запальної відповіді включає активацію прозапальних механізмів. Значною мірою це залежить від адгезивної здатності лейкоцитів, ендотеліоцитів. Існує субсімейство специфічних толлподібних рецепторів, які знаходяться на плазматичній мембрані і входять до одного сімейства разом з рецепторами IL-1 та IL-8. Частина цих рецепторів реагує на пошкодження тканин і активує систему протеїнкіназ, особливо стрес-активуючих. Вони фосфорують і активують білкові транскрипційні фактори запалення, зокрема активаційний білок і передають сигнал до генів запалення, експресія останніх визначає широке коло білків, які приймають у цьому участь [86, 136].

Серед факторів запалення, в тому ж числі при інфаркті міокарда, велике значення мають так звані реактанти гострої фази. Ці речовини з'являються через 4-6 годин після пошкодження тканини, серед них – С-реактивний білок, IL-1, альфа-1-глікопротеїд, Т-кініноген, апоферритин, пептидоглікани, що синтезуються макрофагами, гепатоцитами та іншими клітинами. Особливо важливими є цитокіни, які залучають і контролюють майже всі регуляторні і ефекторні речовини при запаленні, зокрема трансформуючий фактор росту- β , колонієстимулюючий фактор макрофагів, туморнекротизуючий фактор- α , IL-1 та -6 [143, 173, 213]. Найбільшу групу цитокінів, яка включає 26 видів інтерлейкіну, 8 видів інтерферону, гематопоетини і інші речовини, називають гематопоетиною. Їхня особливість полягає в тому, що вони як і глюкокортикоїди не можуть накопичуватись, але швидко синтезуються при необхідності [86]. Туморнекротизуючий фактор- α і IL-1 синтезуються в основному макрофагами, активують клітини крові (нейтрофіли, моноцити,

еозинофіли, базофіли, тромбоцити), клітини сполучної тканини і ендотелій. IL-6 стимулює в гепатоцитах синтез білків гострої фази і інгібує апоптоз. Інтерферон- γ активує макрофаги і натуральні кілери. Всі ці клітини легко і швидко включаються в запальний процес, секретуючи велику кількість медіаторів запалення. Молекули клітинної адгезії із суперсімейства імуноглобулінів, селектини, інтегрини, адресини спричиняють спочатку прилипання клітин крові до ендотелію, а потім під дією хемокінів забезпечують їхнє проникнення через судинну стінку і міграцію у вогнище запалення [196, 197]. Протеолітичні каскади запускають згортання крові, фібриноліз, активацію комплементу, судинні реакції, утворення кінінів, дегрануляцію лейкоцитів (в цьому приймає участь туморнекротизуючий фактор- α , гістамін), а протеази дегранульованих лейкоцитів спричиняють запальні та імунні каскади. На клітинному рівні активуються процеси ліпопероксидації, які спричиняють альтерацію клітин. [85]. Фагоцитуючі макрофаги і нейтрофіли виділяють лізосомальні протеази, які відіграють суттєву роль в пошкодженні, а лейкоцитарний катіонний білок може зв'язувати С-реактивний білок і активувати комплемент [190].

Перераховані вище процеси контролюються білками інгібіторами гострої фази такими, як СІ-інгібітор, фактори І и Н (інгібують каскад активації комплементу), альфа-1-антитрипсин, альфа-1-антихимотрипсин, гаптоглобін (інгібують продукти активованих фагоцитів). Переважне виведення продуктів пошкодження здійснюється церулоплазміном, гаптоглобіном, сироватковим амілоїдом-А. Відомо, що церулоплазмін зв'язує супероксидні радикали, які утворюються при фагоцитозі та аутоокисненні ліпідів зруйнованих клітинних мембран [85].

Про суттєву роль запалення у розвитку серцево-судинної патології свідчить статистика ускладнень у хворих на цукровий діабет [177]. Зокрема, частота виникнення інфаркту міокарда у таких пацієнтів у 2–3 рази вища, ніж в осіб без діабету, розміри ураження міокарда більші, частіше виникають ускладнення (серцева недостатність, кардіогенний шок), після перенесеного

інфаркту міокарда протягом наступних 5 років помирає 40–50% хворих із цукровим діабетом, що у 2 рази більше, ніж у загальній популяції. Все це спричинене прискореним розвитком атеросклерозу, в патогенезі якого важлива роль відводиться імунному запаленню та його медіаторам цитокінам [96]. В механізмах розвитку серцево-судинних захворювань найбільше значення відіграють ІЛ-1, -6, -8, -12, -17, фактор некрозу пухлин- α , що мають прозапальну дію [254], та ІЛ-4, -9, -10, -11 із протизапальними властивостями [32]. Доведено, що утворення білків гострої фази і особливо цитокінів суттєво підвищується при розвитку гострого коронарного синдрому [127]. З'явилися дані, що інсулінорезистентність як основна патогенетична складова цукрового діабету 2-го типу асоціюється з дисбалансом деяких цитокінів (підвищенням ІЛ-6, ФНП- α та зниженням ІЛ-4, -10) і хронічне запалення є частиною синдрому інсулінорезистентності у таких пацієнтів [156].

Слід згадати про роль запалення в прогресуванні судинних порушень, які лежать в основі гострих чи хронічних розладів кровообігу в міокарді. За сучасними поглядами патологічне ремоделювання коронарних артерій є процесом, для якого властиві ознаки хронічного запалення з імунним компонентом та вивільненням цитокінів. Реакція ендотелію на пошкодження з наступним розвитком його дисфункції є пусковим механізмом ремоделювання судинної стінки за типом артеріосклерозу. Взаємозв'язок дисфункції ендотелію та запалення пояснюють спільними пусковими факторами, комплексом клітинно-гуморальних чинників, які опосередковують їх патогенез. Серед них – фактор некрозу пухлин- α , прозапальні й протизапальні інтерлейкіни, молекули адгезії, С-реактивний протеїн, сироватковий амілоїд А, імунні комплекси, реактивні форми кисню [242, 250, 254].

Надмірна активність цитокінів при гіперергічному перебігу запалення, спричиняє перетворення локального варіанту в генералізований з розвитком поліорганної недостатності. Небезпека для організму надлишкової активності

цитокінів в більшості випадків врівноважується механізмами контррегуляції, які передбачають участь стресорних гормонів, зокрема катехоламінів та глюкокортикоїдів. Вони інгібують продукцію прозапальних цитокінів (IL-12, TNF- α , інтерферон- γ) і стимулюють утворення протизапальних (IL-4, -10, TFR- β). Доведено, що саме при дефіциті трансформуючого фактора росту- β розвивається генералізоване запалення, а процес ангиогенезу вважається критичним компонентом та індуктором хронічного запалення [73, 122].

Запалення і загоєння ушкоджених тканин – два взаємопов'язані процеси. На думку більшості дослідників репаративну регенерацію слід розглядати не в якості завершального етапу, а таким, що включається в ході патологічного процесу негайно, практично одночасно з дистрофічними і некротичними змінами [119, 120]. Встановлено, що регенерація – це процес, який відбувається за активної участі лімфоцитів [236]. Серед цитокінів важлива роль відводиться трансформуючому фактору росту- β , який через рецепторні протеїнкінази стимулює проліферацію фібробластів і їх активність, синтез міжклітинного матриксу, загоєння зони ушкодження. Епітелізацію зони запалення забезпечує епідермальний фактор росту- α . Проте при глибоких некрозах, великих розмірах ушкоджень, гіпоергічному перебігу запальної реакції епітелізація може бути недостатньою. Трансформуючий фактор росту- β , а також інші фактори росту можуть провокувати фіброз, який, до речі, інгібується інтерфероном- α і простагландином E_2 . При порушенні регуляції, неможливості елімінації антигену запалення може переходити в хронічну форму, при якій збільшується об'єм стромального компонента, порушується геометрія серця. Важлива роль у цьому відводиться катехоламінам, ангіотензину II, ендотеліну та альдостерону [107].

Здатність усіх регуляторних систем підтримувати гомеостаз є головною умовою, що визначає стійкість організму до дії надзвичайних факторів. Велика увага на даному етапі розвитку кардіології відводиться ролі імунної системи, яка значною мірою визначає характер перебігу захворювань серця різного генезу, зокрема інфаркту міокарда, впливаючи в цілому на процес

одужання і ефективність терапії [23, 41, 95, 96, 167, 171]. Відомо, що активація імунних механізмів відбувається у відповідь на потрапляння в кров антигену і проходить у три етапи. На першому етапі (перші години) відбувається індукція альтернативного шляху активації прозапальних факторів, особливо C3, C5a компонентів комплементу, які активують поліморфноядерні лейкоцити і макрофаги. Активація комплементу індукує хемотаксис фагоцитів, підсилює поглинальну і бактерицидну здатність фагоцитуючих клітин, їх лізосомальну активність, утворення цитокінів, що сприяє збільшенню проникності судин. Активність білків системи комплементу, які є головними посередниками і ефекторами імунного і неімунного запалення, суттєво віддзеркалює динаміку патологічного процесу [74, 145, 172, 173]. На другому етапі важливу роль відіграють макрофаги. Вони ініціюють синтез великої кількості біологічно активних речовин, які мають прозапальну дію як на місці первинної локалізації антигену, так і на рівні всього організму. До таких речовин відносяться продукти метаболізму арахідонової кислоти (простагландини, простацикліни, лейкотрієни, тромбоксани), фактор некрозу пухлин, катіонні білки, IL-1, -6, -8. Останні, потрапляючи в периферійні лімфовузли та селезінку, активують імунні клітини і запускають каскадну реакцію, внаслідок чого концентрація прозапальних медіаторів у крові різко зростає [161]. Цитокіни, потрапляючи в печінку, активують клітини Купфера і синтез білків гострої фази. Активовані до цього часу антитілоутворювальні клітини регіонарних лімфатичних вузлів і, особливо селезінки, формують специфічні антитіла. Вони утворюють комплексні сполуки з антигенами та потрапляють у кровообіг у вигляді циркулюючих імунних комплексів [7]. Цей процес відбувається паралельно з активацією білків системи комплементу. Є дані про те, що у гострій фазі некротичного пошкодження міокарда розміри зони некрозу тісно корелюють із збільшенням комплементарної активності сироватки та концентрації циркулюючих імунних комплексів [97].

Слід зазначити, що циркулюючі імунні комплекси можуть бути патогенними, що значною мірою залежить від їх розмірів та маси. Високомолекулярні імунні комплекси елімінуються швидко і є порівняно малопатогенними; низькомолекулярні погано елімінуються, можуть відкладатися субендотеліально і не здатні активувати систему комплементу; середньомолекулярні мають високу комплементзв'язуючу активність і є найбільш патогенними. Нагромадження циркулюючих імунних комплексів часто спричиняє пошкодження різних тканин через недостатню активність систем елімінації, до яких належать фагоцити [26, 29].

Суттєве зростання в крові вмісту циркулюючих імунних комплексів при патології серця більшість дослідників пов'язує з глибиною пошкодженого міокарда, прогресуванням захворювання, появою ускладнень. Крім того, виявлена чітка залежність між вмістом циркулюючих імунних комплексів та терміном розвитку некротичного процесу в серці [24, 41, 94, 126, 188, 215, 251]. Цікавим є той факт, що структура циркулюючих імунних комплексів відображає не тільки особливості імунної відповіді та ступінь ушкодження клітинних мембран, але й свідчить про дисбаланс активності клітинної та гуморальної ланок імунітету, що є важливим не тільки для діагностики, але й прогнозу стану хворих [124].

Пошкодження кардіоміоцитів при міокардіодистрофіях призводить до того, що органели загинувших клітин, які набувають властивості антигенів, спричиняють імунну реакцію з утворенням комплексів антиген-антитіло і, як наслідок, алергічне пошкодження міокарда за механізмом алергії негайного типу. Одночасно з цим патогенний вплив на серце здійснюють і сенсibiliзовані лімфоцити, провокуючи розвиток клітинної гіперергії [161]. Серед факторів, що сприяють активації імунної системи, слід виділити значні зміни метаболізму в кардіоміоцитах та їх руйнація, резорбцію продуктів розпаду білкових речовин із зони некрозу. Це підтверджується появою в ділянці некрозу макрофагів, лімфоцитів, плазмоцидів [46, 89, 123, 169].

Імунна система, яка зазвичай при фізіологічних адаптивних формах стресу виконує захисну та компенсаторно-відновлювальну функцію [131, 207, 258], при тривалому і глибокому стресі виступає ланкою патогенезу і виявляє пошкоджувальну дію [77, 211, 235, 244]. Поділ стресу на фізіологічний і патологічний (стрес і дистрес) значною мірою є умовним, адже зміни в імунній системі, як і в усіх системах життєзабезпечення, за дії надзвичайних подразнень є такими, що спрямовані на збереження цілісності організму, підтримання його гомеостазу, в тому числі за участі імунокомпетентних клітин [172, 184]. Катехоламіни беруть участь у початкових стадіях імунної відповіді, кінцевий ефект якої залежить від рівня в момент сприйняття антигенної інформації [225]. Це реалізується завдяки наявності щільної симпатичної іннервації первинних і вторинних лімфоїдних органів і наявності адренергічних рецепторів на імунокомпетентних клітинах [209, 231]. Внаслідок дії катехоламінів змінюється диференціація і проліферація лімфоцитів, їх реакція на імунізацію, продукція лімфокінів, міграція клітин, функція специфічних рецепторів, підвищується рівень цАМФ в імунокомпетентних клітинах [238].

Активаційний, аутоімунний і імунодефіцитний – основні синдроми, які можуть супроводжувати серцево-судинні захворювання [146]. При пошкодженні міокарда зміни функції імунної системи можуть проявлятися послабленням або активацією імунокомпетентних клітин. Все це є наслідком антигенного навантаження при наявності супутніх захворювань, що тягне за собою дисбаланс, дисфункцію, імунодефіцит або/та гіперпродукцію імунних компонентів, аутоалергію [95]. Дія на організм значних та багаторазових стресів може спричиняти зміни в окремих ланках імунної відповіді, пов'язаних з тією чи іншою популяцією імунокомпетентних клітин. Встановлено, що порушення кооперації імуноцитів, пригнічення однієї з ланок імунної системи може призвести на певний час до зміни активності іншої [27].

Стан гуморальної та клітинної ланок імунної відповіді при розвитку некротичного процесу в міокарді вивчається як в експерименті, так і в умовах клініки. Проте, звертає на себе увагу той факт, що найчастіше об'єктом наукових спостережень є ішемічне пошкодження серця, а кількість досліджень, які висвітлюють особливості імунної відповіді на розвиток дистрофічних змін у міокарді в умовах зміненої реактивності є незначною.

При інфаркті міокарда формування та розширення зони некрозу стимулює запальну реакцію, яка доволі часто має автоімунне підґрунтя. Це значно ускладнює клінічний перебіг основної патології. У випадку гострої коронарної недостатності і кардіонекрозу активуються специфічні та неспецифічні компоненти імунної відповіді і за динамікою вмісту імуноглобулінів, Т- і В-лімфоцитів, змін фагоцитарної і адгезивної активності фагоцитів можна визначати характер клінічної картини та результати лікування некротичного процесу в серці [185]. В-лімфоцити забезпечують синтез імуноглобулінів, головна функція яких полягає у зв'язуванні антигенів, активації системи комплементу та фіксації його окремих компонентів [145]. Утворення імунного комплексу є процесом, який забезпечує елімінацію антигенів (компонентів пошкоджених тканин) та підтримку гомеостазу. Встановлено, що при розвитку некротичного процесу в міокарді спостерігаються зміни концентрації всіх класів імуноглобулінів (G, M та A). Проте, опубліковані дані не завжди збігаються в оцінці напрямку змін. Більшість авторів вказують на достовірне зростання в гострому та підгострому періоді інфаркту міокарда вмісту всіх класів імуноглобулінів [41, 82, 126, 188, 251], а за дії стресу – лише Ig A та Ig G [131].

Присутність чи домінування імунного компоненту в пошкодженні серця має морфологічні маркери. Встановлено, що обов'язковим еквівалентом імунних механізмів є деструктивні зміни кардіоміоцитів типу контрактур і скибчастого розпаду, судинні порушення у вигляді підвищення судинної проникності з розвитком значного стромального і периваскулярного набряку, повнокрів'я, стазу, мікротромбозу на тлі стромальної лімфоїдної інфільтрації

[46]. Небезпека надмірної активності імунної системи у розрішенні некротичних змін в міокарді полягає в тому, що суттєво порушується структурне відновлення міокарда, а у віддалені терміни часто виникає фіброз та дилатаційна кардіоміопатія [194].

* * *

Проведений аналіз даних літератури показав, що дослідження особливостей пошкодження серця катехоламінами залишаються актуальними. Це зумовлене не тільки домінуванням стресу в житті сучасної людини, збільшенням числа хворих, які страждають від гормонального дисбалансу, але й пошуками нових методів розв'язання проблеми, пов'язаної з різкою зміною реактивності, збільшенням частоти ускладненого перебігу некротичних процесів у міокарді. Відкриття все нових патогенетичних мішеней впливу катехоламінів не дозволяє в багатьох випадках однозначно коментувати механізми кардіотоксичної дії адреналіну через часте використання в експерименті синтетичних аналогів, що виключає ефекти природного перетворення адреналіну. Попередні дослідження особливостей метаболізму, функції та структури міокарда при пошкодженні його адреналіном переважно проводилися без урахування типу запальної реакції, яка виникає у відповідь на деструкцію кардіоміоцитів. Неповними і часто суперечливими є дані щодо ролі специфічних та неспецифічних механізмів, які приймають участь у розрішенні дистрофічних змін в серці, зокрема не достатньо вивченими на сьогоднішній день є стан імунних реакцій, роль фагоцитів у розвитку адренергічного пошкодження міокарда. Немає комплексних досліджень, які висвітлюють залежність ступеня пошкодження серця адреналіном від типу запальної реакції, що дало б змогу розширити рамки розуміння механізмів пошкодження серця катехоламінами та його наслідків за для пошуку адекватних методів та засобів лікування і профілактики.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Методика формування експериментальних груп тварин та моделей

Для з'ясування особливостей розвитку адреналінової міокардіопатії залежно від типу запальної реакції дослідження проведені на 144 статевозрілих (віком 6-8 місяців) нелінійних самцях білих щурів масою 0,17-0,23 кг, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Для проведення досліджень тварин поділили на групи (табл. 2.1).

Адреналінову міокардіопатію (АМП) моделювали шляхом одномоментного внутрішньочеревного уведення 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату ("Дарниця", Україна) в дозі 0,5 мг/кг [110].

Гіпоергічний тип запальної реакції (слабка реакція організму на флогогенний фактор) моделювали шляхом внутрішньом'язового уведення алкілюючого цитостатика циклофосфану за 3 дні до моделювання адреналінової міокардіопатії і щоденно протягом 7 днів з розрахунку 10 мг/кг [107]. Гіперергічний тип запальної реакції (надмірна реакція організму на флогогенний фактор) моделювали шляхом внутрішньом'язового уведення імуностимулятора полісахаридної природи пірогеналу за 1 день до моделювання адреналінової міокардіопатії і протягом 7 днів щоденно з розрахунку на одну тварину 5-10 мінімальних пірогенних доз (МПД) на фізіологічному розчині [107]. Моделлю нормергічного типу перебігу запальної реакції (реакція організму на флогогенний фактор, яка спостерігається найчастіше) слугували тварини, яким вводили лише кардіотоксичну дозу адреналіну.

Таблиця 2.1

Зведені дані про виконані експериментальні дослідження та розподіл тварин по групах

№ розділу, в якому подані результати	Назва серії	Кількість тварин					
		інтактні			експериментальні		
		тварини (контроль)			моделі		
		для Норм	для Гіпо	для Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер
3, 6	1 серія Визначення показників перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, активності трансаміназ, електронномікроскопічні дослідження	6	6	6	18	18	18
4, 5, 6	2 серія Визначення показників гуморального імунітету, активності фагоцитозу, ендогенної інтоксикації, морфометричні та гістологічні дослідження	6	6	6	18	18	18
Всього:		144 тварини					

Було проведено дві серії дослідів. У щурів першої серії забирали кров для визначення показників гуморального імунітету, активності фагоцитозу та стану ендогенної інтоксикації, серця – для морфометричного та гістологічного досліджень. У другій серії дослідів у тварин забирали кров для визначення загальної кількості лейкоцитів, відносного вмісту нейтрофільних лейкоцитів та лімфоцитів, активності перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної систем, активності трансаміназ та електронно-мікроскопічного дослідження.

Евтаназію в умовах тіопентал-натрієвого знеболення здійснювали через 1 годину (період появи початкових змін в міокарді), 24 години (період розвитку максимальних порушень) та 7 діб (період зменшення ушкоджень, нормалізації змін в міокарді) після ін'єкції адреналіну [62, 110, 119]. Матеріалами дослідження були плазма і сироватка крові, цільна кров та серце щурів.

Експерименти на тваринах здійснювали у відповідності до Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і наукових цілей (Страсбург, 1986).

2.2. Визначення активності маркерних ферментів цитолізу

Активність маркерних ферментів цитолізу аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ) проводили колориметричним методом, рекомендованим експертами Міжнародної спілки клінічної хімії (IFCC). Визначення активності АсАТ ґрунтується на тому, що 2-кетоглутарат з L-аспартатом під дією АсАТ утворюють комплекс L-глутамату з оксалоацетатом, який в свою чергу з NADH та H^+ під дією малатдегідрогенази утворюють L-малат і NAD^+ . За інтенсивністю забарвлення, яку визначали при довжині хвилі 365 нм, робили висновок про активність ферменту. Для проведення дослідження використовували набір реактивів фірми Human GmbH. Активність ферменту виражали в од./л.

Визначення активності АЛАТ ґрунтується на тому, що комплекс 2-кетоглутарат з L-аланіном під впливом АЛАТ утворює комплекс L-глутамату з піруватом, який в свою чергу з NADH та H^+ під дією лактатдегідрогенази утворює L-лактат і NAD^+ . За інтенсивністю забарвлення при довжині хвилі 365 нм робили висновок про активність ферменту. Для проведення дослідження використовували набір реактивів фірми Human GmbH. Активність ферменту виражали в од./л.

2.3. Вивчення активності перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи

Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) є одним із провідних механізмів пошкодження міокарда адреналіном. Його оцінка проводиться одночасно з аналізом стану антиоксидантного захисту, що дозволяє робити висновок про інтенсивність руйнування ліпідного шару мембран.

Активність ПОЛ оцінювали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) та малонового диальдегіду (МДА), активність антиоксидантної системи (АОС) – за активністю супероксиддисмутази (СОД) та вмістом церулоплазміну (ЦП) в плазмі крові.

Вміст ДК визначали методом спектрофотометрії, принцип якого полягає в здатності кон'югованих дієнових структур гідропероксидів ліпідів до інтенсивного УФ-поглинання при довжині хвиль 233 нм [162]. До 0,2 мл плазми крові додавали 4 мл гептано-ізопропанолової суміші (співвідношення 1:1), суміш струшували 15 хвилин при $+20^{\circ}C$, після чого додавали 1 мл соляної кислоти (рН 2,0), 2 мл гептану і інтенсивно струшували. Наступний етап передбачав 30 хвилинне відстоювання та розшарування суміші при $+20^{\circ}C$ для відділення гептанової фази, яку відбирали в окрему пробірку для вимірювання оптичної густини на спектрофотометрі (СФ-46) при довжині хвилі 233 нм. Концентрацію ДК обраховували за формулою: $K = D_{233} \cdot V_E / V_n$ (K

– концентрація, D – оптична густина, V_E – об'єм гептанового екстракту, V_p – об'єм плазми) і виражали в ум. од./мл.

Визначення концентрації малонового діальдегіду (МДА) ґрунтується на здатності метаболіту при взаємодії з тіобарбітуровою кислотою в кислому середовищі утворювати забарвлений триметиновий комплекс з максимумом поглинання при довжині хвилі 535 нм [111]. Концентрацію МДА визначали в крові. Оптичну густину отриманої надосадової рідини вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 535 нм, контролем була дистильована вода. Визначення концентрації метаболіту, яку виражали в мкмоль/л, проводили за формулою $K = E_{пр} \cdot 85,67 \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$ ($E_{пр}$ – екстинція проби), враховуючи коефіцієнт молярної екстинкції для МДА, який дорівнює $1,56 \times 10^5 \text{ моль} \times \text{см}^{-1}$.

Для визначення активності супероксиддисмутази (СОД) використовували метод [148], що ґрунтується на здатності ферменту конкурувати з нітротетразолієм синім за супероксидні аніони, які утворюються внаслідок аеробної взаємодії відновленої форми нікотинамідаденіннуклеотиду та феназинметасульфату. В результаті реакції нітротетразолію синій відновлюється з утворенням гідразин-тетразолію. В присутності ферменту відсоток відновлення нітротетразолію синього зменшується. Досліджували 1 мл плазми крові. Кількість ферменту, що спричиняла інгібування відновлення нітротетразолію синього на 50 %, приймали за 1 умовну одиницю (ум. од.) активності.

Концентрацію церулоплазміну (ЦП) визначали за методом [78]. Принцип методу полягає в тому, що окиснення *n*-фенілендіаміну в присутності церулоплазміну призводить до утворення зафарбованих продуктів, пропорційних активності церулоплазміну. Дослідженню піддавали сироватку крові без слідів гемолізу. Оптичну густину проб визначали проти контролю на СФ-46 при 530 нм. Розрахунок проводили за формулою: $K = E \times 87,5$, де K – концентрація ЦП в мг/л плазми, E – екстинція проби.

2.4. Дослідження активності гуморальної ланки імунної системи та системи комплементу

Активність гуморальної ланки імунної системи визначали за вмістом імуноглобулінів класів А, М, G в сироватці крові. Принцип методу полягає у фракціонуванні білків сироватки крові органічними розчинниками і буферними розчинами. Білково-буферні комплекси, які утворюються, змінюють оптичну щільність середовища [180]. Пробірки з пробами фотометрували на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 420 нм проти води. Розрахунок кількості (в г/л) імуноглобулінів проводили за калібрувальною таблицею.

Визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові проводили методом преципітації з 3,5 % розчином поліетиленгліколю (молекулярна маса 6000) [35]. Розчин поліетиленгліколю здатний осаджувати з сироватки агреговані імунні глобуліни і імунні комплекси. Для проведення дослідження готували 7 % розчин поліетиленгліколю на 0,1 М боратному буфері (рН 8,4). 200 мкл досліджуваної сироватки змішували з 5 мл боратного буфера вказаної концентрації, 4 мл цієї суміші доливали до 4 мл 7 % розчину поліетиленгліколю, кінцева концентрація якого становила 3,5 %. Пробірки витримували 18-20 год в холодильнику при $t +4$ °С. Після інкубації суміш центрифугували при 2000 g протягом 10 хв. Надосадову рідину видаляли. Преципітат двічі відмивали 3,5 % розчином поліетиленгліколю і потім розчиняли в 5 мл розчину 0,1 н розчину їдкого натрію. Рівень ЦІК вимірювали на спектрофотометрі при довжині хвилі 280 нм і виражали в одиницях оптичної щільності (ум.од.)

В основі методу визначення активності комплементу лежить гемоліз сенсibiliзованих баранячих еритроцитів у присутності сироватки кролика, імунізованого баранячими еритроцитами (гемолітична сироватка) [76]. Досліджувану сироватку розводили буферним розчином 1:10, розливали в 2 пробірки по 0,1 та 0,25 мл, доводили веронал мєдналовим буфером до

об'єму 1,5 мл. Потім в кожен пробірку додавали 1,5 мл стандартизованої гемолітичної системи. Пробірки струшували і поміщували в термостат на 45 хв. при $t + 37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Після інкубації охолоджували при $t 2-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 18-19 год. Проводили фотометрування надосадової рідини з кожної пробірки проти ізотонічного розчину хлориду натрію і розраховували гемолітичні одиниці комплементу за калібрувальною кривою.

2.5. Визначення кількості та фагоцитарної активності лейкоцитів

Кількість лейкоцитів підраховували в камері Горяєва під мікроскопом після розведення цільної крові (20 мм^3) у 20 разів 3 % розчином оцтової кислоти (0,4 мл), підфарбованою метиленовим синім, при збільшенні (об'єктив $8\times$, окуляр $15\times$) за формулою: $X=(a\times 4000\times v)/b$, де X – кількість лейкоцитів в 1 мм^3 крові; a – кількість лейкоцитів в 100 великих квадратах; b – кількість порохованих малих квадратів (1600); v – ступінь розведення крові. Після виготовлення і зафарбовування мазків крові за Романовським під мікроскопом рахували лейкоцитарну формулу ($200\text{ лейкоцитів}/2$) при збільшенні (об'єктив $8\times$, окуляр $15\times$).

Визначення фагоцитарної активності лейкоцитів базується на здатності поліморфноядерних лейкоцитів та моноцитів периферичної крові адсорбувати на своїй поверхні, поглинати і перетравлювати мікробну тест-культуру. У відалівську пробірку наливали 0,1 мл 2 % цитрату натрію, 0,2 мл досліджуваної цільної крові і 0,1 мл зависі теста-мікроба (добова культура стафілокока штаму 209, розведена до 400 млн. мікробних тіл в 1 мл). Всі компоненти ретельно змішували і пробірку поміщали у термостат при $t +37\text{ }^{\circ}\text{C}$ на 30 хв. Після інкубації її центрифугували протягом 3 хв. при 1000 об./хв. Потім з верхнього шару осаду готували мазки, які фіксували сумішшю Нікіфорова (одинаково рівні частини спирту і ефіру) і фарбували за Романовським-Гімза азур-еозином. Під мікроскопом в імерсійній системі проглядали 100 лейкоцитів і знаходили кількість поглинутих ними мікробів.

Визначали 2 показники: відсоток фагоцитуючих лейкоцитів – кількість лейкоцитів зі ста, що проявили фагоцитарну активність і фагоцитарне число – число мікробів, поглинутих в середньому одним лейкоцитом [180].

2.6. Дослідження стану ендогенної інтоксикації

Про розвиток ендогенної інтоксикації судили за зміною концентрації середньомолекулярних пептидів (СМП) та сорбційної здатності еритроцитів (СЗЕ).

Визначення концентрації СМП проводили згідно з методичними рекомендаціями М.А. Андрейчина і співавт. [103]. З сироватки крові виділяли кислоторозчинну фракцію, яку отримували шляхом додавання до 1,0 мл сироватки 0,5 мл 10 % розчину трихлороцтової кислоти. Центрифугування проводили протягом 30 хв. при 3000 об./хв. Виділену фракцію в об'ємі 0,5 мл розводили дистильованою водою у співвідношенні 1:10 і визначали оптичну густину при довжині хвилі 254 нм та 280 нм проти дистильованої води на спектрофотометрі СФ-46. Результати виражали в одиницях, чисельно рівних показникам екстинкції, помножених на 1000.

Сорбційну здатність еритроцитів визначали згідно з методичними рекомендаціями М.А. Андрейчина і співавт. [103]. В основу методу покладено уявлення про еритроцит як універсальний адсорбент. В пробірку, яка містила 1 мл 3,8 % розчину натрію цитрату, відбирали 4 мл крові, перемішували і відділяли еритроцити шляхом центрифугування протягом 10 хв. при 3000 об./хв. Плазму видаляли, 1 мл еритроцитарної маси переносили в пробірку, яка містила 3 мл розчину метиленового синього (0,025 %), приготовленого на фізіологічному розчині. Перемішували і інкубували протягом 10-12 хв. при кімнатній температурі, потім центрифугували протягом 10 хв. при 3000 об./хв. Надосадову рідину переносили в кювету фотоелектроколориметра. Визначали оптичну густину вихідного розчину і надосадової рідини в одиницях екстинкції колориметричним методом по

відношенню до фізіологічного розчину при довжині хвилі 630 нм. Кількість поглинутого барвника (у відсотках) вираховували за формулою: $A=100-C \times 100/B$, де A - кількість поглинутого барвника, (СЗЕ) %; B – оптична густина вихідного розчину (ум. од. екстинкції); C - оптична густина розчину барвника після інкубації з еритроцитами (ум. од. екстинкції).

2.7. Морфологічні дослідження

2.7.1. Гістологічне дослідження. Серце промивали у фізіологічному розчині. Матеріал фіксували протягом 2-х тижнів в 10 % розчині формаліну з триразовою зміною фіксатора, потім зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації, після чого заливали в парафінові блоки [25]. Поперечні зрізи серця товщиною 5-7 мкм, що проходили через обидва шлуночки на рівні папілярних м'язів, фарбували гематоксилін-еозином, залізним гематоксиліном Гейденгайна з дофарбовуванням пікрофуксином, комбінованим методом колоїдне залізо – PAS-гематоксилін; ставили PAS-реакцію. Дослідження гістологічних мікропрепаратів здійснювали за допомогою світлооптичного мікроскопа МБД-6 і документували.

2.7.2. Електронно-мікроскопічне дослідження. Після забору серця, для аналізу використовували шматочки міокарда лівого шлуночка, які виділяли з поперечних зрізів, зроблених на рівні папілярних м'язів. Відібрані зразки тканин фіксували в 1 % розчині осмієвої кислоти, зневоднювали у розчинах спирту та ацетоні, проводили через пропіленоксид, заливали у епоксидні смоли (епон з аралдитом). Ультратонкі зрізи виготовляли на мікротомі УНТП-7, фарбували уранілацетатом, контрастували цитратом свинцю [168], вивчали за допомогою електронного мікроскопа ВМ-125К і документували.

2.7.3. Морфометричні дослідження. Морфометричні дослідження дозволяють робити висновки про ступінь структурного пошкодження серця на основі кількісного аналізу. У тварин розкривали грудну клітку, вирізали серце разом з великими судинами, що відходять від нього. Серце розкривали за методом Г.Г. Автанділова (2002) [1].

Масометричне дослідження передбачало виділення стінок лівого і правого шлуночків, міжшлуночкової перегородки та передсердь. Кожен з зазначених відділів окремо зважували. Визначали чисту масу серця (ЧМС) – масу серцевого м'яза без великих судин, субепікардіальної клітковини та клапанів, абсолютну масу лівого і правого шлуночків (МЛШ, МПШ) (маса шлуночка з пропорційною його масі частиною міжшлуночкової перегородки) і масу передсердь (МП), шлуночковий індекс – ШІ (відношення МПШ/МЛШ), відсотки мас шлуночків та передсердь (% ЛШ, % ПШ, % ПС).

Визначали планіметричні показники: вимірювали площі ендокардіальної поверхні стінки лівого шлуночка (ПСЛШ), правого шлуночка (ПСПШ), вираховували планіметричний індекс (ПІ – ПСЛШ/ПСПШ).

Встановлювали гістостереометричні показники: ДКМЛШ – діаметр кардіоміоцитів лівого шлуночка; ДЯЛШ – діаметр ядер кардіоміоцитів лівого шлуночка; ЯЦВЛШ – ядерно-цитоплазматичні відношення кардіоміоцитів лівого шлуночка; СКМВЛШ – стромально-кардіоміоцитарне відношення в лівому шлуночку; ВОУКМЛШ – відносний об'єм уражених кардіоміоцитів лівого шлуночка; ДКМПШ – діаметр кардіоміоцитів правого шлуночка; ДЯПШ – діаметр ядер кардіоміоцитів правого шлуночка; ЯЦВПШ – ядерно-цитоплазматичні відношення кардіоміоцитів правого шлуночка; СКМВПШ – стромально-кардіоміоцитарні відношення в правому шлуночку; ВОУКМПШ – відносний об'єм уражених кардіоміоцитів правого шлуночка [1, 2].

Для визначення відносного об'єму уражених кардіоміоцитів в 10

випадково вибраних полях зору мікропрепарату, забарвленого за Гейденгайном (мікроскоп МБД-6, збільшення×400) підраховували кількість некротизованих кардіоміоцитів, що забарвлювалися в чорний колір. Суму некротизованих клітин ділили на 10, визначаючи відсоток некротизованих кардіоміоцитів [2]. При проведенні обрахунків використовували окулярну вимірювальну сітку квадратної форми з десятьма горизонтальними та вертикальними лініями.

2.8. Статистичний аналіз результатів досліджень

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено з використанням стандартного пакету «Microsoft Office Excel 2003» на персональному комп'ютері IBM. Розраховували середні арифметичні величини (M), похибки середніх арифметичних величин (m). Достовірність різниці між величинами визначали за допомогою t -критерію Стьюдента із застосуванням методу варіаційної статистики. Відмінність між середніми арифметичними величинами вважали достовірною при значенні $P \leq 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ МЕМБРАНОРУЙНІВНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОПАТІЇ У ТВАРИН З РІЗНИМ ТИПОМ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ

Серед біохімічних маркерів пошкодження міокарда інформативними залишаються активність ферментів цитолізу АсАТ і АлАТ, а також вміст метаболітів ліпопероксидації. Часова динаміка цих показників дозволяє оцінити інтенсивність мембраноруйнівних процесів, що визначається силою і тривалістю дії пошкоджуючого фактора та реактивністю організму, зокрема, типом запальної реакції, яка в клінічних умовах є обов'язковим компонентом перебігу некротичного процесу в міокарді. В запланованих експериментальних дослідженнях вивчали активність АлАТ і АсАТ, вміст ДК, МДА, ЦП та активність СОД в крові тварин на 1 і 24 год та 7 добу після уведення кардіотоксичної дози адреналіну.

3.1. Активність трансаміназ крові в динаміці розвитку адреналінової міокардіопатії

Результати вивчення активності АсАТ і АлАТ в крові тварин наведені в таблиці 3.1.

Аналіз показників, які реєструвалися на 1 год розвитку АМП, показав, що в крові тварин з нормергічним перебігом запальної реакції активність АсАТ зросла в 2,2 раза, АлАТ – на 45,7 %. У тварин з гіпоергічним типом запальної реакції достовірних змін активності АсАТ не було, а активність АлАТ збільшилася на 51,3 %. У тварин з гіперергічним типом запальної реакції активність АсАТ була більшою за показник інтактних тварин в 2,8 раза, а АлАТ – на 71,1 %.

Таблиця 3.1

Активність АсАТ і АлАТ у сироватці крові тварин з різним типом запальної реакції в різні терміни розвитку адреналінової міокардіопатії (n=6, M±m)

Показники	Інтактні тварини	Час дослідження після уведення адреналіну								
		1 година			24 години			7 діб		
		Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер
АсАТ, од./л	143,0 ±40,5	311,0 ±21,4	148,0 ±69,9	404,0 ±41,4	337,0 ±51,9	197,0 ±3,58	276,0 ±40,6	222,0 ±5,14	288,0 ±18,0	158,0 ±2,95
p	p ₁₋₂ <0,01; p ₁₋₄ <0,002; p ₁₋₅ <0,02; p ₁₋₇ <0,05; p ₁₋₉ <0,01; p ₂₋₃ <0,05; p ₂₋₈ <0,01; p ₃₋₄ <0,02; p ₄₋₁₀ <0,001; p ₅₋₆ <0,05; p ₆₋₉ <0,001; p ₇₋₁₀ <0,02; p ₈₋₉ <0,01; p ₈₋₁₀ <0,001; p ₉₋₁₀ < 0,001									
АлАТ, од./л	86,6 ±4,17	126,0 ±8,50	131,0 ±7,93	148,0 ±11,4	128,0 ±10,3	132,0 ±17,3	162,0 ±21,2	93,9 ±7,70	167,0 ±13,1	134,0 ±10,4
p	p ₁₋₂ <0,002; p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₄ <0,001; p ₁₋₅ <0,01; p ₁₋₆ <0,05; p ₁₋₇ <0,01; p ₁₋₉ <0,001; p ₁₋₁₀ <0,002; p ₅₋₈ <0,05; p ₈₋₉ <0,001; p ₈₋₁₀ <0,02									
Примітка. В цій та наступних таблицях подані достовірні значення p.										

На 24 год розвитку АМП в крові тварин з нормергічним перебігом запальної реакції активність АсАТ переважала вихідний показник в 2,4 раза, АлАТ – на 47,8 %. У тварин з гіпоергічним типом запальної реакції саме на даному етапі розвитку патології достовірно зросла активність обох ферментів. Приріст активності АсАТ становив 38,3 %, а АлАТ – 52,0 %. У тварин з гіперергічним типом запальної реакції активність АсАТ на цій стадії експерименту дещо зменшилася і переважала показник інтактних особин лише на 93,2 %, а активність АлАТ продовжувала збільшуватися і різниця зросла до 86,7 %.

Досліджуючи кров тварин на 7 добу розвитку АМП, встановили, що за нормергічного перебігу запальної реакції активність АсАТ та АлАТ достовірно не відрізнялася від вихідного показника. У тварин зі зміненою реактивністю активність обох ферментів залишалася збільшеною. Так при гіпоергічному перебігу запальної реакції активність АсАТ переважала вихідний показник в 2,0 раза, АлАТ – на 93,0 %, а при гіперергічному – відповідно на 10,9 та 54,6 %.

Враховуючи різну динаміку даних показників, які свідчили про суттєвий вплив типу запальної реакції на розвиток АМП, провели порівняльний аналіз між групами тварин в аналогічні терміни розвитку патологічного процесу. Встановили, що на 1 год АМП активність АсАТ в тварин з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції достовірно не відрізнялася. Разом з тим за гіпер- та нормергічного перебігу запальної реакції активність АсАТ була більшою, ніж за гіпоергічного, відповідно в 2,7 та в 2,1 раза. На 24 год АМП достовірна відмінність за активністю АсАТ була лише між тваринами з гіпо- та нормергічним перебігом запальної реакції. В останніх активність ферменту була на 71,1 % більшою, чому сприяв максимальний приріст показника саме на даному етапі розвитку АМП. На 7 добу експерименту найбільше значення активності АсАТ визначалося в крові тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції, воно переважало аналогічну

величину тварин з нормергічним перебігом запальної реакції на 29,6 %, а в тварин з гіперергічним – на 81,8 %.

Відмінності між тваринами усіх експериментальних груп за активністю АлАТ на 1 та 24 год розвитку АМП встановлено не було. Проте на 7 добу аналізований показник за нормергічного перебігу запальної реакції був меншим, ніж за гіпо- та гіперергічного на 77,9 % та 42,5 % відповідно.

Отримані результати показали, що уведення тваринам адреналіну спричиняє руйнування кардіоміоцитів, про що свідчило збільшення в крові активності маркерних ферментів цитолізу, зокрема АсАТ та АлАТ. Динаміка виявлених змін суттєво залежала від періоду розвитку адреналінової міокардіопатії та типу запальної реакції. На 1 год АМП найбільший приріст активності АсАТ спостерігали в тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції. На 24 год спостереження така закономірність виявлялася в тварин з нормергічним перебігом запальної реакції. Слід зауважити, що на даному етапі розвитку АМП приросту активності АсАТ в крові тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції не було. Лише на 7 добу активність АсАТ зростала в крові тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції, що свідчило про активні мембраноруйнівні процеси в міокарді. На даному етапі розвитку патологічного процесу активність АсАТ у крові тварин з гіпер- та нормергічним перебігом запальної реакції не відрізнялася від показника інтактних тварин. Динаміка активності АлАТ була менш яскравою, що свідчило, враховуючи більш активні зміни величин АсАТ, про пошкодження саме кардіоміоцитів. Найбільший приріст показника активності АлАТ спостерігали на 1 та 24 год в крові тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції, а на 7 добу – в тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції.

3.2. Активність перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи при пошкодженні міокарда адреналіном

Перекисне окиснення ліпідів є процесом, який відповідає за оновлення старіючих чи пошкоджених клітинних мембран, підтримуючи гомеостаз, а при накопиченні антигенів дозволяє лейкоцитам та біологічно активним речовинам реалізувати програму, спрямовану на елімінацію патогенних факторів. Даний процес є також важливим чинником реалізації кардіотоксичного впливу адреналіну на серце, як один із компонентів ліпідної тріади. До факторів, які визначають інтенсивність патогенного впливу катехоламінів на міокард, слід віднести ступінь активації ПОЛ та системи протидії накопиченню вільнорадикальних сполук, тобто системи антиоксидантів. Крім того, негативні наслідки впливу адреналіну на серце залежать від реактивності організму, яка через певної сили запальну реакцію визначатиме наслідки некрозу. Так як інтенсивність накопичення в крові тварин маркерних ферментів цитолізу залежала від стадії розвитку АМП та типу перебігу запальної реакції, можна передбачити, що саме відмінність в ступені активації ПОЛ може бути поясненням встановлених відмінностей.

3.2.1. Активність перекисного окиснення ліпідів

Результати визначення вмісту продуктів ліпопероксидації в крові тварин наведені в таблиці 3.2. Встановлено, що на 1 год розвитку АМП рівень МДА в крові тварин з норм- та гіпоергічним перебігом запальної реакції достовірно не змінився. В тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції показник зріс в 3 рази. Аналогічна закономірність стосувалася динаміки концентрації ДК. Достовірно цей показник збільшувався лише в тварин з гіперергічним перебігом запального процесу, приріст становив 17,4 %.

На 24 год розвитку АМП суттєве збільшення концентрації МДА, що становило 3,3 раза, спостерігали в крові тварин із нормергічним перебігом запальної реакції. За гіпоергічного перебігу запальної реакції концентрація

Таблиця 3.2

Концентрація продуктів ПОЛ (мкмоль/л) у крові щурів з різним типом запальної реакції в різні терміни розвитку адреналінової міокардіопатії (n=6, M±m)

Показники	Інтактні тварини	Час дослідження після уведення адреналіну								
		1 година			24 години			7 діб		
		Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер
№ серії	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
МДА, мкмоль/л	2,15 ±0,31	2,20 ±0,14	2,29 ±0,43	6,44 ±0,43	7,03 ±0,26	2,34 ±0,16	6,62 ±0,48	3,51 ±0,44	7,15 ±0,89	2,65 ±0,27
p	p ₁₋₄ <0,001; p ₁₋₅ <0,001; p ₁₋₇ <0,001; p ₁₋₈ <0,05, p ₁₋₉ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₂₋₅ <0,001; p ₂₋₈ <0,02, p ₃₋₄ <0,001; p ₃₋₉ <0,001; p ₄₋₁₀ <0,001; p ₅₋₆ <0,001; p ₅₋₈ <0,001; p ₆₋₇ <0,001; p ₆₋₉ <0,001; p ₇₋₁₀ <0,001; p ₈₋₉ <0,01; p ₉₋₁₀ <0,001									
ДК, мкмоль/л	4,25 ±0,36	4,45 ±0,49	4,99 ±0,28	11,2 ±1,09	14,0 ±2,07	6,37 ±0,99	11,9 ±2,54	4,44 ±0,36	16,0 ±2,44	6,12 ±0,36
p	p ₁₋₄ <0,001; p ₁₋₅ <0,001; p ₁₋₇ <0,02, p ₁₋₉ <0,001; p ₁₋₁₀ <0,01; p ₂₋₄ <0,001; p ₂₋₅ <0,002; p ₃₋₄ <0,001; p ₃₋₉ <0,002; p ₄₋₁₀ <0,002; p ₅₋₆ <0,01, p ₅₋₈ <0,002; p ₆₋₉ <0,01; p ₇₋₁₀ <0,05; p ₈₋₉ <0,001; p ₈₋₁₀ <0,01; p ₉₋₁₀ <0,002									

даного метаболіту в крові залишалася на рівні показника інтактних тварин, а за гіперергічного – в 3,1 раза більшою, незважаючи на відсутність змін порівняно з попереднім етапом дослідження.

Концентрація ДК у крові тварин з нормергічним перебігом запальної реакції на даному етапі розвитку АМП зросла в 3,3 раза, у тварин з гіперергічним перебігом залишалася без змін і переважала показник інтактних тварин у 2,8 раза. У крові тварин із гіпоергічним перебігом запального процесу величина вмісту ДК демонструвала тенденцію до зростання, хоча достовірно не відрізнялася від показника інтактних особин.

Аналіз показників ПОЛ на 7 добу розвитку АМП показав зменшення явищ пошкодження мембран у тварин із норм- та гіперергічним перебігом запального процесу, та наростання – у тварин із гіпоергічним. Зокрема, у тварин з нормергічним перебігом запального процесу концентрація МДА зменшувалася, проте не досягала вихідного рівня і була більшою за показник інтактних особин на 63,3 %. Аналогічна закономірність спостерігалася у тварин з гіперергічним перебігом запального процесу, вміст МДА залишався більшим за порівнювану величину на 23,3 %. У тварин з гіпоергічним перебігом запального процесу концентрація МДА була найбільшою за всі періоди спостереження; від показника інтактних особин була більшою в 3,4 раза.

Концентрація ДК в крові тварин з нормергічним перебігом запального процесу була на рівні показника інтактних особин, у тварин з гіперергічним перебігом запального процесу залишалася більшою за порівнювану величину на 44,0 %, а за гіпоергічного перебігу запального процесу була більшою за показник інтактних особин в 3,8 раза.

Порівняльний аналіз динаміки та інтенсивності змін показників ПОЛ у тварин різних експериментальних груп в однакові часові проміжки спостереження за розвитком патологічних змін в міокарді показав, що на 1 год АМП концентрація МДА та ДК в крові тварин з гіперергічним перебігом запального процесу достовірно переважала показники тварин інших груп.

Зокрема, концентрація МДА в крові тварин з норм- та гіпоергічним перебігом запального процесу була меншою за порівнювану величину, відповідно, в 2,9 та 2,8 раза, а рівень ДК – в 2,5 та 2,2 раза, відповідно.

На 24 год спостереження в тварин з нормергічним перебігом запального процесу вміст як МДА, так і ДК був аналогічний показнику тварин з гіперергічним перебігом запального процесу. Концентрація МДА в крові тварин з нормергічним перебігом запального процесу була більшою, порівняно з показником тварин з гіпоергічним перебігом запального процесу, в 3 рази, а в тварин з гіперергічним перебігом запального процесу – в 2,8 раза. Концентрація ДК в крові тварин з нормергічним перебігом запального процесу була більшою ніж у тварин з гіпоергічним перебігом запального процесу в 2,2 раза. Достовірної різниці за даним показником між тваринами груп з гіпо- та гіперергічним перебігом запального процесу не було.

На 7 добу розвитку АМП концентрація МДА та ДК за гіпоергічного перебігу запального процесу була найбільшою. Порівнюючи з показником тварин з нормергічним перебігом запального процесу, відмінність була більшою для МДА в 2 рази, для ДК – в 3,6 раза. Аналогічне порівняння з показниками тварин з гіперергічним перебігом запального процесу показало збільшення, відповідно в 2,7 та в 2,6 раза. Слід зауважити, що на даній стадії розвитку АМП концентрація ДК в крові тварин з гіперергічним перебігом запального процесу була достовірно більшою, ніж у тварин з нормергічним перебігом запального процесу на 37,8 %.

Отримані дані показують, що вже на першу годину після уведення кардіотоксичної дози адреналіну в крові тварин з гіперергічним перебігом запального процесу зростає вміст продуктів ПОЛ, що свідчило про інтенсивніше пошкодження міокарда, ніж в особин інших груп. На 24 год розвитку АМП найбільший приріст концентрації даних продуктів спостерігався в тварин з нормергічним перебігом запального процесу, а на 7 добу – в тварин з гіпоергічним перебігом запального процесу. На 7 добу розвитку АМП в крові тварин з нормергічним перебігом запального процесу

нормалізувався лише вміст ДК, а в тварин з гіпер- і гіпоергічним перебігом концентрація обох метаболітів залишалася збільшеною, що свідчило про мембраноруйнівні процеси.

3.2.2. Активність антиоксидантної системи

Враховуючи різну за інтенсивністю та часом розвитку динаміку концентрації метаболітів ПОЛ, важливо оцінити активність системи захисту тканин від їхнього токсичного впливу. З цією метою було вивчено активність СОД та вміст ЦП в крові тварин, результати подані в табл. 3.3.

Проведені дослідження дозволили встановити, що на 1 год розвитку АМП активність СОД в крові тварин з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції достовірно зменшилася, відповідно, в 3,5 та в 3,1 раза. Одночасно з тим, вміст ЦП в крові тварин вищеназваних груп достовірно зріс, зокрема, в тварин з нормергічним перебігом запальної реакції – на 28,0 %, а в тварин з гіперергічним перебігом – на 48,7 %. У тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції достовірних змін активності СОД та вмісту ЦП в цей період не було.

На 24 год спостереження за розвитком АМП побачили, що активність СОД в крові тварин з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції зросла до вихідного рівня, а в тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції зменшилася в 3,1 раза. Динаміка вмісту ЦП була дещо відмінною у відповідних групах. Якщо в тварин з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції показник зменшився до рівня інтактних особин, то в тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції був меншим за нього на 25,7 %.

Таблиця 3.3

Показники антиоксидантної системи в крові щурів з різним типом запальної реакції в різні терміни розвитку адреналінової міокардіопатії (n=6, M±m)

Показники	Інтактні тварини	Час дослідження після уведення адреналіну								
		1 година			24 години			7 діб		
		Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер
№ серії	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
СОД, ум.од./л	0,49 ±0,04	0,14 ±0,01	0,46 ±0,11	0,16 ±0,04	0,44 ±0,07	0,16 ±0,01	0,42 ±0,06	0,47 ±0,01	0,09 ±0,01	0,46 ±0,03
p	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₄ <0,001; p ₁₋₆ <0,001; p ₁₋₉ <0,001; p ₂₋₃ <0,02; p ₂₋₅ <0,002; p ₂₋₈ <0,001; p ₃₋₄ <0,05; p ₃₋₆ <0,05; p ₃₋₉ <0,01; p ₄₋₇ <0,01; p ₄₋₁₀ <0,001; p ₅₋₆ <0,01; p ₆₋₇ <0,002; p ₆₋₉ <0,001; p ₈₋₉ <0,001; p ₉₋₁₀ <0,001									
Церулоплазмін, мг/л	236,0 ±14,1	302,0 ±11,6	247,0 ±19,6	350,0 ±20,3	240,0 ±7,10	187,0 ±12,2	229,0 ±13,2	218,0 ±13,9	167,0 ±14,4	238,0 ±17,9
p	p ₁₋₂ <0,01; p ₁₋₄ <0,001; p ₁₋₆ <0,05; p ₁₋₉ <0,01; p ₂₋₃ <0,05; p ₂₋₅ <0,002; p ₂₋₈ <0,002; p ₃₋₄ <0,01; p ₃₋₆ <0,05; p ₃₋₉ <0,01; p ₄₋₇ <0,001; p ₄₋₁₀ <0,002; p ₅₋₆ <0,01; p ₆₋₇ <0,05; p ₈₋₉ <0,05; p ₉₋₁₀ <0,02									

На 7 добу розвитку АМП активність СОД в крові тварин з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції достовірних змін не зазнала і залишалася на рівні показника інтактних особин. У тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції активність ферменту продовжувала знижуватися і відмінність від показника інтактних особин збільшилася в 5,4 раза, що свідчило про значну депресію даної ланки АОС. Вміст ЦП в крові щурів з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції достовірно не змінювався, залишаючись на рівні показника контролю, яким слугувала кров інтактних тварин. Про депресію АОС у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції свідчило збільшення різниці відносно показника інтактних особин за вмістом ЦП. Його концентрація в крові тварин даної експериментальної групи була меншою за показник інтактних на 40,7 %.

Порівняння показників активності АОС різних груп тварин в однакові часові проміжки розвитку АМП показало, що на всіх етапах спостереження, тобто на 1 год, 24 год і 7 добу активність СОД та вміст ЦП в крові тварин дещо відрізнялися. За гіпоергічного перебігу запальної реакції на 1 год АМП активність СОД в крові була більшою, ніж за норм- та гіперергічного перебігу запальної реакції, відповідно, в 3,3 та в 2,9 раза, на 24 год АМП – меншою за порівнювані величини, відповідно, в 2,8 та в 2,6 раза, а на 7 добу – також меншою в 5,2 та в 5,1 раза.

За вмістом ЦП достовірної різниці між тваринами з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції не було на всіх етапах спостереження за розвитком патологічного процесу. Разом з тим, на 1 год розвитку АМП за гіпоергічного перебігу запальної реакції вміст ЦП був на 22,4 % меншим, ніж за нормергічного. На 24 год АМП за норм- та гіперергічного перебігу запальної реакції вміст ЦП був більший, ніж за гіпоергічного на 29,7 % та 22,1 %, відповідно, а на 7 добу – на 30,3 % та 42,4 %.

Проведений аналіз показав, що уведення кардіотоксичної дози адреналіну спричиняло різну реакцію АОС залежно від типу перебігу

запальної реакції. Так за норм- та гіперергічного перебігу запальної реакції на 1 год розвитку АМП виникали пригнічення активності СОД та наростання вмісту ЦП. На 24 год спостереження в крові тварин вище зазначених експериментальних груп активність СОД та вміст ЦП відновлювалися і дана тенденція зберігалася на 7 добу.

У тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції на 1 год АМП будь-які зміни, що відображали реакцію АОС, були відсутні. На 24 год розвитку некротичного процесу в серці активність СОД та вміст ЦП в крові тварин зменшувалися. Ця негативна тенденція поглиблювалася до 7 доби спостереження і свідчила, враховуючи накопичення продуктів ліпопероксидації на даному етапі розвитку патології, про суттєву недостатність антиоксидантного захисту.

Найбільший приріст вмісту ЦП, як прояв реакції організму на більш інтенсивне накопичення продуктів ПОЛ, виникав у тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції на 1 год АМП, а ознаки депресії системи антиоксидантів, незважаючи на накопичення МДА та ДК, – у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції на 7 добу розвитку АМП.

* * *

У даному розділі представлені результати дослідження впливу кардіотоксичної дози адреналіну на ступінь мембраноруйнівних процесів у серці тварин з норм-, гіпо- та гіперергічним перебігом запальної реакції. В якості критеріїв було взято активність маркерних ферментів цитолізу (АсАТ і АлАТ), ступінь активації процесу ліпопероксидації на основі вивчення концентрації МДА та ДК та стан системи антиоксидантів за активністю СОД і вмістом ЦП в крові тварин.

Узагальнюючи дані, висвітлені в даному розділі, можна зробити наступні висновки:

– уведення тваринам кардіотоксичної дози адреналіну спричиняє збільшення в крові активності АсАТ та АлАТ, вмісту продуктів ПОЛ (МДА

та ДК); інтенсивність змін та динаміка показників залежить від періоду розвитку адреналінової міокардіопатії та типу запальної реакції;

– на 1 год АМП найбільший приріст активності трансаміназ та концентрації метаболітів ліпопероксидації, спостерігається в крові тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції, на 24 год – у тварин з нормергічним, на 7 добу – в тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції;

– захисна реакція АОС у тварин з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції проявляється збільшенням вмісту ЦП на 1 год розвитку АМП; інтенсивніші зміни активності АОС на даному етапі розвитку некротичного процесу в серці тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції свідчать про важчі деструктивні процеси, які спричиняє адреналін в дозі 0,5 мг/кг;

– підвищення активності АсАТ і АлАТ, вмісту метаболітів ПОЛ на 7 добу в крові тварин зі зміненим перебігом запального процесу свідчить про пролонгацію процесу руйнування клітин міокарда, внаслідок недостатньої потужності системи антиоксидантів.

Результати досліджень, наведені в даному розділі, опубліковані в роботах:

1. Бойків А. Б. Активність трансаміназ у сироватці крові піддослідних груп тварин з адреналіновою міокардіопатією при різних типах запальної реакції / А. Б. Бойків, І. Р. Мисула // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 38-41.
2. Мисула І. Р. Зміни активності АлАТ і АсАТ в крові щурів з адреналіновою міокардіопатією при різних типах запальної реакції / І. Р. Мисула, А. Б. Бойків // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : підсумкова наук.-практ. конф., 8 черв. 2007 : матеріали конф. – Тернопіль, 2007. – С. 144-145.

3. Бойків А. Б. Стан перекисного окиснення ліпідів та активність антиокиснювальної системи у крові щурів з різним типом запальної реакції після введення кардіотоксичної дози адреналіну / А. Б. Бойків // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 3. – С. 74-77.
4. Бойків А. ПОЛ та АОС у крові щурів з різним типом запальної реакції після введення кардіотоксичної дози адреналіну / А. Бойків, О. Авдєєв, Л. Кіналь // XI ювілейний міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, присвячений 50-річчю заснування ТДМУ, 10-12 трав. 2007 : збірник матеріалів конгресу. – Тернопіль, 2007. – С. 209.

РОЗДІЛ 4

КІЛЬКІСНІ ЗМІНИ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ЛЕЙКОЦИТІВ, СТАН ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОПАТІЇ ЗА РІЗНИХ ТИПІВ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ

Відомо, що пошкодження кардіоміоцитів, зокрема їх некроз, спричиняє активацію прозапальних факторів для резорбції некротизованих клітин, відмежовування за участі лейкоцитів зони ушкодження, зв'язування та видалення надлишкової кількості тканинних протеаз, елімінації антигенних компонентів зруйнованої тканини, створення умов для репарації. Всі ці процеси характеризують запалення, біологічна доцільність якого визначена еволюцією та наявністю в організмі генетичної програми для його реалізації.

Серед факторів, які визначатимуть успішність та доцільність запальної відповіді є лейкоцити. Вони в комплексі складних клітинно-гуморальних взаємовідносин є безпосередніми учасниками гострої фази запалення та донаторами біологічно-активних речовин.

Враховуючи, що лейкоцити належать до клітин зі значним прооксидантним і протеолітичним потенціалом, було поставлене і вирішене наступне завдання, яке полягало у дослідженні динаміки кількості лейкоцитів та їхньої активності, зокрема фагоцитарної.

4.1. Динаміка кількості лейкоцитів при розвитку адреналінової міокардіопатії залежно від типу запальної реакції

Через 1 годину після введення кардіотоксичної дози адреналіну в крові тварин з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції загальна кількість лейкоцитів зростає (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Кількість лейкоцитів в крові тварин з різним типом запальної реакції у різні терміни розвитку адреналінової міокардіопатії (n=6, M±m)

Показники	Інтактні тварини	Час дослідження після уведення адреналіну								
		1 година			24 години			7 діб		
		Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер
№ серії	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Кількість лейкоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	29,8 $\pm 1,20$	36,2 $\pm 1,80$	31,0 $\pm 1,00$	39,6 $\pm 1,30$	42,4 $\pm 1,40$	32,2 $\pm 1,50$	39,2 $\pm 0,70$	31,5 $\pm 1,50$	34,5 $\pm 0,50$	35,3 $\pm 2,10$
p	$p_{1-2} < 0,02$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{1-5} < 0,001$; $p_{1-7} < 0,001$; $p_{1-9} < 0,01$; $p_{1-10} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{3-4} < 0,001$; $p_{3-9} < 0,02$; $p_{2-5} < 0,05$; $p_{5-6} < 0,001$; $p_{5-8} < 0,001$; $p_{6-7} < 0,002$									

Приріст показника у тварин з нормергічним перебігом запальної реакції становив 21,5 %, а в тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції – 32,9 %. На даному етапі спостереження за розвитком АМП у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції достовірних змін загальної кількості лейкоцитів не було.

На 24 год розвитку АМП аналізований показник у тварин з гіпо- та гіперергічним перебігом запальної реакції достовірних змін не зазнав. Разом із тим в останніх явища лейкоцитозу зберігалися, кількість лейкоцитів була більшою за вихідний рівень на 31,5 %. У тварин із нормергічним перебігом запальної реакції кількість лейкоцитів продовжувала збільшуватися, відмінність від показника інтактних тварин збільшилася до 42,3 %.

На 7 добу спостереження за розвитком АМП в крові тварин з нормергічним перебігом запальної реакції кількість лейкоцитів нормалізувалася, про що свідчила відсутність достовірної відмінності відносно інтактних тварин. У тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції, незважаючи на деяке зменшення абсолютного значення даного показника, кількість лейкоцитів була більшою, ніж в інтактних тварин, на 18,5 %. На даному етапі експерименту спостерігали достовірне зростання кількості лейкоцитів в крові тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції на 15,8 %.

Аналіз динаміки розвитку лейкоцитозу, який виникав у відповідь на пошкодження міокарда адреналіном, показав, що збільшення кількості лейкоцитів в крові тварин з нормергічним перебігом запальної реакції спостерігали на 1 та 24 год експерименту з максимумом приросту показника на 24 год та нормалізацією на 7 добу. У тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції кількість лейкоцитів максимально зросла вже на 1 год АМП. Незважаючи на поступове зменшення ступеня лейкоцитозу на наступних стадіях розвитку АМП, все ж таки нормалізації показника до 7 доби не відбулося. За гіпоергічного перебігу запальної реакції кількість

лейкоцитів наростала повільно і менш інтенсивно. Максимум приросту припадав лише на 7 добу.

Кількісне порівняння цього показника на однакових часових проміжках у тварин різних експериментальних груп засвідчило, що на 1 год АМП лейкоцитоз був найбільш вираженим у тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції. У порівнянні з показниками тварин з норм- та гіпоергічним перебігом запальної реакції кількість лейкоцитів у них була достовірно більшою, відповідно, на 9,4 % та 27,7 %. Крім того, за гіпоергічного перебігу запальної реакції кількість лейкоцитів була на 16,8 % меншою, ніж за нормергічного.

На 24 год розвитку АМП, на відміну від попереднього періоду спостереження, різниця між тваринами з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції за загальною кількістю лейкоцитів у периферійній крові була відсутньою. Достовірно меншою в цей час залишалася кількість лейкоцитів в крові тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції, порівняно з показниками тварин з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції. Різниця становила 31,7 % та 21,7 %, відповідно. Аналіз показників на 7 добу розвитку АМП достовірної відмінності за даним показником між тваринами усіх експериментальних груп не виявив.

Отримавши різні за спрямованістю та інтенсивністю зміни загальної кількості лейкоцитів у тварин на всіх етапах розвитку АМП з різним перебігом запальної реакції, цікаво було встановити, за рахунок якого виду лейкоцитів відбувалися встановлені зміни, враховуючи, що головна роль у фазі гострої запальної відповіді відводиться гранулоцитам, а відповідальними за імунний компонент запалення є лімфоцити. З цією метою було проведено підрахунок лейкоцитарної формули, зокрема визначено відсоток нейтрофільних лейкоцитів (сегментоядерних, паличкоядерних) та лімфоцитів. Цифрові дані цього блоку досліджень подані в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Відносна кількість лімфоцитів і нейтрофільних лейкоцитів в крові тварин з різним типом запальної реакції у різні терміни розвитку адреналінової міокардіопатії (n=6, M±m)

Показники	Інтактні тварини	Час дослідження після уведення адреналіну								
		1 година			24 години			7 діб		
		Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер
№ серії	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
% сегменто ядерних нейтрофілів	43,5 ±2,60	27,2 ±3,80	66,6 ±1,40	66,5 ±2,50	25,4 ±4,30	23,0 ±3,60	39,5 ±6,30	20,8 ±4,90	29,4 ±5,70	22,0 ±7,00
p	p ₁₋₂ <0,01; p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₄ <0,001; p ₁₋₅ <0,01; p ₁₋₆ <0,001; p ₁₋₈ <0,01; p ₁₋₉ <0,05; p ₁₋₁₀ <0,02; p ₂₋₃ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₆ <0,001; p ₃₋₉ <0,001; p ₄₋₇ <0,01; p ₄₋₁₀ <0,001; p ₆₋₇ <0,05									
% паличко ядерних нейтрофілів	0,50 ±0,29	1,00 ±0,32	1,50 ±0,50	4,60 ±0,40	1,00 ±0,01	0,75 ±0,25	1,17 ±0,17	0,50 ±0,50	0,80 ±0,37	0,50 ±0,01
p	p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,001; p ₄₋₇ <0,001; p ₄₋₁₀ <0,001; p ₇₋₁₀ <0,01									
% лімфоцитів	55,5 ±6,20	68,8 ±3,50	26,2 ±1,20	27,0 ±2,00	69,6 ±4,30	73,8 ±3,80	56,7 ±6,40	78,5 ±6,50	67,6 ±6,50	75,5 ±7,50
p	p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₄ <0,002; p ₁₋₆ <0,05; p ₁₋₈ <0,05; p ₂₋₃ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₆ <0,001; p ₃₋₉ <0,001; p ₄₋₇ <0,002; p ₄₋₁₀ <0,001; p ₆₋₇ <0,05									

Аналіз даних відносного вмісту нейтрофільних лейкоцитів показав, що через 1 годину після уведення кардіотоксичної дози адреналіну в тварин з нормергічним перебігом запальної реакції відсоток сегментоядерних нейтрофілів зменшився в 1,6 раза, у тварин з гіпо- та гіперергічним перебігом запальної реакції цей показник був більше в 1,5 раза показника інтактних тварин. Відсоток паличкоядерних нейтрофілів на даному етапі спостереження в крові тварин з нормергічним перебігом запальної реакції залишався без змін. Аналогічна закономірність стосувалася і тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції. А в тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції спостерігали значне зростання цього показника – в 9,2 раза.

На 24 год розвитку АМП, тобто в період максимального некрозоутворення, в крові тварин з нормергічним перебігом запальної реакції відсоток сегментоядерних нейтрофілів залишався меншим за показник інтактних особин, різниця дещо зменшилася відносно попереднього періоду спостереження і склала лише 71,3 %. У тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції відсоток сегментоядерних нейтрофілів суттєво зменшився, а саме в 2,9 раза відносно попереднього періоду спостереження, і був на 89,1 % меншим за показник інтактних особин. У тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції даний показник зменшився на 68,4 % і достовірно не відрізнявся від показника інтактних.

Відносна кількість паличкоядерних нейтрофілів в крові тварин з норма та гіпоергічним перебігом запальної реакції залишалася незмінною і не відрізнялася від показника інтактних тварин. У тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції відбулося зменшення відсотка паличкоядерних нейтрофілів відносно попереднього етапу спостереження в 3,9 раза. Достовірної відмінності від показника інтактних особин на даному етапі спостереження не виявили.

На 7 добу після уведення кардіотоксичної дози адреналіну відсоток сегментоядерних нейтрофілів в крові тварин всіх експериментальних груп

був менший за показник інтактних особин. За нормергічного перебігу запальної реакції менше в 2,1 раза, за гіпоергічного перебігу запальної реакції – в 1,5 раза, а за гіперергічного перебігу запальної реакції – в 2 рази. На даному етапі розвитку АМП відсоток паличкоядерних нейтрофілів в крові тварин усіх дослідницьких груп був аналогічним до показника інтактних особин, проте в групі із гіперергічним перебігом запальної реакції показник достовірно зменшився відносно попереднього етапу дослідження в 2,3 раза.

Відсоток лімфоцитів на 1 год розвитку АМП в крові тварин з нормергічним перебігом запальної реакції достовірно не змінився, проте спостерігалася чітка тенденція до збільшення. У тварин з гіпо- та гіперергічним перебігом запальної реакції показник достовірно зменшився в 2,1 раза в обох випадках.

На 24 год АМП достовірних змін за даним показником у тварин з нормергічним перебігом запальної реакції також не було. У тварин зі зміненою реактивністю реєстрували збільшення відсотка лімфоцитів відносно попереднього етапу спостереження, за гіпоергічного перебігу запальної реакції – в 2,8 раза, а за гіперергічного – у 2,1 раза. По при таку динаміку, лише в тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції відсоток лімфоцитів в крові був достовірно більший за показник інтактних особин на 33,0 %.

На 7 добу спостереження у тварин з нормергічним перебігом запальної реакції відносна кількість лімфоцитів достовірно збільшилася на 41,4 %, порівняно з інтактними тваринами. За гіпо- та гіперергічного перебігу запальної реакції достовірної динаміки даного показника не було, як і не було відмінності від показника інтактних особин.

Слід зазначити, що характер лейкоцитозу, який реєстрували на різних етапах розвитку в різних експериментальних групах мав свої особливості. Так, у тварин з нормергічним перебігом запальної реакції зменшення відсотка сегментоядерних нейтрофілів, яке відбулося на 1 год розвитку АМП, спостерігали і на наступних етапах, тобто на 24 год та 7 добу. Така реакція на

розвиток некротичного процесу в серці тварин даної групи не спричиняла достовірних змін відсотка паличкоядерних форм нейтрофілів. За даних умов відсоток лімфоцитів на 1 та 24 год АМП відображав тенденцію до збільшення, яка проявилася достовірним зростанням показника на 7 добу експерименту.

У тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції на 1 год розвитку АМП виникало суттєве зростання відсотка сегментоядерних нейтрофілів при відсутній динаміці паличкоядерних форм. Одночасно з цим відносна кількість лімфоцитів зменшувалася. Прогресування некротичного процесу в серці (24 год АМП) супроводжувалося суттєвим зменшенням відносної кількості нейтрофілів, зокрема, сегментоядерних, при значному зростанні відсотка лімфоцитів. На 7 добу експерименту відсоток сегментоядерних нейтрофілів залишався зменшеним при відсутній достовірній динаміці паличкоядерних форм нейтрофілів та лімфоцитів.

У тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції виявлені зміни дещо нагадувала описані вище з певними особливостями. А саме, на 1 год розвитку АМП в крові цих тварин зростала як відносна кількість сегментоядерних, так і паличкоядерних нейтрофільних лейкоцитів. В цей час відсоток лімфоцитів закономірно зменшувався. На 24 год АМП усі параметри лейкограми були в межах показників інтактних тварин завдяки зменшенню відсотка сегментоядерних та паличкоядерних нейтрофілів. А на 7 добу спостереження за розвитком АМП відбувалося суттєве зменшення відсотка сегментоядерних нейтрофілів та поява тенденції до зростання відсотка лімфоцитів.

Порівняльний аналіз цих показників усіх експериментальних груп в однакові часові проміжки виявив наступне. На 1 год розвитку АМП відсоток сегментоядерних нейтрофілів в крові тварин за гіпоергічного перебігу запальної реакції був більший, ніж за нормергічного в 2,5 раза, а за гіперергічного – в 2,4 раза. Відмінності за даним показником між тваринами з гіпо- та гіперергічним перебігом запальної реакції не було. На 24 год

розвитку АМП за гіпо- та гіперергічного перебігу запальної реакції відсоток сегментоядерних нейтрофілів не відрізнявся від такого за нормергічного перебігу. Разом з тим, була відмінність між групами зі зміненою реактивністю. А саме, за гіперергічного перебігу запальної реакції відсоток сегментоядерних нейтрофілів був у 1,7 раза більшим. На 7 добу відсоток сегментоядерних нейтрофілів в периферичній крові тварин усіх експериментальних груп був аналогічний.

Відносна кількість паличкоядерних нейтрофілів на 1 год розвитку АМП за норм- та гіпоергічного перебігу запальної реакції достовірно не відрізнялася, а за гіперергічного була більшою, ніж за норм- та гіпоергічного, в 4,6 та 3,1 раза, відповідно. На 24 год та 7 добу розвитку АМП достовірної відмінності між відсотком паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові тварин усіх експериментальних груп не було.

Порівняльний аналіз відносної кількості лімфоцитів засвідчив, що на 1 год АМП в периферичній крові тварин з гіпо- та гіперергічним перебігом запальної реакції даний показник був достовірно менший, ніж за нормергічного, відповідно, в 2,6 та в 2,5 раза. На 24 год та 7 добу спостереження показники тварин усіх експериментальних груп були аналогічними, тобто достовірної відмінності між ними не було.

4.2. Фагоцитарна активність лейкоцитів при розвитку адреналінової міокардіопатії залежно від типу запальної реакції

Для розуміння ефективності реалізації лейкоцитами, які є потенційно фагоцитуючими клітинами крові, своїх функцій при розвитку некротичного процесу та появи антигенних структур логічним було вивчення їхньої фагоцитарної активності. Для вирішення цього завдання було визначено відсоток фагоцитуючих клітин (% ФЛ) в периферичній крові тварин та фагоцитарне число (ФЧ). Результати досліджень показані в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Динаміка показників фагоцитарної активності лейкоцитів у тварин з різним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії (n=6, M±m)

Показники	Інтактні тварини	Час дослідження після уведення адреналіну								
		1 година			24 години			7 діб		
		Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер
№ серії	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
% ФЛ	30,2 ±0,60	30,0 ±0,50	29,4 ±0,50	29,7 ±0,80	29,1 ±0,70	27,4 ±0,70	29,8 ±0,90	27,0 ±0,90	25,7 ±0,80	30,1 ±0,40
p	P ₁₋₆ <0,02; P ₁₋₈ <0,05; P ₁₋₉ <0,01; P ₈₋₁₀ <0,02; P ₉₋₁₀ <0,002; P ₂₋₈ < 0,05; P ₃₋₉ <0,01									
ФЧ, абс. ч.	2,98 ±0,06	2,96 ±0,09	2,61 ±0,06	2,77 ±0,05	2,63 ±0,06	1,98 ±0,04	2,82 ±0,03	2,87 ±0,06	2,38 ±0,07	2,90 ±0,02
p	p ₁₋₃ <0,01; p ₁₋₄ <0,05; p ₁₋₅ <0,01; p ₁₋₆ <0,001; p ₁₋₇ <0,05; p ₁₋₉ <0,001; p ₂₋₃ <0,02; p ₂₋₅ <0,05; p ₃₋₆ <0,001; p ₄₋₁₀ <0,05; p ₅₋₆ <0,001; p ₅₋₇ <0,05; p ₅₋₈ <0,05; p ₆₋₇ <0,001; p ₆₋₉ <0,02; p ₈₋₉ <0,002; p ₉₋₁₀ <0,001									

На 1 год АМП достовірних змін відсотка фагоцитуючих лейкоцитів не відбулося в жодній з груп спостереження. На 24 год розвитку некротичного процесу достовірні зміни відбулися лише у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції. Відсоток фагоцитуючих лейкоцитів у них на даному етапі розвитку АМП достовірно зменшився на 9,4 %.

На 7 добу досліду відсоток фагоцитуючих лейкоцитів був вже достовірно меншим не тільки в тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції, але й у тварин з нормергічним. Якщо у перших відмінність від показника інтактних тварин зросла до 14,8 %, то в тварин з нормергічним перебігом запальної реакції становила 10,6 %. Слід зазначити, що у тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції аналізований показник на даному етапі експерименту, аналогічно до попередніх, залишався на рівні вихідного, що відображало відсутність будь-яких змін.

Слід зазначити, що при розвитку АМП лише за норм- та гіпоергічного перебігу запальної реакції відсоток фагоцитуючих лейкоцитів достовірно зменшувався, зокрема за гіпоергічного – на 24 год з поглибленням до 7 доби розвитку АМП, а за нормергічного – лише на 7 добу розвитку АМП.

Порівняльний аналіз показників тварин з різним типом перебігу запальної реакції в однакові часові проміжки розвитку АМП показав, що на 1 та 24 год експерименту достовірної різниці між ними не було. Така відмінність з'явилася лише на 7 добу спостереження. Відсоток фагоцитуючих лейкоцитів в крові тварин з нормергічним перебігом запальної реакції був більшим, ніж у тварин з гіпоергічним на 2,6 % та меншим на 11,5 % – з гіперергічним. Але порівняння між собою відсотка фагоцитуючих лейкоцитів у крові тварин з норм- та гіпоергічним перебігом запальної реакції не виявило на даному етапі достовірної різниці.

По при відсутність на 1 год розвитку АМП достовірних змін відсотка фагоцитуючих лейкоцитів, їхня активність у тварин зі зміненою реактивністю зменшувалася. Про це свідчило достовірне зменшення фагоцитарного числа за гіпо- та гіперергічного перебігу запальної реакції.

Відмінність від показника інтактних тварин становила 12,5 % та 7,2 %, відповідно.

На 24 год розвитку АМП достовірних змін зазнав аналізований показник у тварин з нормергічним перебігом запальної реакції. Зменшення фагоцитарного числа у них становило 11,6 %. У тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції депресія активності фагоцитів посилювалася, про що свідчило зменшення фагоцитарного числа на 33,6 %, порівняно з вихідним значенням. За гіперергічного перебігу запальної реакції зниження фагоцитарного числа було дещо меншим і становило лише 5,3 % від інтактних тварин, різниця була достовірною.

На 7 добу розвитку АМП тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції фагоцитарна активність лейкоцитів залишалася меншою. Відмінність від показника інтактних тварин становила 20,2 %. На даному етапі розвитку АМП величина фагоцитарного числа у тварин з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції відновилася. Про це свідчила відсутність достовірної різниці при порівнянні з вихідним показником.

Характеристика динаміки показує, що за нормергічного перебігу запальної реакції фагоцитарне число достовірно зменшувалося лише на 24 год розвитку АМП з відновленням на 7 добу. За гіперергічного перебігу запальної реакції депресія активності фагоцитів, яка виникала вже на 1 год розвитку АМП, дещо зменшувалася на 24 год, а на 7 добу активність лейкоцитів відновлювалася. За гіпоергічного перебігу запальної реакції зниження фагоцитарної активності лейкоцитів виникало на 1 год розвитку АМП, поглиблювалося до 24 год спостереження і зберігалось на 7 добу на тлі зниження відсотка фагоцитуючих клітин.

Порівняння значень аналізованого показника тварин з різним типом перебігу запальної реакції в однакові періоди розвитку АМП показав, що на 1 год АМП фагоцитарна активність лейкоцитів в крові тварин зі зміненою реактивністю була достовірно меншою. За нормергічного перебігу запальної реакції фагоцитарне число було достовірно більшим, ніж за гіпоергічного на

11,8 %, а за гіперергічного – на 6,4 %. На 24 год розвитку АМП величина фагоцитарного числа у тварин з нормергічним перебігом запальної реакції залишалася більшою за показник тварин з гіпоергічним - на 24,7 %, а порівняно із ФЧ у тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції меншою на 7,2 %. На 7 добу спостереження у тварин з нормергічним перебігом запальної реакції фагоцитарне число було більшим, ніж у тварин з гіпоергічним на 17,1 % та меншим за гіперергічного – на 1 %. В цей термін ФЧ за гіпоергічного перебігу запальної реакції було у 1,2 раза меншим, ніж за гіперергічного перебігу.

4.3. Ступінь прояву ендогенної інтоксикації при розвитку адреналінової міокардіопатії залежно типу запальної реакції

Синдром ендогенної інтоксикації належить до числа найбільш розповсюджених в клінічній практиці, спостерігається при різних етіологічно і патогенетично відмінних станах і характеризується накопиченням токсичних продуктів катаболізму при недостатності систем ендогенної детоксикації. Серед симптомів даного стану виділяють лейкоцитоз або лейкопенію, висока активність трансаміназ, накопичення продуктів ліпопероксидації. Особливістю даного процесу є мембранодеструктивні явища, зумовлені впливом на тканини середньомолекулярних пептидів, як одного із субстратів ендотоксикозу. При недостатності захисних та регуляторних систем відбувається їхнє накопичення. Відомо, що ключову роль в розвитку ендогенної інтоксикації відіграють активовані нейтрофіли, зокрема, їх деривати та цитокіни. Враховуючи сказане вище та дані, отримані при вивченні активності мембраноруйнівних процесів та реакції лейкоцитів на розвиток АМП в тварин з різним типом запальної реакції, наступним завданням було вивчення стану ендогенної інтоксикації в змодельованих умовах. Серед маркерів даного синдрому визнаними є середньомолекулярні

пептиди (СМП) та сорбційна здатність еритроцитів, визначення яких і стало наступним завданням дослідження.

Визначення вмісту в периферичній крові тварин СМП, вміст визначався при довжині хвилі 254 та 280 нм. Результати подані в таблиці 4.4.

На 1 год розвитку АМП в периферійній крої тварин з нормергічним перебігом запальної реакції концентрація СМП/254 зросла на 28,6 %, у тварин з гіперергічним – на 59,6 %. У тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції достовірних змін даного показника не спостерігали.

Аналогічна закономірність стосувалася і СМП/280. За нормергічного перебігу запальної реакції вміст метаболітів в крові тварин на 1 год АМП зріс на 29,5 %, за гіперергічного перебігу запальної реакції – в 2,0 рази. В умовах гіпоергічного перебігу запальної реакції концентрація СМП/280 достовірно не змінилася на даному етапі спостереження.

На 24 год розвитку АМП концентрація СМП/254 в крові тварин з нормергічним перебігом запальної реакції зросла на 72,4 %, в тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції – на 42,4 %, а в тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції – в 1,9 рази.

Динаміка вмісту СМП/280 показала, що на даному етапі розвитку АМП в крові тварин з нормергічним перебігом запальної реакції концентрація цих метаболітів переважала показник інтактних особин на 71,8 %, у тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції – на 61,5 %, у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції – 44,8 %. На 7 добу досліду концентрація СМП/254 в крові тварин усіх експериментальних груп була більшою за показник інтактних особин. Так, за нормергічного перебігу запальної реакції значення показника залишалось збільшеним на 20,7 %, за гіперергічного перебігу запальної реакції – на 23,3 %, а за гіпоергічного перебігу запальної реакції – в 2,1 рази.

Концентрація СМП/280 на 7 добу розвитку АМП в крові тварин з нормергічним перебігом запальної реакції залишалася також збільшеною,

Таблиця 4.4

Динаміка вмісту середньомолекулярних пептидів (ум.од.) у крові щурів з різним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії (n=6, M±m)

Показники	Інтактні тварини	Час дослідження після уведення адреналіну								
		1 година			24 години			7 діб		
		Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер
№ серії	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
СМП/254, ум. од.	301,6 ±8,1	388,0 ±10,5	313,3 ±20,5	481,3 ±38,3	520,0 ±14,4	569,8 ±11,9	429,6 ±24,1	364,0 ±24,0	617,2 ±12,1	372,0 ±8,0
p	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₄ <0,001; p ₁₋₅ <0,001; p ₁₋₆ <0,001; p ₁₋₇ <0,001; p ₁₋₈ <0,05; p ₁₋₉ <0,001; p ₁₋₁₀ <0,001; p ₂₋₃ <0,01; p ₂₋₄ <0,05; p ₂₋₅ <0,001; p ₃₋₄ <0,01; p ₃₋₆ <0,001; p ₃₋₉ <0,001; p ₄₋₁₀ <0,02; p ₅₋₆ <0,05; p ₅₋₇ <0,01; p ₅₋₈ <0,001; p ₆₋₇ <0,001; p ₆₋₉ <0,02; p ₇₋₁₀ <0,05; p ₈₋₉ <0,001; p ₉₋₁₀ <0,001									
СМП/280, ум. од.	167,6 ±4,5	217,0 ±10,8	162,8 ±12,7	341,5 ±20,9	288,0 ±17,7	242,6 ±12,9	270,6 ±11,8	218,0 ±14,0	294,8 ±15,8	194,5 ±20,5
p	p ₁₋₂ <0,002; p ₁₋₄ <0,001; p ₁₋₅ <0,001; p ₁₋₆ <0,001; p ₁₋₇ <0,001; p ₁₋₈ <0,001; p ₁₋₉ <0,001; p ₂₋₃ <0,01; p ₂₋₄ <0,001; p ₂₋₅ <0,01; p ₃₋₄ <0,001; p ₃₋₉ <0,001; p ₄₋₇ <0,02; p ₄₋₁₀ <0,001; p ₃₋₆ <0,002; p ₅₋₈ <0,02; p ₆₋₉ <0,05; p ₈₋₉ <0,01; p ₇₋₁₀ <0,01; p ₉₋₁₀ <0,01									

зокрема на 30,1 %, у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції – на 75,9 %. У тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції на даному етапі розвитку АМП концентрація СМП/280 достовірно не відрізнялася від показника інтактних тварин і була більшою на 16,1 %.

Аналіз динаміки даних показників засвідчив, що у тварин з нормергічним перебігом запальної реакції накопичення СМП, яке виникало вже на 1 год розвитку АМП, поглиблювалося до 24 год спостереження і дещо послаблювалося на 7 добу. За гіперергічного перебігу запальної реакції приріст СМП виникав також на 1 год розвитку АМП. На 24 год експерименту процес накопичення СМП не прогресував і на 7 добу показники були максимально наближеними до вихідних значень. За гіпоергічного перебігу запальної реакції збільшення вмісту СМП в периферійній крові тварин реєструвалося вперше лише на 24 год АМП та сягало свого піку на 7 добу експерименту.

Встановлена відмінність підтверджується і аналізом показників між експериментальними групами в однакові періоди спостереження. Так на 1 год експерименту концентрація СМП/254 в крові тварин з нормергічним перебігом запальної реакції була на 19,3 % меншою, ніж у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції, і на 24,1 % меншою, ніж у тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції. За гіперергічного перебігу запальної реакції на даному етапі експерименту вміст СМП/254 у крові тварин був у 1,5 раза більшим, ніж за гіпоергічного.

На 24 год експерименту концентрація СМП/254 в крові тварин з нормергічним перебігом запальної реакції була меншою, ніж у тварин з гіпоергічним на 9,6 %, а порівняно з показником тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції меншою на 17,4 %. В цей час концентрація СМП/254 в крові тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції була достовірно меншою за показник тварин із гіпоергічним у 1,3 раза.

На 7 добу після уведення адреналіну концентрація СМП/254 в крові тварин з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції достовірно не

відрізнялася, а в тварин гіпоергічним перебігом запальної реакції була достовірно більшою, ніж у тварин з нормерергічним перебігом запальної реакції 69,6 %. Концентрація СМП/254 у тварин з гіпоергічною запальною реакцією була у 1,7 раза більшою порівняно з гіперергічною реакцією.

Концентрація СМП/280 в крові тварин зі зміненою реактивністю на 1 год розвитку АМП достовірно відрізнялася від показника тварин з нормергічним перебігом запальної реакції. Зокрема, за гіпоергічного перебігу запальної реакції даний показник був меншим за порівнювану величину на 25,0 %, а за гіперергічного перебігу запальної реакції – більшим на 57,4 %. На даному етапі розвитку АМП вміст СМП/280 в крові тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції був у 2,1 раза більшим, ніж у тварин з гіпоергічним.

На 24 год спостереження достовірної різниці за даним показником між тваринами усіх експериментальних груп не було.

На 7 добу розвитку АМП найбільша концентрація СМП/280 була в крові тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції, а найменша – в тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції. Значення концентрації даних метаболітів за нормергічного перебігу запальної реакції було на 35,2 % меншим, ніж за гіпоергічного, а за гіперергічного – більше на 10,8 %. Крім того, за гіпоергічного перебігу запальної реакції концентрація СМП/280 була у 1,5 раза більшою, ніж за гіперергічного.

Встановлені закономірності динаміки вмісту СМП, що свідчила про розвиток синдрому ендогенної інтоксикації при розвитку АМП у тварин з різним перебігом запальної реакції, показали доцільність глибшого дослідження даного процесу. Відомо, що одним із захисних механізмів в організмі при накопичення токсичних метаболітів пептидної природи є зв'язування їх з транспортними системами, зокрема з еритроцитами. Функція цих клітин зводиться до транспортування СМП до органів, де відбувається їхнє знешкодження та процес детоксикації. Результати дослідження сорбційної здатності еритроцитів показані в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Сорбційна здатність еритроцитів (%) крові щурів з різним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії (n=6, M±m)

Показники	Інтактні тварини	Час дослідження після уведення адреналіну								
		1 година			24 години			7 діб		
		Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер
№ серії	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
СЗЕ, %	29,2 ±1,40	43,5 ±3,40	38,7 ±0,90	46,7 ±2,90	39,7 ±1,80	53,2 ±11,3	40,4 ±2,40	30,0 ±4,30	36,0 ±1,80	31,6 ±1,50
p	p ₁₋₂ <0,01; p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₄ <0,001; p ₁₋₅ <0,001; p ₁₋₇ <0,01; p ₁₋₉ <0,02; p ₂₋₈ <0,05; p ₃₋₄ <0,05; p ₄₋₁₀ <0,001; p ₇₋₁₀ <0,02									

Отримані результати показали, що на 1 год розвитку АМП сорбційна здатність еритроцитів збільшилася у тварин усіх експериментальних груп. Зокрема, за нормергічного перебігу запальної реакції цей показник зріс відносно величини інтактних тварин на 48,9 %, за гіпоергічного – на 32,5 %, а за гіперергічного – на 59,9 %. На 24 год АМП найбільшим даний показник був у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції. Спостерігали зростання його абсолютного значення, проте різниця відносно показника інтактних особин, що становила 82,2 %, виявилася недостовірною через значний розкид даних в межах цієї групи. За норм- та гіперергічного перебігу запальної реакції сорбційна здатність еритроцитів достовірно не змінилася, проте, абсолютні значення величини демонстрували тенденцію до зменшення. На 7 добу експерименту за нормергічного перебігу запальної реакції показник сорбційної здатності еритроцитів достовірно не змінився відносно попереднього етапу дослідження, проте й не відрізнявся від показника інтактних тварин. За гіпоергічного перебігу запальної реакції, незважаючи на зменшення, величина сорбційної здатності еритроцитів залишалася на 23,3 % більшою за показник інтактних тварин. За гіперергічного перебігу запальної реакції сорбційна здатність еритроцитів на даному етапі спостереження достовірно не відрізнялася від показника інтактних особин.

Слід зазначити, що на 1 год розвитку АМП найбільший приріст показника спостерігали в тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції, на 24 год спостереження – у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції. На 7 добу експерименту найбільшим аналізований показник був також у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції, а в тварин двох інших груп в цей період показник відновився.

Якщо проаналізувати отримані дані в межах одного періоду спостереження за розвитком АМП, то можна побачити, що на 1 год експерименту достовірної відмінності між тваринами з норм- та гіпоергічним

перебігом запальної реакції за величиною аналізованого показника не було. Також не відрізнялися між собою тварини з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції. Проте на даному етапі розвитку АМП була достовірна відмінність між тваринами зі зміненою реактивністю. Сорбційна здатність еритроцитів у тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції була у 1,2 раза більшою, ніж у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції.

На 24 год розвитку АМП, аналогічно з попереднім етапом дослідження, достовірної різниці між значеннями сорбційної здатності еритроцитів тварин з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції не спостерігали. Таку ж закономірність виявили порівнюючи між собою дані тварин з норм- та гіпоергічним, а також показники груп тварин зі зміненою реактивністю. Відсутність достовірної відмінності між тваринами порівнюваних груп була зумовлена максимально великим значенням даного показника саме у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції та адинамічністю в тварин інших експериментальних груп.

На 7 добу розвитку АМП завдяки зниженню показника сорбційної здатності еритроцитів у тварин усіх експериментальних груп достовірної різниці між порівнюваними величинами виявлено не було.

Викладені в даному розділі результати показали, що розвиток адреналінової міокардіопатії в тварин з різним типом запальної реакції спричиняла реакцію лейкоцитів, яка проявлялася лейкоцитозом, ступінь прояву та вид якого залежав не лише від стадії розвитку некротичного процесу в серці, але й від реактивності організму. Так, вже на 1 год розвитку некротичного процесу в міокарді відбувалося нагромадження лейкоцитів в крові експериментальних тварин. Разом з тим така реакція організму на появу некротизованих кардіоміоцитів виникала лише в тварин з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції. В останніх ступінь збільшення кількості лейкоцитів у крові був значно більший. Слід сказати, що у тварин з нормергічним перебігом запальної реакції лейкоцитоз був наслідком

збільшення відносної кількості лімфоцитів, а в тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції – нейтрофілів (паличкоядерних та сегментоядерних форм). Разом з тим, незважаючи на лейкоцитоз, кількість фагоцитуючих лейкоцитів на 1 год АМП не змінювалася, а фагоцитарне число в тварин з гіпо- те гіперергічним перебігом запальної реакції зменшувалося, що відображало пригнічення фагоцитарної активності.

На етапі максимального некротизування міокарда (24 год АМП) наростання ступеня лейкоцитозу за збереженого переважання відсотка лімфоцитів відбувалося лише в тварин з нормергічним перебігом запальної реакції. Відсоток фагоцитуючих клітин в крові цих тварини залишався стабільним на рівні вихідного значення, проте фагоцитарне число дещо зменшувалося, що свідчило про зменшення фагоцитарної активності білокрівців. За гіпоергічного перебігу запальної реакції, незважаючи на відсутність змін загальної кількості лейкоцитів, аналіз лейкоцитарної формули показав збільшення відносної кількості нейтрофілів, зокрема сегментоядерних форм. Разом з тим, і кількість фагоцитуючих клітин, і фагоцитарне число були найнижчими серед усіх груп порівняння та термінів спостереження, що відображало найбільший ступінь депресії даної ланки. У тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції наявний на 24 год АМП лейкоцитоз зберігався за рахунок зростання відносної кількості лімфоцитів. По при збереженні відсотка фагоцитуючих клітин, їхня активність залишалася зниженою, хоча абсолютні значення фагоцитарного числа демонстрували тенденцію до зростання, тобто відновлення.

На 7 добу спостереження за розвитком АМП лише у тварин з нормергічним перебігом запальної реакції кількість лейкоцитів повернулася до вихідного рівня, але при цьому відносна кількість лімфоцитів залишалася збільшеною. Відсоток фагоцитуючих клітин у них став меншим за вихідне значення, а фагоцитарне число збільшилося до рівня показника інтактних особин, що відображало відновлення фагоцитарної активності лейкоцитів. У тварин зі зміненою реактивністю на даному етапі розвитку АМП лейкоцитоз

зберігався. У тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції це було наслідком переважання відносної кількості лімфоцитів. Фагоцитарна активність лейкоцитів у тварин цієї групи відновлювалася, про що свідчили збільшення до рівня показника інтактних особин відсотка фагоцитуючих клітин та фагоцитарного числа. У тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів була зменшеною, рівно ж як і відсоток фагоцитуючих клітин та фагоцитарне число, що відображало значне пригнічення фагоцитарної активності.

Пошкодження міокарда адреналіном і формування запальної реакції, яка реалізується за участі лейкоцитів, спричиняли розвиток ендогенної інтоксикації у тварин усіх експериментальних груп, про що свідчили динаміка вмісту середньо-молекулярних пептидів та показників сорбційної здатності еритроцитів. Слід зазначити, що приріст концентрації СМП на 1 год АМП був найбільший у тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції, на 24 год спостереження – у тварин з нормергічним, а на 7 добу – у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції. У жодної з груп спостереження розвитку АМП нормалізації вмісту СМП до 7 доби не відбулося, що свідчило про наявність токсичних метаболітів у крові тварин, вміст яких був найбільшим у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції.

Сорбційна здатність еритроцитів зростала вже на 1 год розвитку некротичного процесу в серці тварин усіх експериментальних груп. Максимальне збільшення показника в цей час було в тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції, а на 24 год розвитку АМП – в тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції. В останніх на 7 добу розвитку АМП даний показник не відновився, що, враховуючи збільшену концентрацію СМП, свідчило про інтоксикацію організму продуктами катаболізму.

* * *

Підсумовуючи результати досліджень, наведених у даному розділі, можна зробити наступні висновки:

– розвиток адреналінової міокардіопатії супроводжується лейкоцитозом, ступінь якого залежить від типу перебігу запальної реакції та періоду розвитку некротичного процесу в міокарді;

– збільшення кількості лейкоцитів, яке реєструється вже на 1 год розвитку АМП, за нормергічного перебігу запальної реакції є наслідком збільшення кількості лімфоцитів, а за гіперергічного – нейтрофілів. Інтенсивність лейкоцитозу в даний період розвитку АМП є найбільшою за гіперергічного перебігу запальної реакції. На 7 добу розвитку АМП лейкоцитоз, для якого характерним є зменшення відносної кількості нейтрофілів, зберігається в тварин з гіпо- та гіперергічним перебігом запальної реакції;

– фагоцитарна активність лейкоцитів в динаміці розвитку АМП, незважаючи на розвиток лейкоцитозу, пригнічується, про що свідчить, головним чином, зменшення фагоцитарного числа. Інтенсивність таких змін є найбільш суттєвою за гіпоергічного перебігу запальної реакції;

– некротичне пошкодження міокарда адреналіном спричиняє розвиток ендогенної інтоксикації, яка виникає вже на етапі початкових змін в міокарді, про що свідчить накопичення в крові СМП та збільшення сорбційної здатності еритроцитів;

– збільшення в крові концентрації СМП на 1 год АМП є найбільшим за умов гіперергічного перебігу запальної реакції, на 24 год спостереження – за нормергічного, а на 7 добу – за гіпоергічного;

– у жодній із груп спостереження нормалізації вмісту СМП до 7 доби розвитку АМП не відбувається, що свідчить про наявність токсичних метаболітів у крові тварин;

– при адреналіновій міокардіопатії зростає сорбційна здатність еритроцитів, що на 1 год розвитку патологічних змін є найбільшою за

гіперергічного перебігу запальної реакції, а на 24 год – за гіпоергічного. На 7 добу розвитку АМП даний показник залишається збільшеним лише у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції.

Матеріали даного розділі дисертації було висвітлено в наступній публікації:

Бойків А. Б. Стан ендогенної інтоксикації у тварин з різним типом запальної реакції при адреналіновій міокардіопатії / А. Б. Бойків // Медична хімія. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 87-91.

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ ТИПУ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ НА АКТИВНІСТЬ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ ТА КОМПЛЕМЕНТУ В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОПАТІЇ

Відомо, що розвиток некротичного процесу в серці при його ішемії чи гіпоксії (гіпоксичної, циркуляторної, гістотоксичної) спричиняє запальну реакцію, важливим компонентом якої є елімінація некротичних мас, що мають всі ознаки антигенності, та забезпечення процесу ремоделювання. Контроль реалізації цих процесів, окрім фагоцитів, здійснюється імунною системою. Одними із ініціаторів такого реагування організму є макрофаги, які належать до облігатних антигенпрезентуючих клітин. Стимуляція в цих умовах імунної відповіді сприяє синтезу антитіл, активації системи комплементу, утворенню імунних комплексів з наступним їх руйнуванням, що є важливим механізмом збереження гомеостазу. Враховуючи неоднозначні дані наукових джерел та отримані результати, які відображають суттєвий вплив типу запальної реакції на кількість та функціональну активність лейкоцитів, концентрацію середньо-молекулярних пептидів та зміни сорбційної здатності еритроцитів при розвитку адреналінової міокардіопатії, для з'ясування відмінностей у перебігу некротичного процесу за різних модельних умов, нами були проведені дослідження вмісту основних класів імуноглобулінів (Ig A, M, та G), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та активності комплементу крові тварин.

5.1. Вміст імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів у крові тварин з різним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії

Результати дослідження стану гуморальної ланки імунної системи при розвитку некротичного процесу в серці (табл.5.1) за різного перебігу

Таблиця 5.1

Динаміка вмісту імуноглобулінів (г/л) у сироватці крові тварин з різним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії (n=6, M±m)

Показники	Інтактні тварини	Час дослідження після уведення адреналіну								
		1 година			24 години			7 діб		
		Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер
№ серії	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ig A, (г/л)	0,51 ±0,06	1,11 ±0,16	0,70 ±0,09	1,68 ±0,11	0,88 ±0,11	0,56 ±0,09	1,24 ±0,15	1,03 ±0,18	0,54 ±0,09	0,45 ±0,05
p	p ₁₋₂ <0,01; p ₁₋₄ <0,001; p ₁₋₅ <0,02; p ₁₋₇ <0,002; p ₁₋₈ <0,05; p ₂₋₃ <0,05; p ₂₋₄ <0,02; p ₃₋₄ <0,001; p ₄₋₇ <0,05; p ₄₋₁₀ <0,001; p ₅₋₆ <0,05; p ₆₋₇ <0,01; p ₈₋₉ <0,05; p ₇₋₁₀ <0,001; p ₈₋₁₀ <0,02									
Ig M, (г/л)	0,39 ±0,01	0,76 ±0,08	0,65 ±0,11	0,84 ±0,09	0,62 ±0,09	0,75 ±0,03	0,95 ±0,03	0,73 ±0,03	0,52 ±0,08	0,85 ±0,05
p	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,05; p ₁₋₄ <0,001; p ₁₋₅ <0,05; p ₁₋₆ <0,001; p ₁₋₇ <0,001; p ₁₋₈ <0,001; p ₁₋₁₀ <0,001; p ₅₋₇ <0,01; p ₆₋₇ <0,001; p ₆₋₉ <0,05; p ₈₋₉ <0,05; p ₉₋₁₀ <0,01									
Ig G, (г/л)	3,18 ±0,23	4,16 ±0,31	3,68 ±0,34	6,28 ±0,41	4,16 ±0,35	3,15 ±0,10	4,89 ±0,19	3,70 ±0,1	3,62 ±0,43	3,40 ±0,10
p	p ₁₋₂ <0,05; p ₁₋₄ <0,001; p ₁₋₅ <0,05; p ₁₋₇ <0,001; p ₂₋₄ <0,01; p ₃₋₄ <0,002; p ₅₋₆ <0,02; p ₄₋₇ <0,02; p ₄₋₁₀ <0,001; p ₆₋₇ <0,001; p ₇₋₁₀ <0,001									

запальної реакції показали накопичення в крові тварин імуноглобулінів усіх класів. Інтенсивність динаміки залежала від трьох чинників: періоду спостереження, класу імуноглобулінів та типу запальної реакції. Концентрація Ig A на 1 год розвитку патологічних змін в міокарді зростала в крові тварин з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції. Приріст показників становив, відповідно 2,2 та 3,3 раза. Достовірних змін у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції на даному етапі експерименту не було. На 24 год розвитку АМП у тварин з нормергічним перебігом запальної реакції вміст Ig A в крові не збільшувався, більше того, відмінність від показника інтактних тварин дещо зменшилася і становила 72,5 %. Аналогічна закономірність визначалася і в тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції. Вміст Ig A в крові цих тварин достовірно зменшився (на 35,5 %), проте залишався більшим за вихідне значення в 2,4 раза. Концентрація Ig A в крові тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції на 24 год розвитку АМП також не змінилася і була на рівні показника інтактних тварин. На 7 добу спостереження вміст Ig A в крові тварин з нормергічним перебігом запальної реакції залишався збільшеним у 2 рази відносно вихідного показника. У тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції вміст Ig A достовірно зменшився і на даному етапі розвитку АМП достовірно не відрізнявся від величини інтактних особин. Стосовно тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції слід сказати, що як і у попередні періоди спостереження, достовірних змін концентрації Ig A не спостерігали.

Порівнюючи показники тварин різних експериментальних груп на кожному етапі спостереження побачили, що на 1 та 24 год розвитку АМП концентрація Ig A була найбільшою в крові тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції, а на 7 добу – в тварин з нормергічним. Разом з тим, на 1 год розвитку АМП показники усіх груп достовірно відрізнялися. За нормергічного перебігу запальної реакції концентрація Ig A була меншою, ніж за гіперергічного 51,4 % та більшою за гіпоергічного на 37 %. Концентрація Ig A за гіперергічного запалення була більшою, ніж за

гіпоергічного у 2,4 раза. На 24 год розвитку АМП достовірної різниці між величинами концентрації Ig A в тварин з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції не було. За нормергічного перебігу запальної реакції на даному етапі розвитку некротичного процесу концентрація Ig A була меншою ніж за гіперергічного на 40,9 % та більшою – за гіпоергічного на 36,4 %. Концентрація Ig A за гіперергічного запалення була більшою, ніж за гіпоергічного у 2,2 раза. На 7 добу розвитку АМП достовірної різниці за аналізованим показником між тваринами з гіпо- та гіперергічним перебігом запальної реакції не спостерігали. Разом із тим, порівняння величин вище згаданих груп з показником тварин з нормергічним перебігом запальної реакції виявили переважання значення в останніх. Різниця становила, відповідно, в 2,3 та 1,9 раза.

Загальна картина динаміки концентрації Ig A в кожній з аналізованих груп тварин показала суттєву відмінність. Зокрема, за нормергічного перебігу запальної реакції максимальний приріст відбувався на 1 год АМП, на 24 год та 7 добу розвитку АМП коливання показника були незначними і недостовірними, залишаючись більшими за вихідне значення. За гіпоергічного перебігу запальної реакції достовірних змін концентрації Ig A взагалі не відбувалося. За гіперергічного перебігу запальної реакції суттєве збільшення показника відбулося лише на 1 год АМП. В подальшому вміст Ig A в крові цих тварин зменшувався і до 7 доби розвитку АМП сягнув величини показника інтактних особин.

Аналіз концентрації Ig M показав достовірне збільшення в крові тварин усіх експериментальних груп. Так на 1 год розвитку АМП за нормергічного перебігу запальної реакції приріст показника становив у 1,9 раза, за гіпоергічного – 1,7 раза, а за гіперергічного – 2,2 раза. На 24 год розвитку АМП показник за нормергічного перебігу запальної реакції зменшився, і відмінність від показника інтактних особин становила 59,0 %. За гіпо- та гіперергічного перебігу запальної реакції концентрація Ig M дещо зросла і відмінність від показника інтактних тварин реєструвалася на рівні 92,3 % та

2,4 раза, відповідно. На 7 добу розвитку АМП в крові тварин з нормергічним перебігом запальної реакції концентрація Ig M дещо збільшилася відносно попереднього періоду спостереження, однак динаміка була недостовірною, а переважання над показником інтактних особин становило 87,2 %. У тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції показник зменшився відносно попереднього на 44,2 % і на даному етапі розвитку АМП концентрація Ig M достовірно не відрізнялася від показника інтактних особин. У тварин із гіперергічним перебігом запальної реакції зниження показника проти попереднього етапу дослідження було недостовірним, разом із тим, переважання над величиною показника інтактних особин було в 2,2 раза.

Порівняння отриманих значень в межах одного етапу спостереження засвідчило, що на 1 год розвитку АМП, незважаючи на різні абсолютні величини концентрації Ig M у тварин різних експериментальних груп, достовірної різниці між ними не було. На 24 год експерименту за нормергічного перебігу запальної реакції концентрація Ig M була меншою, ніж за гіперергічного на 53,2 % та на 20,9 % – за гіпоергічного. Даний показник був більшим у тварин із гіперергічним запаленням у 1,2 рази, ніж із гіпоергічним. На 7 добу спостереження показник концентрації Ig M за нормергічного перебігу запальної реакції був більшим, ніж за гіпоергічного на 28,8 % та меншим на 16,4 % – за гіперергічного. Даний показник був більшим у тварин із гіперергічним запаленням у 1,6 рази, ніж із гіпоергічним. Встановлена різниця між показниками в тварин різних експериментальних груп була результатом того, що максимальний приріст показника на 1 та 24 год розвитку АМП був за гіперергічного перебігу запальної реакції, найменший – за гіпоергічного. Практично в усі періоди розвитку АМП найбільшою концентрація Ig M була за гіперергічного перебігу запальної реакції.

Концентрація Ig G на 1 год розвитку АМП збільшувалася лише за норм- та гіперергічного перебігу запальної реакції, що становило 30,8 % та 97,5 %, відповідно. На 24 год спостереження концентрація Ig G за нормергічного

перебігу запальної реакції не змінилася і була збільшеною на 30,8 %, за гіпоергічного залишалася на рівні показника інтактних тварин, за гіперергічного зменшилася проти попередньої величини на 28,4 %, переважаючи показник інтактних особин на 53,8 %. На 7 добу спостереження в тварин усіх експериментальних груп аналізований показник був на рівні показника інтактних особин.

Порівняння отриманих показників тварин різних експериментальних груп в межах одного періоду спостереження показало, що на 1 год розвитку АМП показники тварин із зміненою реактивністю були такими: з гіпоергічним перебігом запальної реакції меншими на 11,5 %, з гіперергічним – більшими на 50,9 % порівняно з показниками із нормергічним. За гіперергічного перебігу запальної реакції концентрація Ig G була достовірно більшою, ніж за гіпоергічного у 1,7 раза.

На 24 год спостереження за нормергічного перебігу запальної реакції аналізований показник був меншим, ніж за гіперергічного на 17,6 % та більшим на 24,3 % – за гіпоергічного. Достовірної різниці між тваринами з норм- та гіперергічним перебігом запальної реакції на даному етапі розвитку некротичного процесу не було. На 7 добу відмінності між показниками тварин всіх експериментальних груп не було. Слід зазначити, що найбільшою концентрація Ig G була на 1 та 24 год АМП за гіперергічного перебігу запальної реакції, а найменшою в ті ж періоди експерименту – за гіпоергічного. Збільшення показника спостерігали лише на 1 год АМП у тварин усіх експериментальних груп, в подальшому – лише зменшення.

Враховуючи отримані дані, які відображають суттєву відмінність в динаміці та кількісному означенні концентрації імуноглобулінів залежно від терміну спостереження та типу запальної реакції, наступним етапом досліджень стало вивчення динаміки вмісту циркулюючих імунних комплексів в крові тварин. Дані, які відображають даний блок досліджень, подані в таблиці 5.2. На 1 год розвитку некротичного процесу накопичення ЦІК виникало лише в крові тварин з норм- та гіпоергічним перебігом

Таблиця 5.2

Динаміка вмісту циркулюючих імунних комплексів (ум. од.) у сироватці крові тварин з різним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії (n=6, M±m)

Показники	Інтактні тварини	Час дослідження після уведення адреналіну								
		1 година			24 години			7 діб		
		Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер
№ серії	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ЦІК, ум. од.	60,8 ±11,7	134,0 ±12,5	112,0 ±10,2	95,2 ±22,1	236,0 ±11,5	207,0 ±29,7	166,0 ±13,7	173,0 ±10,6	274,0 ±25,5	69,1 ±11,5
p	p ₁₋₂ <0,002; p ₁₋₃ <0,01; p ₁₋₅ <0,001; p ₁₋₆ <0,002; p ₁₋₇ <0,001; p ₁₋₈ <0,001; p ₁₋₉ <0,001; p ₂₋₅ <0,001; p ₂₋₈ <0,05; p ₃₋₆ <0,02; p ₃₋₉ <0,001; p ₄₋₇ <0,05; p ₅₋₇ <0,01; p ₅₋₈ <0,01; p ₈₋₉ <0,01; p ₇₋₁₀ <0,001; p ₈₋₁₀ <0,001; p ₉₋₁₀ <0,001									

запальної реакції. Приріст показників становив, відповідно, 2,2 та 1,8 рази. У тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції абсолютне значення відображало тенденцію до збільшення, динаміка показника була недостовірною. До 24 год спостереження вміст ЦК в крові тварин усіх груп продовжував наростати. Порівняно з показником інтактних особин відмінність становила за нормергічного перебігу запальної реакції в 3,9 рази, за гіпоергічного – в 3,4 рази, за гіперергічного – в 2,7 рази. На 7 добу розвитку АМП подальше збільшення показника відбувалося лише за гіпоергічного перебігу запальної реакції, відмінність від показника інтактних особин збільшилася в 4,5 рази. За нормергічного перебігу запальної реакції вміст ЦК зменшився, порівняно з попереднім періодом, на 36,4 %, проте залишався більшим за показник інтактних особин у 2,8 рази. За гіперергічного перебігу запальної реакції аналізований показник відновився.

Порівняння вмісту ЦК в крові тварин різних груп показало, що на 1 год АМП, незважаючи на різний приріст значень, зокрема найбільший за нормергічного перебігу запальної реакції, достовірної різниці між показниками не було. На 24 год експерименту вміст ЦК за нормергічного перебігу запальної реакції був достовірно більшим, ніж за гіперергічного, на 29,7 %, та достовірно не відрізнявся від показника, який реєстрували за гіпоергічного перебігу запальної реакції. На 7 добу спостереження достовірна різниця була між показниками усіх груп. Так за нормергічного перебігу запальної реакції вміст ЦК був на 58,4 % меншим, ніж за гіпоергічного, та в 2,5 рази більшим, ніж за гіперергічного. Крім того, за гіпоергічного перебігу запальної реакції вміст ЦК був в 4 рази більшим, ніж за гіперергічного. Слід сказати, що найбільшим вміст ЦК на 1 та 24 год розвитку АМП був за нормергічного перебігу запальної реакції, а на 7 добу – за гіпоергічного. На всіх етапах спостереження вміст ЦК був найменшим за гіперергічного перебігу запальної реакції. Якщо за норм- та гіперергічного перебігу запальної реакції збільшення показника відбувалося лише на 1 та 24

год розвитку АМП, а до 7 доби – зменшення, то за гіпоергічного – показник постійно наростає.

5.2. Активність комплементу сироватки крові у тварин з різним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії

Для підтримання гомеостазу та забезпечення нормальної мікроциркуляції не тільки пошкодженого, але й інших органів, імунні комплекси, які утворюються при накопиченні як антигенів, так і антитіл, руйнуються клітинами системи мононуклеарних фагоцитів після активації комплементу. Разом з тим, система комплементу є потужним генератором пошкоджуючих чинників таких, як анафілотоксини, протеолітичні ферменти, супероксидні радикали, що може суттєво впливати на перебіг патологічного процесу. Активність цієї системи, яка є важливою складовою запальної реакції, за логікою змін, виявлених попередніми дослідженнями, також потребувала вивчення, що й було зроблено на наступному етапі. Результати вивчення комплементарної активності сироватки крові експериментальних тварин показані в таблиці 5.3.

На 1 год розвитку некротичного процесу відбувалося збільшення даного показника. За нормергічного перебігу запальної реакції комплементарна активність сироватки крові зросла на 18,5 %, за гіпоергічного – на 32,2 %. За гіперергічного перебігу запальної реакції спостерігалася тенденція до зростання цього показника, але зміни не були достовірними. На 24 год після уведення адреналіну активність комплементарна активність сироватки крові тварин з норм- та гіпоергічним перебігом запальної реакції продовжувала збільшуватися і відрізнялася від показника інтактних особин відповідно на 37,9 % і 48,8 %. У тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції на цьому етапі розвитку некротичного процесу в серці комплементарна активність сироватки крові достовірно не відрізнялася від показника інтактних тварин. Незважаючи на це, за величиною досліджуваного

Таблиця 5.3

Активність комплементу (гем. од.) сироватки крові щурів з різним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії (n=6, M±m)

Показники	Інтактні тварини	Час дослідження після уведення адреналіну								
		1 година			24 години			7 діб		
		Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер
№ серії	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CH ₅₀ (гем. од.)	36,7 ±1,60	43,5 ±2,50	48,5 ±4,10	41,7 ±6,00	50,6 ±2,00	54,6 ±2,20	44,0 ±8,90	57,3 ±7,30	54,3 ±3,80	54,0 ±6,00
p	p ₁₋₂ <0,05; p ₁₋₃ <0,05; p ₁₋₅ <0,001; p ₁₋₆ <0,001; p ₁₋₈ <0,02; p ₁₋₉ <0,002; p ₁₋₁₀ <0,02									

параметру можна було стверджувати про тенденцію до його збільшення. На 7 добу спостереження у тварин усіх експериментальних груп даний показник був достовірно більшим за показник інтактних особин. Відмінність за нормергічного перебігу запальної реакції становила 56,1 %, за гіпоергічного – 47,9 %, а за гіперергічного – 47,1. Варто зазначити, що при порівнянні абсолютних значень даного показника на кожному етапі розвитку некротичного процесу достовірної різниці між тваринами з різним типом перебігу запальної реакції виявлено не було. Але динаміка та інтенсивність змін залежали від етапу дослідження та реактивності організму. Так на 1 год розвитку АМП найбільшою аналізована величина була за гіпоергічного перебігу запальної реакції, а найменшою – за гіперергічного. На 24 год розвитку АМП, зважаючи на більший приріст показника, комплементарна активність сироватки крові за гіпоергічного перебігу запальної реакції була найбільшою, а за гіперергічного залишалася найменшою. На 7 добу спостереження і за нормергічного, і за гіперергічного перебігу запальної реакції комплементарна активність сироватки крові сягала максимальних значень, в той час, як за гіпоергічного перебігу запальної реакції вже не змінювалася.

Узагальнюючи дані, викладені в даному розділі, слід сказати, що розвиток некротичного процесу супроводжувався зміною концентрації імуноглобулінів, ЦК та активності системи комплементу крові тварин. Разом із тим, динаміка та її інтенсивність були в прямій залежності від тривалості розвитку патологічного процесу і, що найголовніше, типу перебігу запальної реакції. За нормергічного перебігу запальної реакції вміст усіх класів імуноглобулінів був збільшений на 1 та 24 год і 7 добу розвитку АМП. Незважаючи на відсутність приросту величин в динаміці розвитку некротичного процесу, вміст ЦК збільшувався на усіх етапах спостереження, рівно ж як і комплементарна активність сироватки. За гіперергічного перебігу запальної реакції збільшення концентрації імуноглобулінів усіх класів відбувалося на 1 та 24 год розвитку АМП, на 7 добу збільшеним був вміст

лише Ig M. Синергічно такій динаміці вміст ЦІК зростав на 24 год АМП і відновлювався на 7 добу. Разом із тим, комплементарна активність сироватки крові при цьому була збільшеною на всіх етапах спостереження. За гіпоергічного перебігу запальної реакції збільшувався лише вміст Ig M, що спостерігалось на всіх етапах розвитку АМП, паралельно з цим зростала концентрація ЦІК, яка була значно більшою, ніж за гіперергічного перебігу запальної реакції, та комплементарна активність сироватки, яка на 1 та 24 год розвитку АМП була більшою, ніж за норм- та гіперергічного перебігу запальної реакції.

* * *

У даному розділі представлені результати дослідження реакції гуморальної ланки імунітету та системи комплементу на пошкодження міокарда адреналіном за різних типів перебігу запальної реакції. Аналіз здійснювався за оцінкою концентрації в крові імуноглобулінів класів А, М та G, концентрації циркулюючих імунних комплексів та комплементарної активності сироватки на 1 год, 24 год і 7 добу розвитку адреналінової міокардіопатії. Отримані дані дозволяють зробити наступні висновки:

– розвиток адреналінової міокардіопатії спричиняє збільшення в крові щурів концентрації імуноглобулінів класів А, М та G. Інтенсивність динаміки залежить від періоду розвитку некротичного процесу та типу перебігу запальної реакції. На 1 та 24 год розвитку некротичного процесу найбільші зміни реєструються за гіперергічного перебігу запальної реакції, на 24 год – за нормергічного. За гіпоергічного перебігу запальної реакції збільшується лише вміст Ig M на 1 та 24 год розвитку АМП;

– некротичне пошкодження міокарда супроводжується накопиченням в крові щурів циркулюючих імунних комплексів, що на 1 та 24 год розвитку патології є найбільш інтенсивним за нормергічного перебігу запальної реакції, а на 7 добу – за гіпоергічного;

– комплементарна активність сироватки крові збільшується на всіх етапах розвитку некротичного процесу, інтенсивність змін на 1 та 24 год розвитку адреналінової міокардіопатії є найбільшою за гіпоергічного перебігу запальної реакції, на 7 добу – за нормергічного.

Результати досліджень, наведені в даному розділі, опубліковані в роботах:

1. Бойків А. Б. Гуморальний імунітет у тварин з адреналіновою міокардіопатією при різних типах запальної реакції / А. Б. Бойків // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского. – 2006. – Т. 142, Ч. 3. – С. 204.
2. Бойків А. Б. Зміни гуморального імунітету у тварин з адреналіновою міокардіопатією при різних типах запальної реакції / А. Б. Бойків // Вісник наукових досліджень. – 2008. – № 3. – С. 60-63.

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН У СЕРЦЕВОМУ М'ЯЗИ ТВАРИН З РІЗНИМ ТИПОМ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ПРИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОПАТІЇ

Для комплексної оцінки патологічних змін, які виникали в міокарді тварин після введення кардіотоксичної дози адреналіну і проявлялися різним, залежно від типу перебігу запальної реакції, ступенем метаболічних та функціональних зрушень в організмі, були проведені морфологічні дослідження. Пошкодження міокарда любого генезу спричиняє активацію репаративних процесів, які сприяють ремоделюванню камер серця для компенсації діяльності безповоротно втрачених кардіоміоцитів. Визначення за модельованих умов характеру структурних змін на органному, тканинному, клітинному і субклітинному рівнях є важливим для глибшого розуміння сутності, оцінки функціонального резерву та прогнозування можливих наслідків. Для вирішення поставлених завдань було проведено морфометричні дослідження, аналіз структури та ультраструктури міокарда шлуночків.

6.1. Морфометричний аналіз стану міокарда при пошкодженні адреналіном залежно від типу запальної реакції

Морфометричний аналіз стану міокарда був проведений на основі оцінки показників, які отримали застосовуючи масометричне, планіметричне та гісто-стереометричне дослідження

Масометричне дослідження включало визначення чистої маси серця (ЧМС), абсолютної маси лівого (МЛШ) та правого (МПШ) шлуночків, маси передсердь (МП), шлуночкового індекса (ШІ), відсотка, яку становила в загальній масі маса лівого (% ЛШ) та правого (% ПШ) шлуночків, передсердь (% П).

Окреме зважування частин серця дозволило встановити, що за нормергічного перебігу запальної реакції всі досліджувані параметри достовірно не змінювалися (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Масометричні параметри серця щурів з нормергічним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії (n=6, M±m)

Показник	Час спостереження			
	Інтактні тварини	АМП 1 год	АМП 24 год.	АМП 7 діб
ЧМС, мг	776,0±12,3	784,0±12,6	801,5±12,6	788,1±12,3
МЛШ, мг	489,1±7,5	494,9±7,2	507,7±7,8	497,4±7,5
МПШ, мг	212,2±3,6	214,1±3,3	217,5±3,6	215,2±3,3
МП, мг	74,7±1,5	75,0±1,2	76,3±1,8	75,5±1,5
ШІ	0,441±0,006	0,433±0,009	0,428±0,009	0,432±0,009
% ЛШ	63,0±0,9	63,1±0,9	63,3±0,9	63,1±0,9
% ПШ	27,3±0,3	27,3±0,3	27,1±0,3	27,3±0,3
% ПС	9,70±0,2	9,60±0,2	9,50±0,2	9,60±0,2
Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01, *** – p<0,001 (відносно інтактних тварин)				

Коливання окремих з них були в межах похибки. Так показники ЧМС та МЛШ відображали тенденцію до збільшення, яке відмічали на 1 та 24 год розвитку АМП. За таких умов ШІ демонстрував тенденцію до зменшення. Інші показники були більш стабільними за абсолютними значеннями.

За гіпоергічного перебігу аналогічно до попередньої групи тварин достовірних змін досліджуваних параметрів не спостерігали (табл. 6.2). Якщо говорити про коливання абсолютних значень, то можна було побачити тенденцію до збільшення показників ЧМС та МЛШ. Інші показники демонстрували досить високу стабільність.

За гіперергічного перебігу запальної реакції в динаміці розвитку АМП будь-яких достовірних змін масометричних параметрів також не виявили (табл. 6.3). Лише тенденцію до збільшення відображали коливання значень ЧМС та МЛШ.

Таблиця 6.2

Масометричні параметри серця щурів з гіпоергічним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії (n=6, M±m)

Показник	Час спостереження			
	Інтактні тварини	АМП 1 год	АМП 24 год	АМП 7 діб
ЧМС, мг	769,5±9,6	776,9±9,3	790,8±9,0	779,8±9,6
МЛШ, мг	484,4±6,3	490,2±6,0	499,9±6,6	491,7±6,3
МПШ, мг	208,1±3,3	209,5±3,3	212,5±3,6	210,4±3,0
МП, мг	77,0±1,8	77,2±1,5	78,4±1,8	77,7±1,5
ШІ	0,430±0,012	0,427±0,009	0,425±0,012	0,428±0,009
% ЛШ	62,9±1,2	63,1±1,5	63,2±1,3	63,1±1,5
% ПШ	27,1±0,3	26,9±0,3	26,9±0,3	27,0±0,3
% Пр	10,0±0,3	9,90±0,2	9,90±0,3	9,50±0,2
Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01, *** – p<0,001 (відносно інтактних тварин)				

Таблиця 6.3

Масометричні параметри серця щурів з гіперергічним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії (n=6, M±m)

Показник	Час спостереження			
	Інтактні тварини	АМП 1 год	АМП 24 год	АМП 7 діб
ЧМС, мг	779,8±11,7	790,0±10,2	807,8±11,4	794,7±10,8
МЛШ, мг	490,2±7,5	497,5±7,2	510,3±7,5	500,0±7,2
МПШ, мг	213,7±3,6	216,1±3,4	219,8±3,3	217,5±3,6
МП, мг	75,9±1,5	76,4±1,2	77,7±1,8	77,2±1,5
ШІ	0,436±0,009	0,434±0,012	0,430±0,009	0,435±0,012
% ЛШ	62,8±1,5	63,0±1,2	63,2±1,5	62,9±1,2
% ПШ	27,3±0,3	27,4±0,3	27,2±0,3	27,4±0,3
% Пр	9,80±0,3	9,70±0,2	9,60±0,2	10,0±0,3
Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01, *** – p<0,001 (відносно інтактних тварин)				

Необхідно зазначити, що порівняльний аналіз масометричних показників залежно від типу перебігу запальної реакції не виявив достовірно різниці між тваринами на всіх етапах розвитку АМП. Коливання показників були в межах похибки.

Таким чином, отримані дані показали, що розвиток некротичного процесу, який моделювали одномоментним уведенням кардіотоксичної дози

адреналіну в дозі 0,5 мг/кг, незалежно від моделі перебігу запальної реакції, не змінює масометричні параметри серця, які могли б свідчити про наявність ознак дилатації чи гіпертрофії. З огляду на це, значний інтерес для отримання комплексного та більш повного уявлення про стан міокарда на органному рівні викликало планіметричне дослідження.

Планіметричні параметри шлуночків серця щурів з різним типом перебігу запальної реакції включали площу ендокардіальної поверхні стінки лівого (ПСЛШ) та правого (ПСПШ) шлуночків, планіметричний індекс (ПІ). Визначення ПСЛШ у тварин з нормергічним перебігом запальної реакції показало (табл. 6.4), що її величина на всіх етапах розвитку АМП достовірно не змінювалася. На 24 год спостереження абсолютне значення відображало лише тенденцію до збільшення. Величина ПСПШ була достовірно більшою на 24 год та 7 добу розвитку АМП, що становило 10,5 % та 7,7 %, відповідно. За таких умов ПІ достовірно не змінювався.

У тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції величина ПСЛШ достовірно не змінювалася. Лише на 24 год розвитку АМП спостерігали тенденцію до її збільшення. ПСПШ була достовірно більшою за це значення в інтактних тварин на всіх етапах розвитку АМП, та на 1 год експерименту становило 7,2 %, на 24 год – на 12,0 %, на 7 добу – на 8,2 %. Незважаючи на таку динаміку, планіметричний індекс достовірно зменшувався на 5,4 % на 24 год АМП.

Аналіз планіметричних показників тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції не виявив достовірних змін величин ПСЛШ. Разом із тим, значення ПСПШ були достовірно більшими, в 1 год розвитку АМП більше на 7,9 %, на 24 год АМП – на 12,3 %, на 7 добу – на 8,6 %. Достовірне зменшення ПІ відбулося лише на 24 год АМП, відмінність від показника інтактних тварин склала 5,2 %.

Порівняння аналізованих параметрів у тварин з різним перебігом запальної реакції не виявило достовірної різниці між величинами інтактних тварин, так і на всіх етапах спостереження за розвитком АМП. Разом із тим,

відсоткова динаміка встановлених змін була більшою у тварин зі зміненим перебігом запальної реакції.

Таблиця 6.4

**Планіметричні параметри шлуночків серця щурів при розвитку
адреналінової міокардіопатії (n=6, M±m)**

Показник	Час спостереження			
	Інтактні тварини	АМП 1 год	АМП 24 год	АМП 7 діб
Нормергічний тип запальної реакції				
ПСЛШ, мм ²	118,1±2,4	122,1±2,7	124,9±2,4	122,9±2,1
ПСПШ, мм ²	132,3±2,7	140,5±3,0	146,2±2,7**	142,5±2,4*
ПІ	0,892±0,015	0,869±0,009	0,854±0,009	0,862±0,007
Гіпоергічний тип запальної реакції				
ПСЛШ, мм ²	120,3±2,7	125,1±2,4	127,5±2,1	126,1±2,4
ПСПШ, мм ²	134,5±2,7	144,2±2,7*	150,6±2,4**	145,5±2,7*
ПІ	0,894±0,012	0,867±0,006	0,846±0,009**	0,866±0,009
Гіперергічний тип запальної реакції				
ПСЛШ, мм ²	116,9±2,7	122,2±2,4	124,6±2,4	122,8±2,1
ПСПШ, мм ²	130,6±2,4	140,9±2,1**	146,7±2,1***	141,8±2,4**
ПІ	0,895±0,015	0,867±0,006	0,849±0,008*	0,866±0,007
Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01, *** – p<0,001 (відносно інтактних тварин)				

Гісто-стереометричні дослідження включали визначення та оцінку таких параметрів: діаметр кардіоміоцитів лівого шлуночка (ДКМЛШ); діаметр ядер кардіоміоцитів лівого шлуночка (ДЯЛШ); ядерно-цитоплазматичне відношення кардіоміоцитів лівого шлуночка (ЯЦВЛШ); стромально-кардіоміоцитарне відношення в лівому шлуночку (СКМВЛШ); відносний об'єм уражених кардіоміоцитів лівого шлуночка (ВОУКМЛШ); діаметр кардіоміоцитів правого шлуночка (ДКМПШ); діаметр ядер кардіоміоцитів правого шлуночка (ДЯПШ); ядерно-цитоплазматичне відношення кардіоміоцитів правого шлуночка (ЯЦВПШ); стромально-кардіоміоцитарне відношення в правому шлуночку СКМВПШ; відносний об'єм уражених кардіоміоцитів правого шлуночка (ВОУКМПШ).

Було встановлено, що за нормергічного перебігу запальної реакції (табл. 6.5) всі показники збільшувалися. Для діаметра кардіоміоцитів лівого

шлуночка достовірним це було на 24 год та 7 добу АМП і становило 10,9 % та 5,8 %, відповідно. Інші показники достовірно зростали на 1 год, 24 год та 7 добу: діаметр ядер кардіоміоцитів лівого шлуночка збільшувався у відповідні терміни спостереження на 7,6 %, 18,2 % та 10,5 %, ядерно-цитоплазматичне відношення – на 7,8 %, 15,7 % та 9,8 %, стромально-кардіоміоцитарне відношення – на 11,4 %, 22,3 % та 14,0 %.

Таблиця 6.5

Гісто-стереометричні показники шлуночків серця щурів з нормергічним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії (n=6, M ± m)

Показники	Час спостереження			
	Інтактні тварини	АМП 1 год	АМП 24 год	АМП 7 діб
ДКМЛШ, мкм	9,83±0,21	10,2±0,18	10,9±0,21**	10,4±0,21*
ДЯЛШ, мкм	3,14±0,03	3,38±0,04***	3,71±0,05***	3,47±0,04***
ЯЦВЛШ	0,102±0,001	0,110±0,002**	0,118±0,002***	0,112±0,003*
СКМВЛШ	0,193±0,004	0,215±0,006*	0,236±0,006***	0,220±0,004***
ВОУКМЛШ, %	2,20±0,03	12,3±0,3***	26,7±0,69***	17,4±0,45***
ДКМПШ, мкм	8,20±0,18	8,54±0,15	9,10±0,18**	8,70±0,15*
ДЯПШ, мкм	2,65±0,01	2,81±0,01***	3,08±0,02***	2,88±0,01***
ЯЦВПШ	0,103±0,001	0,108±0,002*	0,115±0,003**	0,110±0,003
СКМВПШ	0,203±0,005	0,220±0,004*	0,230±0,005**	0,224±0,005*
ВОУКМПШ, %	2,10±0,03	9,80±0,33***	20,6±0,54***	13,9±0,36***
Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01, *** – p<0,001 (відносно інтактних тварин)				

В міокарді правого шлуночка діаметр кардіоміоцитів на 1 год АМП збільшувався на 4,1 %, на 24 год АМП – на 11,0 %, на 7 добу – на 6,1 %, діаметр ядер – на 6,0 %, 16,2 % та 8,7 %, відповідно, ядерно-цитоплазматичне відношення – на 4,9 %, 11,7 % та 6,8 %, стромально-кардіоміоцитарне відношення – на 8,4 %, 13,3 % та 10,3 %. Крім того суттєво збільшувався відносний об'єм ушкоджених кардіоміоцитів. Зокрема, в лівому шлуночку на 1 год АМП – в 5,6 раза, на 24 год АМП – в 12,1 раза. До 7 доби спостереження даний показник дещо зменшився, проте переважав значення у

інтактних тварин в 7,9 раза. В правому шлуночку на 1 год АМП відносний об'єм ушкоджених кардіоміоцитів збільшився в 4,7 раза, на 24 год АМП – в 9,8 раза, а на 7 добу переважав це значення у інтактних особин в 6,6 раза.

За гіпоергічного перебігу запальної реакції (табл. 6.6) динаміка була аналогічною.

Таблиця 6.6

Гісто-стереометричні показники шлуночків серця щурів з гіпоергічним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії (n=6, M ± m)

Показники	Час спостереження			
	Інтактні тварини	АМП 1 год	АМП 24 год	АМП 7 діб
ДКМЛШ, мкм	9,75±0,18	10,2±0,15*	10,9±0,15**	10,6±0,12*
ДЯЛШ, мкм	3,09±0,04	3,38±0,03***	3,80±0,05***	3,60±0,04***
ЯЦВЛШ	0,101±0,001	0,110±0,002***	0,120±0,003***	0,116±0,003***
СКМВЛШ	0,195±0,004	0,222±0,005**	0,240±0,006***	0,226±0,005**
ВОУКМЛШ, %	2,24±0,03	14,6±0,34***	30,2±0,72***	19,6±0,51***
ДКМПШ, мкм	8,10±0,20	8,40±0,3	8,90±0,5	8,60±0,42
ДЯПШ, мкм	2,60±0,01	2,82±0,01***	3,03±0,01***	2,90±0,01***
ЯЦВПШ	0,103±0,001	0,112±0,002**	0,116±0,002**	0,114±0,003**
СКМВПШ	0,208±0,006	0,228±0,005*	0,236±0,006*	0,230±0,005*
ВОУКМПШ, %	2,20±0,04	11,4±0,27***	24,3±0,51***	15,9±0,42***
Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01, *** – p<0,001 (відносно інтактних тварин)				

На відміну від попередньої групи, досліджувані параметри достовірно зростали на всіх етапах розвитку некротичного процесу. В лівому шлуночку діаметр кардіоміоцитів переважав контрольне значення на 1 год АМП на 4,6 %, на 24 год АМП – на 11,8 %, на 7 добу АМП – на 8,7 %, діаметр ядра у відповідні терміни – на 9,4 %, 23,0 % та 16,5 %, ядерно-цитоплазматичне відношення – на 8,9 %, 18,8 % та 14,9 %, стромально-кардіоміоцитарне відношення – на 13,8 %, 23,1 % та 15,9 %.

В правому шлуночку діаметр кардіоміоцитів був збільшений на 1 год АМП на 3,7 %, на 24 год АМП – на 9,9 %, на 7 добу – на 6,2 %, діаметр ядер переважав цю величину у інтактних тварин на 8,5 %, 16,5 % та 11,5 %,

відповідно, ядерно-цитоплазматичне відношення – на 8,7 %, 12,6 % та 10,7 %, стромально-кардіоміоцитарне відношення – на 9,6 %, 13,5 % та 10,6 %. За таких умов зростала кількість ушкоджених клітин. Відносний об'єм ушкоджених кардіоміоцитів у лівому шлуночку збільшувалася на 1 год АМП в 6,5 раза, на 24 год АМП – в 13,5 раза, на 7 добу АМП – в 8,8 раза. В правому шлуночку аналізований показник був більшим за вихідне значення в аналогічні періоди розвитку АМП в 5,2, 11,1 та 7,2 раза, відповідно.

Розвиток АМП у тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції (табл. 6.7) спричиняв достовірне збільшення діаметра кардіоміоцитів лівого та правого шлуночків на 24 год та 7 добу, що дорівнювало, відповідно, 13,6 % та 6,4 % і 18,0 % та 5,3 %.

Таблиця 6.7

Гісто-стереометричні показники шлуночків серця щурів з гіперергічним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії (n=6, M ± m)

Показники	Групи спостережень			
	Інтактні тварини	АМП 1 год	АМП 24 год	АМП 7 діб
ДКМЛШ, мкм	9,86±0,18	10,3±0,18	11,2±0,21 ^{**}	10,5±0,18 [*]
ДЯЛШ, мкм	3,16±0,04	3,45±0,03 ^{***}	3,90±0,05 ^{***}	3,51±0,004 ^{***}
ЯЦВЛШ	0,103±0,001	0,112±0,002 ^{**}	0,124±0,003 ^{***}	0,114±0,003 ^{**}
СКМВЛШ	0,196±0,005	0,224±0,004 ^{**}	0,245±0,005 ^{***}	0,220±0,004 ^{**}
ВОУКМЛШ,%	2,25±0,03	14,9±0,36 ^{***}	34,5±0,75 ^{***}	17,2±0,45 ^{***}
ДКМПШ, мкм	8,26±0,30	8,60±0,30	9,75±0,36 [*]	8,70±0,33
ДЯПШ, мкм	2,63±0,01	2,88±0,01 ^{***}	3,15±0,01 ^{***}	2,93±0,01 ^{***}
ЯЦВПШ	0,102±0,001	0,112±0,002 ^{**}	0,116±0,002 ^{**}	0,114±0,002 ^{**}
СКМВПШ	0,206±0,005	0,227±0,004 ^{**}	0,236±0,005 ^{**}	0,230±0,004 ^{**}
ВОУКМПШ,%	2,16±0,03	12,5±0,24 ^{***}	27,2±0,75 ^{***}	14,8±0,30 ^{***}
Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01, *** – p<0,001 (відносно інтактних тварин)				

Достовірна динаміка, тобто збільшення, всіх інших гісто-стереометричних показників реєструвалася на 1 год, 24 год та 7 добу розвитку АМП. На кожному з відповідних етапів спостереження в кардіоміоцитах лівого шлуночка діаметр ядер на 1 год АМП збільшувався на

9,2 %, на 24 год АМП – на 23,4 %, на 7 добу АМП – на 11,1 %, ядерно-цитоплазматичне відношення – на 8,7 %, 20,4 % та 10,7 %, стромально-кардіоміоцитарне відношення – на 14,3 %, 25,0 % та 12,2 %, відповідно.

В кардіоміоцитах правого шлуночка діаметр ядер збільшувався на 1 год АМП – на 9,5 %, на 24 год АМП – на 19,8 %, на 7 добу – на 11,4 %, ядерно-цитоплазматичне відношення – на 9,8 %, 13,7 % та 11,8 %, стромально-кардіоміоцитарне відношення – на 10,2 %, 14,6 % та 11,7 %, відповідно.

Про ступінь некротичного ураження міокарда свідчило збільшення відсотка уражених кардіоміоцитів. Так, в лівому шлуночку цей показник на 1 год АМП збільшився в 6,6 раза, на 24 год АМП – в 15,3 раза, на 7 добу АМП – в 7,6 раза, а в правому шлуночку, відповідно, в 5,8, 12,6 та 6,9 раза.

На 1 год після уведення адреналіну за нормергічного перебігу запальної реакції діаметр ядер кардіоміоцитів лівого шлуночка був менший, ніж за гіперергічного на 2,1 % ($p < 0,05$) та дорівнював гіпоергічному, діаметр ядра в кардіоміоцитах правого шлуночка – на 2,5 % ($p < 0,001$) та 0,3 % ($p < 0,002$) менше, ніж за гіпер- і гіпоергічного перебігу запальної реакції, відповідно.

На 24 год розвитку АМП в міокарді лівого шлуночка тварин з гіпо- і гіперергічним перебігом запальної реакції діаметр ядер кардіоміоцитів був більший, ніж у тварин з нормергічним на 2,4 % і 5,1 % ($p < 0,05$), відповідно. Діаметр ядра кардіоміоцитів правого шлуночка – на 2,3 % більший ($p < 0,05$) за гіперергічний перебіг і на 1,7 % меншим – за гіпоергічний. Порівнюючи показники тварин зі зміненою реактивністю, побачили, що за гіперергічного перебігу запальної реакції, діаметр ядра кардіоміоцитів правого шлуночка був на 4,0 % більший, ніж за гіпоергічного ($p < 0,02$).

На 7 добу розвитку некротичного процесу діаметр ядер кардіоміоцитів правого шлуночка за гіпер- і гіпоергічного перебігу запальної реакції був на 1,7 % і 0,7 % більший, ніж за нормергічного ($p < 0,01$).

Порівняння ступеня пошкодження міокарда на 1 год АМП за відсотком ушкоджених кардіоміоцитів виявило певну відмінність залежно від реактивності організму. Відносний об'єм ушкоджених кардіоміоцитів в

лівому шлуночку за гіпер- та гіпоергічного перебігу запальної реакції був більший, ніж за нормергічного, на 21,1 % ($p < 0,001$) та 18,7 % ($p < 0,001$). Достовірної різниці за даним показником між тваринами зі зміненим перебігом запальної реакції не було. На 24 год розвитку АМП відсоток пошкоджених клітин міокарда лівого шлуночка за гіпер- та гіпоергічного перебігу запальної реакції був на 29,2 % ($p < 0,001$) та 13,1 % ($p < 0,001$) більшим, ніж за нормергічного, за гіперергічного – на 14,2 % більшим, ніж за гіпоергічного ($p < 0,002$). На 7 добу експерименту відсоток ушкоджених клітин міокарда лівого шлуночка за зміненої реактивності був більшим за гіпоергічного перебігу запальної реакції на 12,6 % і був менший за гіперергічного на 1,1 % ($p < 0,01$) порівняно з нормергічним перебігом запалення.

Аналогічна за своєю закономірністю відмінність була встановлена між порівнюваними групами за відсотком ушкоджених кардіоміоцитів у правому шлуночку. Так, на 1 год АМП за гіпер- і гіпоергічного перебігу запальної реакції даний показник був більший, ніж за нормергічного на 27,6 % ($p < 0,001$) і на 16,3 % ($p < 0,01$), відповідно. Крім того, за гіперергічного перебігу запальної реакції аналізований показник був більший, ніж за гіпоергічного, на 9,6 % ($p < 0,02$). На 24 год АМП за гіпер- та гіпоергічного перебігу запальної реакції відсоток некротизованих кардіоміоцитів був більшим, ніж за нормергічного, відповідно на 32,0 % та 18,0 % ($p < 0,001$). До того ж, за гіперергічного перебігу запальної реакції даний показник переважав значення, яке реєстрували за гіпоергічного перебігу запальної реакції, на 11,9 % ($p < 0,01$). На 7 добу за гіпер- і гіпоергічного перебігу запальної реакції аналізована величина була на 6,5 % і 14,4 % більшою ($p < 0,01$), ніж за нормергічного.

Узагальнюючи отримані дані, слід зазначити, що реалізація токсичного ефекту адреналіну незалежно від реактивності організму не спричиняла достовірних змін масометричних характеристик серця експериментальних тварин. Планіметричні показники були більш динамічними, ніж

масометричні, і свідчили про збільшення площі ендокардіальної поверхні стінки правого шлуночка та зменшення планіметричного індексу. Інтенсивність виявлених змін була максимальною на 24 год розвитку АМП і дещо зменшувалася до 7 доби спостереження. Разом із тим, відновлення зазначених вище параметрів не відбувалося незалежно від типу запальної реакції. За гіпер- та гіпоергічного перебігу запальної реакції порушення планіметричних характеристик серця було суттєвішим, ніж за нормергічного.

Гісто-стереометричне дослідження було найінформативнішим в плані зафіксованих змін та можливості оцінити ступінь порушень структури міокарда. Динаміка показників свідчила, що інтенсивніші деструктивні процеси виникали в лівому шлуночку. Сутність змін зводилася до диспропорційного збільшення структурних компонентів кардіоміоцитів та міокарда шлуночків загалом, що призводило до порушення ядерно-цитоплазматичного та стромально-кардіоміоцитарного відношень і свідчило про дистрофічні зміни в міокарді. Слід зазначити, що інтенсивність таких змін наростала до 24 год розвитку АМП, на 7 добу дещо зменшувалася, проте аналізовані параметри у тварин з гіпо- та гіперергічним перебігом запальної реакції залишалися достовірно більшими за вихідні значення. Саме за цих типів запальної реакції об'ємний відсоток ушкоджених кардіоміоцитів був більший, ніж за нормергічного. Даний показник на 1 та 24 год розвитку АМП була найбільшим за гіперергічного перебігу запальної реакції, а на 7 добу експерименту – за гіпоергічного.

6.2. Характеристика структурних змін в міокарді шлуночків тварин з різним типом запальної реакції при розвитку адреналінової міокардіопатії

Морфологічні дослідження дозволили встановити, що уведення адреналіну спричинило розвиток зворотних і незворотних змін кардіоміоцитів, розладів кровообігу із пошкодженням судин

мікроциркуляторного русла, запальною реакцією, послідовність розвитку, поширеність і глибина яких залежала від типу запальної реакції. Так через 1 год після уведення адреналіну в міокарді шлуночків тварин з нормергічним перебігом запальної реакції спостерігались пошкодження у фазі розвитку структурних змін (рис. 6.1), які характеризувалися послабленням поперечної посмугованості, набуханням, фуксинофілією та підсиленням PAS-реакції окремих м'язових волокон, в яких також спостерігалася позитивна реакція Перлса на залізо. Ядра м'язових волокон були збережені, виглядали компактними або набухлими. В цій фазі була виражена реакція судин строми, вони були різко розширені і переповнені еритроцитами. Спостерігався периваскулярний набряк і віддалені вогнища крововиливів в паренхіму органа. Зміни в м'язових волокнах, які розвивалися за контрактурним типом, мали різний ступінь вираженості.

Рис 6.1. Міокард шлуночків тварин з нормергічним перебігом запальної реакції на 1 год розвитку АМП. Забарвлення гематоксиліном та еозином.
× 180

Окрім кардіоміоцитів з контрактурними змінами міофібрил I і II ступеня та підсилення анізотропії спостерігали клітини зі змінами міофібрил II і III

ступеня контрактур, що свідчило про прогресуючий характер процесу. При забарвленні міокарда за Гейденгайном спостерігали підвищення проникності судин мікроциркуляторного русла з розвитком діapedезних крововиливів, які проявлялися просочуванням еритроцитів навколо окремих м'язових волокон, створюючи лінійні структури чорного кольору. Такі ділянки мали вогнищевий характер і спостерігалися головним чином в товщі серцевого м'яза (рис. 6.2).

Рис 6.2. Міокард шлуночків тварин з нормергічним перебігом запальної реакції на 1 год розвитку АМП. Забарвлення за Гейденгайном $\times 180$

На 1 год розвитку АМП в міокарді шлуночків тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції також спостерігали розвиток некротичних змін кардіоміоцитів, особливо субендокардіальної ділянки (рис. 6.3). Поряд із цим були яскраво виражений набряк тканини з розволокненням волокон та гострі розлади кровообігу, які проявлялись у вигляді розширення судин середнього калібру та їх повнокрів'я. При цьому стінка судин не була потовщена.

При забарвленні міокарда гематоксиліном та еозином (рис. 6.4) спостерігали виявлення ішемізованих ділянок у товщі міокарда, які

проявлялись ділянками просвітлення тканини. При цьому у волокнах різко зменшувався вміст глікогену, з'являлися ознаки білкової дистрофії та каріопікнозу. Структура оточуючої тканини змінювалась у вигляді білкової дистрофії та гіпертрофії ядер.

У тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції на 1 годину експерименту в міокарді переважали реологічні зміни (рис. 6.5). Це проявлялось у розширенні і повнокрів'ї судин. При цьому периваскулярний набряк був незначним, діapedез еритроцитів майже не зустрічався. Набряк переважав у товщі міокарда, що призводило до розволоknення тканини і виникнення поперекових і косих розривів волокон. Ядра в клітинах змінювалися мало.

На 24 год розвитку АМП в міокарді шлуночків тварин з нормергічним перебігом запальної реакції при забарвленні гематоксиліном та еозином спостерігалось різке повнокрів'я судин середнього і дрібного калібру, що призводило до послаблення поперечної посмугованості волокон, різкого зниження вмісту глікогену. Окремі волокна не містили ядер і мали ділянки просвітлення, що свідчило про переважання дистрофічно-некротичних змін, спостерігалася активна лімфогістіоцитарна інфільтрація строми.

При забарвленні за Гейденгайном спостерігали вогнищеві некрози в товщі міокарда, які проявлялись ділянками чорного кольору (рис. 6.6). Поряд із змінами на рівні артеріального русла мікроциркуляції виявлено повнокров'я вен і венул. Внутрішньосудинні реологічні розлади характеризувалися розвитком еритроцитарних стазів з агрегацією еритроцитів, лейкостазами і еритродіapedезом. Характер зазначених змін ймовірно пов'язаний з проявом токсичного впливу адреналіну на ендотеліоцити і базальні мембрани судин, виділенням значної кількості ендотелінів.

Рис 6.3. Міокард шлуночків тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції на 1 год розвитку АМП. Забарвлення за Гейденгайном $\times 180$

Рис 6.4. Міокард шлуночків тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції на 1 год розвитку АМП. Забарвлення гематоксиліном та еозином.
 $\times 180$

Рис. 6.5. Міокард шлуночків тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції на 1 год розвитку АМП. Забарвлення за Гейденгайном $\times 180$

Рис. 6.6. Міокард шлуночків тварин з нормергічним перебігом запальної реакції на 24 год розвитку АМП. Забарвлення за Гейденгайном $\times 180$

В міокарді шлуночків тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції на 24 год АМП виявлено, що судини середнього калібру були розширені, повнокровні, містили велику кількість еритроцитів, ендотелій судин був пошкоджений, що призвело до множинних їх розривів із розвитком екстравазатів. набряк строми був помірний (рис. 6.7). У кардіоміоцитах спостерігалися дифузна або часткова гомогенізація і фрагментація м'язових волокон, зникнення поперечної посмугованості. Серед великої кількості пошкоджених клітин переважали такі, що мали ознаки глибоких контрактурних змін, з суцільною анізотропією і в стані некрозу. Ядра цих клітин піддавалися літичним і пікнотичним змінам або були зовсім відсутні. При забарвленні за Гейденгайном були виявлені глибокі дистрофічно-некротичні зміни, які проявлялися ділянками вогнищевих некрозів та набряком строми. (рис. 6.8).

Рис 6.7. Міокард шлуночків тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції на 24 год розвитку АМП. Забарвлення гематоксиліном та еозином
× 180

Рис 6.8. Міокард шлуночків тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції на 24 год розвитку АМП. Забарвлення за Гейденгайном $\times 180$

В міокарді шлуночків тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції на 24 год АМП виявляли дещо менш інтенсивні дистрофічно-некротичні зміни. При цьому судини мікроциркуляторного русла розширювались, спричиняючи незначні периваскулярні крововиливи. Поперечна посмугованість була відсутня лише на окремих ділянках волокон. Іноді вдавалось виявити розриви капілярів із виходом еритроцитів в навколom'язовий простір. Часом фрагментація зустрічалась в нормальних, гіпертрофованих, контрактурних та некротизованих м'язових волокнах. Спостерігався помірний набряк стромы. Такі зміни чітко спостерігалися при застосуванні забарвлення за Гейденгайном (рис.6.9). В цей період була помірною кількістю клітин із суцільною анізотропією та контрактурами міофібрил. При цьому виявлялися дрібні вогнища із формуванням склерозу.

Рис 6.9. Міокард шлуночків тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції на 24 год розвитку АМП. Забарвлення за Гейденгайном $\times 180$

На 7 добу розвитку АМП в міокарді шлуночків тварин з нормергічним перебігом запальної реакції виявляли вогнища зливного характеру з ознаками глибоких деструктивних змін. Ці ділянки тканини не мали ядер, цитоплазма волокон була гомогенною, однорідною. Поряд із цими ділянками спостерігалась рясна інфільтрація лімфо- і гістіоцитами. Між некротизованими волокнами з'являлись накопичення зернисто-ниткової маси, стромальні клітини та формування пухкої сполучної тканини. Крім того, мали місце набряк строми та явища білкової дистрофії в інших волокнах. В оточуючій некроти тканині спостерігали компенсаторну гіпертрофію окремих кардіоміоцитів та їхніх ядер (рис.6.10). У міокарді шлуночків тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції на 7 добу розвитку АМП (рис. 6.11) спостерігали переважання гострих розладів кровообігу в судинах дрібного калібру.

Рис 6.10. Міокард шлуночків тварин з нормергічним перебігом запальної реакції на 7 добу розвитку АМП. Забарвлення за Гейденгайном $\times 180$

Рис 6.11. Міокард шлуночків тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції на 7 добу розвитку АМП. Забарвлення за Гейденгайном $\times 180$

Судини були розширені, повнокровні, їх просвіти були виповнені еритроцитами. Зустрічався незначний периваскулярний набряк та лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. Набряк поширювався на паренхіму тканини і проявлявся незначним але дифузним розволокненням тканини. Спостерігалися стази еритроцитів у вигляді ниткоподібних стовпчиків (рис.6.12).

При вивченні структури міокарда шлуночків тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції на 7 добу АМП спостерігали посилення гострих розладів кровообігу, які набирали розливного характеру (рис. 6.13) та розширювали ділянки некротично зміненої тканини навколо них. При цьому дистрофічні зміни в оточуючих кардіоміоцитах не наростали. Зустрічалися окремі ядра в стадії каріопікнозу і каріолізісу, помірний набряк строми а також лімфо-гістіоцитарна інфільтрація перимізію. Місцями спостерігали вогнищеві деструктивні ураження м'язових волокон із порушенням їх тинкторіальних властивостей.

Рис 6.12. Міокард шлуночків тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції на 7 добу розвитку АМП. Забарвлення за Гейденгайном $\times 180$

Рис 6.13. Міокард шлуночків тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції на 7 добу розвитку АМП. Забарвлення за Гейденгайном $\times 180$

Узагальнюючи отримані результати можна сказати, що окрім ознак прямої дії адреналіну на кардіоміоцити характерними були ранні розлади кровообігу. Найбільш яскраво це виявлялося за гіперергічного перебігу запальної реакції, а найменш вираженими – за нормергічного.

На 1 год розвитку АМП за гіперергічного типу запальної реакції в міокарді спостерігалися некротичні зміни; за нормергічного переважали контрактурні зміни; за гіпоергічного – реологічні зміни з незначними проявами периваскулярного набряку без діapedезу еритроцитів. Ядра в клітинах змінювались мало.

На 24 год розвитку АМП за нормергічного перебігу запальної реакції переважали дистрофічно-некротичні зміни, спостерігалася активна лімфогістіоцитарна інфільтрація строми; за гіперергічного перебігу запальної реакції переважали глибокі дистрофічно-некротичні зміни, які проявлялися ділянками вогнищевих некрозів та набряком строми; за гіпоергічного

перебігу запальної реакції спостерігалися порівняно менші дистрофічно-некротичні зміни, помірна кількість клітин із суцільною анізотропією та кардіоміоцитів з контрактурами міофібрил, виявлялися дрібні вогнища із формуванням склерозу.

На 7 добу розвитку АМП за нормергічного перебігу запальної реакції некротичний процес завершувався. Кількість свіжих осередків міоцитолізу не спостерігалось, зменшувалися прояви інтерстиціального та периваскулярного набряку, не виявлявся венозний застій. Спостерігалася рясна інфільтрація лімфо- і гістіоцитами оточуючою некрози тканині, компенсаторна гіпертрофія окремих кардіоміоцитів. Попередній міоцитоліз м'язових клітин серця завершився формуванням осередків сполучної тканини. За гіперергічного перебігу запальної реакції виявлялося переважання гострих розладів кровообігу у судинах дрібного калібру, поява свіжих осередків некрозу. Не зменшувалися прояви інтерстиціального та периваскулярного набряку, який поширювався на паренхіму тканини і проявлявся незначним але дифузним розволокненням тканини, спостерігалася незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. За гіпоергічного перебігу запальної реакції некротичний процес в цей час не завершувався. Відбувалося посилення гострих розладів кровообігу, які набирали розливного характеру. Спостерігали вогнищеві деструктивні ураження м'язових волокон із порушенням їх тинкторіальних властивостей, помірну лімфо-гістіоцитарну інфільтрацію.

Слід підкреслити, що і на 1 і на 24 год розвитку АМП інтенсивнішими були ознаки ураження міокарда за гіперергічного перебігу запальної реакції, а на 7 добу – за гіпоергічного, процес організації в міокарді цих тварин відставав у ступені його морфологічного виразу.

6.3. Стан ультраструктури пошкодженого адреналіном міокарда тварин з різним типом запальної реакції

6.3.1. Електронномікроскопічні зміни міокарда тварин з нормергічним перебігом запальної реакції

Дослідження ультраструктури міокарда лівого шлуночка серця щурів з нормергічним типом запальної реакції на 1 год розвитку АМП (рис. 6.14) виявило ознаки пошкодження, що проявлялися набряком (міжклітинним та внутрішньоклітинним), розширенням просвітів і кровонаповненням гемокапілярів, наявністю ділянок зі зруйнованими міофібрилами. Порушення структури мітохондрій проявлялося гіпертрофією частини органел, кристи були частково зруйнованими, матрикс просвітленим або помірно щільним. Окрім того, в деяких кардіоміоцитах виявлялися мітохондрії зі збереженими мембранними структурами, потовщені міофібрили, що свідчило про гіпертрофію неушкодженого скоротливого апарату клітин. Каріолема мала поодинокі неглибокі інвагінації, перинуклеарні простори збільшені, хроматин порівняно рівномірно розміщувався в нуклеоплазмі. Разом з тим, привернула на себе увагу майже повна відсутність гранул глікогену. На 24 год розвитку АМП (рис. 6.15) характерним було розширення просвітів та повнокрів'я багатьох капілярів, їх базальна мембрана була нерівномірно потовщена, а в ендотеліоцитах у світлому матриксі було мало піноцитозних міхурців та були деструктивно змінені органели. Біля окремих капілярів спостерігався периваскулярний набряк. У кардіоміоцитах відмічалася гіпертрофія мітохондрій, вогнищеве просвітлення матриксу, помірне розширення каналців ендоплазматичної сітки, мала кількість рибосом. Проте міофібрили та розташування компонентів саркомеру зберігалися. Спостерігалось вогнищеве розшарування та лізис окремих міофіламентів у складі міофібрил.

На 7 добу АМП (рис. 6.16) субмікроскопічно спостерігалось поступове покращання ультраструктурної організації кардіоміоцитів. Зустрічалися мітохондрії заокругленої та овальної форми зі щільно розташованими кристами. Мітохондрії локалізувалися у навколоядерному просторі, пошкоджених просвітлених ділянках цитоплазми, контактували між

Рис. 6.14 Ультраструктура кардіоміоцита тварин з нормергічним типом запальної реакції на 1 год АМП. Розширений просвіт гемокапіляра (1), потовщені міофібрили (2), гіпертрофія мітохондрій (3). $\times 17000$

Рис. 6.15. Ультраструктура кардіоміоцита тварин з нормергічним типом запальної реакції на 24 год АМП. Розширений просвіт гемокапіляра (1), просвітлення ендотелію (2), гіпертрофія мітохондрій (3), вогнищева деструкція крист (4). $\times 17000$.

собою і з міофібрилами. Разом з тим, були й мітохондрії з просвітленим матриксом і порушеною цілісністю мембран. Більшість ділянок мали малопошкоджені міофібрили, впорядковану ультраструктуру, відмічалися диски Z, A і зони H в центрі дисків A, відстань між дисками A наближалася до норми. Структура міофіламентів в деяких міофібрилах була порушеною. Ультраструктура гемокапілярів покращувалася: вони мали помірно розширені просвіти, чіткі контури плазмолем ендотеліоцитів та базальної мембрани.

Рис. 6.16. Ультраструктура кардіоміоцита тварин з нормергічним типом запальної реакції на 7 добу АМП. Скупчення мітохондрій в просвітленій ділянці цитоплазми (1), помірно розширені цистерни ендоплазматичної сітки (2), частково порушені саркомери (3). $\times 15000$.

6.3.2. Електронно-мікроскопічні зміни міокарда тварин з гіпоергічним типом запальної реакції

Вивчення ультраструктура міокарда лівого шлуночка серця щурів з гіпоергічним перебігом запальної реакції на 1 год АМП (рис. 6.17) показало наявність ознак структурних компонентів. Вони проявлялися розширенням просвітів і кровонаповненням гемокапілярів, набряком цитоплазми ендотеліоцитів, потовщенням базальної мембрани. Навколо таких судин спостерігався помірний набряк стромальної пухкої сполучної тканини. В скоротливих міоцитах ядра зберігали свою подовгасту округло-овальну форму. Каріолема мала чіткі контури утворюючих її мембран, були поодинокі неглибокі інвагінації. Перинуклеарні простори були відносно рівномірними, наявні поодинокі його потовщення. Каріоплазма більшості ядер мала невисоку електронну щільність, містила переважно еухроматин. Ядерця були невеликі, компактні, високої осміофілії, біля них – мало рибосомальних гранул. У цитоплазмі кардіоміоцитів скоротливий апарат мав структурні зміни. Саркомери у складі міофібрил мали ділянки перескорочення, Z-лінії були потовщені, нерівномірно розташовані, спостерігали порушення упорядкування розташування актинових і міозинових мікрофіламентів, зменшення I диску. На окремих ділянках міофібрили були стоншені, частково лізовані.

В цей період субмікроскопічно в кардіоміоцитах спостерігалось нерівномірне потовщення каналців ендоплазматичної (саркоплазматичної) сітки, фрагменти цієї органели нагадували вакуолі. Порушувалася структура мітохондрій, частина її була гіпертрофованою, мала просвітлений матрикс, спостерігалася редукція крист. У цитоплазмі кардіоміоцитів виявлялися окремі лізосоми, гранул глікогену було мало.

На 24 год АМП (рис. 6.18) були ознаки прогресування деструктивних явищ. Зокрема, посилювалися судинні розлади, спостерігалися значно розширені, кровонаповненні гемокапіляри, а також такі, що мали звужений просвіт. Цитоплазматична частина ендотеліоцитів була нерівномірною, місцями значно потовщеною, набряклою, і в таких ділянках цитоплазма була

світлою, не мала органел та було мало піноцитозних пухирців. Ядра кардіоміоцитів мали зміни, які були аналогічними попередньому терміну експерименту, але збільшувалися інвагінації і вогнищево потовщувався перинуклеарний простір. Скоротливий апарат був представлений частково зруйнованими міофібрилами, ділянками стоншення і лізису міофіламентів, порушення упорядкованого розташування саркомерів. На окремих ділянках саркоплазми каналця саркоплазматичної сітки були значно розширеними, вакуолізованими. Частина мітохондрій була значно гіпертрофована, мала світлий матрикс, особливо в ділянках з пошкодженими кристами. У пошкоджених ділянках саркоплазми були осміофільні структури.

Рис. 6.17. Ультраструктура кардіоміоцита тварин з гіпоергічним типом запальної реакції на 1 год АМП. Інвагінація каріолеми (1), невелике ядрце (2), пошкодження крист у гіпертрофованих мітохондріях (3), пошкоджені міофібрили (4). $\times 27000$

На 7 добу АМП (рис. 6.19) встановили різний ступінь пошкодження скоротливих міоцитів міокарда. Частина з них у саркоплазмі мали значно деструктивно змінені мітохондрії, що були розташовані неупорядковано, в мітохондріях був наявний світлий матрикс та зруйновані кристи.

Рис. 6.18. Ультраструктура кардіоміоцита тварин з гіпоергічним типом запальної реакції на 24 год АМП. Просвіт гемокапіляра (1), набрякла цитоплазма ендотеліоцита (2), пошкоджені мітохондрії (3) і міофібрили (4).
× 19000

Рис. 6.19. Ультраструктура кардіоміоцита тварин з гіпоергічним типом запальної реакції на 7 добу АМП. Пошкоджені мітохондрії (1), міофібрили (2), розширені каналці ендоплазматичної сітки (3). × 23000

Розширені каналці саркоплазматичної сітки нагадували крупні вакуолі. Міофібрили були значно пошкодженими, міофіламенти втрачали чіткість, були неупорядковано розташовані саркомери, актинові і міозинові міофіламенти. Вставні диски були змінені, потовщувалися і втрачали чіткість десмосоми. Інші кардіоміоцити мали менш пошкоджені ультраструктури. В таких клітинах – мітохондрії помірно гіпертрофовані, мали краще збережені кристи. Міофібрили не так значно змінені, на окремих ділянках вони були частково стоншені і бачили лізовані мікрофіламенти в складі саркомерів.

6.3.3. Електронно-мікроскопічні зміни міокарда тварин з гіперергічним типом запальної реакції

На 1 год АМП встановили зміни, що спостерігалися у тварин гіпоергічним перебігом запальної реакції, але вони були більш вираженими (рис. 6.20). Гемокапіляри мали значно розширені простори, цитоплазма ендотеліоцитів була набряклою, з просвітленнями, містила мало органел, піноцитозних пухирців. Базальна мембрана мала нерівномірну товщину, була електроннопрозора. В саркоплазмі кардіоміоцитів міофібрили були стоншені, частково лізовані, саркоплазма у таких ділянках була світлою.

Порушення структури мітохондрій проявлялися гіпертрофією частини органел, вогнищевим просвітленням матриксу, руйнуванням крист і навіть пошкодженням зовнішньої мітохондріальної мембрани. Канальця саркоплазматичної сітки були вакуолеподібно розширені або деформовані і втрачали упорядковане розташування.

На 24 год АМП (рис. 6.21) в міокарді щурів з гіперергічним перебігом запальної реакції встановлено наростання деструктивних змін. Більшість капілярів мали розширені просвіти, заповнені еритроцитами, що свідчило про стаз. Цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів просвітлені, набряклі, містили мало органел, піноцитозних пухирців. Базальна мембрана була нерівномірною за товщиною, місцями мала нечіткі контури. На окремих

ділянках до неї прилягали крупні вакуолеподібні структури, що утворились за рахунок розширення каналців саркоплазматичної сітки. Структура мітохондрій була значно пошкоджена. Крім гіпертрофованих органел, що мали вогнищево просвітлений матрикс і частково зруйновані кристи, виявляли такі, що нагадували великі вакуолі. В таких органелах у електронно-прозорому матриксі наявні лише залишки крист, вогнищево зруйновані навіть зовнішні мітохондріальні мембрани. Змінювали ультраструктурну організацію вставні диски, порушувалося упорядковане розташування щільних контактів. Ділянки десмосомальних з'єднань були потовщеними, нечіткими, частково зруйновані сарколеми. У таких ділянках саркоплазми встановлено перескорочення міофібрил, що проявлялося збільшенням розмірів I дисків, їх просвітленням за рахунок руйнування актинових міофіламентів. Порушувалося упорядковане розташування саркомерів, хвилястість Z-смужок.

На 7 добу досліду субмікроскопічно встановлено руйнування, глибока деструкція ядра і цитоплазми частини кардіоміоцитів. Ядра таких клітин мали світлу каріоплазму на окремих або значних ділянках. Мембрани ядерної оболонки зруйновані, перинуклеарний простір нерівномірний, місцями збільшений за рахунок хвилястості зовнішньої мембрани (рис. 6.22). У таких кардіоміоцитах спостерігалася значна деструкція компонентів саркоплазми. Наявний лізис міофібрил, їх витончення, руйнування Z-смужок, порушення упорядкованого розташування актинових і міозинових мікрофіламентів. Мітохондрії були значно змінені, мали неправильну форму, вогнищево просвітлені з пошкодженими кристами і зовнішньою мембраною. Різко розширені, фрагментовані каналця саркоплазматичної сітки, місцями зруйнована утворююча їх мембрана. Парануклеарно встановлені світлі ділянки саркоплазми, в яких відсутні органели.

Рис. 6.20. Ультраструктура кардіоміоцита тварин з гіперергічним типом запальної реакції на 1 год АМП. Розширений просвіт гемокапілярів (1), набряк ендотеліоцита (2), деструкція органел і мітохондрій (3), міофібрил (4).
× 15000

Рис. 6.21. Ультраструктура кардіоміоцита тварин з гіперергічним типом запальної реакції на 24 год АМП. Значно пошкоджені мітохондрії (1) та деструкція міофібрил (2). × 25000

Рис. 6.22. Ультраструктура кардіоміоцита тварин з гіперергічним типом запальної реакції на 7 добу АМП. Деструкція ядра (1), світлі ділянки саркоплазми (2). $\times 23000$

* * *

Узагальнюючи наведені результати, можна відмітити, що після уведення кардіотоксичної дози адреналіну в міокарді щурів різних експериментальних груп розвивалися вогнищеві ураження різної важкості. Вони збільшувалися на 24 год розвитку АМП і поступово зменшувалися на 7 добу. Ранні стадії ушкоджень м'язових клітин проявлялися значними порушеннями скоротливого апарату у вигляді контрактур, міоцитолізу і фрагментарного розпаду міофібрил. Водночас із змінами скоротливою апарату істотно порушувалася структура енергетичного апарату кардіоміоцитів, виникають значні мембранні порушення інших органел. За гіперергічного перебігу запальної реакції інтенсивніші структурні зміни в міокарді виникали на 1 та 24 год спостереження, а за гіпоергічного – на 7 добу експерименту. За нормергічного перебігу запальної реакції на 7 добу розвитку АМП субмікроскопічно спостерігалось поступове покращання ультраструктурної

організації кардіоміоцитів, більшість ділянок мали малопошкоджені міофібрили, ультраструктура гемокапілярів покращувалася. За гіпер- та гіпоергічного перебігу запальної реакції не було ознак нормалізації ультраструктури кардіоміоцитів. У тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції знайдена певна мозаїчність проявів адреналінового ушкодження, коли в одних кардіоміоцитах спостерігалися значно пошкоджені міофібрили, втрачена чіткість міофіламентів, змінені вставні диски, потовщені десмосоми, а в інших – мітохондрії мали краще збережені кристи, були помірно гіпертрофовані, міофібрили не так значно змінені, лише частково стоншені. У тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції на 7 добу АМП субмікроскопічно встановлено руйнування, глибока деструкція ядра і цитоплазми частини кардіоміоцитів, зруйновані мембрани ядерної оболонки. У таких кардіоміоцитах виявлялася значна деструкція компонентів саркоплазми, лізис міофібрил, значно змінені неправильної форми мітохондрії, які мали вогнищеві просвітлення, пошкоджені кристи і зовнішню мембрану.

Підсумовуючи результати досліджень даного розділу дозволяють стверджувати наступне:

– розвиток АМП незалежно від моделі перебігу запальної реакції не змінює масометричні параметри серця, спричиняє збільшення площі стінки правого шлуночка та зменшення планіметричного індексу; інтенсивність виявлених змін є максимальною на 24 год розвитку АМП і зменшується до 7 доби; за гіпер- та гіпоергічного перебігу запальної реакції порушення планіметричних характеристик серця є суттєвішим, ніж за нормергічного.

– гісто-стереометричні параметри свідчать, що інтенсивніші деструктивні процеси виникають в лівому шлуночку, сутність змін зводиться до порушення ядерно-цитоплазматичного та стромально-кардіоміоцитарного відношень; інтенсивність змін наростає до 24 год розвитку АМП, зменшується на 7 добу і є більшою за гіпо- та гіперергічного перебігу запальної реакції, саме за цих типів запальної реакції об'ємний відсоток

ушкоджених кардіоміоцитів є більший, ніж за нормергічного. Незважаючи на односпрямованість змін, кількість пошкоджених кардіоміоцитів на 1 та 24 год розвитку АМП є найбільшою за гіперергічного перебігу запальної реакції, а на 7 добу – за гіпоергічного;

– уведення кардіотоксичної дози адреналіну спричиняє появу в серці гемодинамічних розладів, некротичних, некробіотичних, дистрофічних, інфільтративних змін і запального процесу, який реєструється на 7-у добу спостереження. В цей термін процес організації відстає в ступені морфологічного виразу, що за гіпоергічного перебігу запальної реакції підтверджується вогнищевим деструктивним ураженням м'язових волокон і помірною лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією, а за гіперергічного – переважанням гострих розладів кровообігу у судинах дрібного калібру, появою свіжих осередків некрозу, незначною лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією;

– інтенсивніші порушення структури серцевого м'яза у тварин з гіпо- і гіперергічним перебігом запальної реакції свідчать про істотну роль реактивності організму в змінах серця при його адренергічному ушкодженні.

Матеріали даного розділу було висвітлено в наступних публікаціях:

1. Мисула І. Р. Морфологічні зміни серцевого м'яза щурів при гіпоергічному та гіперергічному перебігу адреналінової міокардіопатії в експерименті / І. Р. Мисула, А. Б. Бойків // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 1(8) – С. 47-50.

2. Бойків А. Б. Ультраструктурні зміни міокарда щурів при гіпоергічному та гіперергічному перебігу адреналінової міокардіопатії в експерименті / А. Б. Бойків // Світ медицини і біології. – 2008. – № 2, Ч. II. – С. 15-20.

3. Бойків А. Б. Відносний об'єм уражених кардіоміоцитів шлуночків серця білих щурів з різним типом запальної реакції після введення кардіотоксичної дози адреналіну/ А. Б. Бойків // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 2. – С. 113.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Серцево-судинні захворювання, які, забираючи щорічно 17 млн. життів, залишаються головною проблемою сучасної медицини [177]. 40 % летальних випадків у Європі та біля 60 % в Україні припадає на захворювання системи кровообігу [138, 206, 248]. Важливим фактором, що ініціює гострі порушення кровообігу та метаболізму в міокарді, є надмірна активація симпатoadреналової системи. Людству не вдається уникнути епідемії серцево-судинних захворювань, які з року в рік уражають велику кількість працездатних осіб. Урбанізація, гіподинамія, монотонія, шкідливі професійні чинники, прискорення темпу життя, інформаційне перевантаження, соціальні конфлікти – ось неповний перелік факторів, які сприяють зростанню емоційного навантаження на організм [50, 247], зміні реактивності.

Реактивність є однією із найважливіших властивостей живої матерії, яка визначає особливість життєдіяльності організму в змінних умовах зовнішнього та внутрішнього середовища. Серед факторів, які визначають резистентність організму в умовах екстремального функціонування, є тривалість дії патогенного чинника [98]. Найважливішим механізмом пристосування людини до умов, що швидко змінюються, є стрес. Він не тільки забезпечує швидку та ефективну адаптацію людини, але може стати ланкою патогенезу ушкодження серця. Значною мірою від адекватності та ефективності взаємодії головних регуляторних та ефекторних ланок залежить клінічний перебіг та завершення патологічного процесу в міокарді [101].

Субстратом реалізації стресорної реакції є катехоламіни, кардіотоксичні ефекти яких в умовах експерименту відтворюються введенням пошкоджуючих доз адреналіну або його синтетичних аналогів [110, 147, 191]. На сьогоднішній день зібрано багато експериментальних підтверджень провідної ролі катехоламінів у розвитку метаболічних та функціональних порушень в серцевому м'язі. Відомо, що ранній період інфаркту міокарда

характеризується значною гіперкатехоламінемією, в умовах ішемії чи гіпоксії відбувається накопичення адреналіну в міокарді, висока адренергічна реактивність клітин серця часто є передумовою раптової смерті [98, 101].

Важливе значення в патогенезі катехоламінового пошкодження міокарда має активність мембраноруйнівних процесів, ініційованих основними компонентами “ліпідної тріади” за участі активних форм кисню, ненасичених жирних кислот, фосфоліпази A_2 , активованої надлишком кальцію, та ін. [101]. Разом з тим, ступінь обмінних порушень у кардіоміоцитах та інтенсивність їхньої руйнації визначається й тими реакціями, що виникають у відповідь на розвиток некротичного процесу в серці. Мова йде про запалення, яке є генетично детермінованою відповіддю організму на пошкодження тканин. Дослідження хворих на інфаркт міокарда дозволили виділити такі його форми, які мали перебіг зі значними ускладненнями в результаті гіпо- або гіперергічного типу запальної реакції в пошкодженому серці. Серед небезпечних наслідків найчастіше реєструються аневризми, постінфарктний синдром, швидко прогресуючий кардіосклероз та серцева недостатність, розриви серця [96]. Якщо провідна роль запалення в патогенезі атеросклерозу, інфаркту міокарда та його ускладнень, хронічної серцевої недостатності має значну кількість наукових підтверджень [190, 208], то ступінь прояву запальної реакції в патогенезі адреналінового пошкодження міокарда на сьогодні вивчений не повністю.

Слід врахувати, що в розвитку та завершенні патологічних змін у міокарді значна роль відводиться імунним механізмам, які завдяки своїм ініціаторам (макрофаги – облігатні антиген-презентуючі клітини) та ефекторам (лімфоцити, імуноглобуліни, цитокіни, білки системи комплементу) значною мірою визначають характер перебігу захворювань серця різного генезу, впливаючи в цілому на процес одужання і ефективність терапії [161, 188, 190, 192, 194]. Руйнація кардіоміоцитів, резорбція продуктів розпаду білкових речовин із зони некрозу сприяє появі антигенів в крові, активації імунних реакцій з утворенням комплексів антиген-антитіло та

розвитку стану гіперергії [89, 161, 169]. Зважаючи на суттєві зміни реактивності сучасної людини, можна передбачити багато клінічних ситуацій, за яких серцево-судинна патологія розвивається в ослабленому чи виснаженому організмі, для якого характерним є стан імунодефіциту. Саме дія на організм значних та багаторазових стресів, тобто гіперкатехоламінемія, є одним із найважливіших чинників порушення кооперації імуніцитів та пригнічення однієї з ланок імунної відповіді [27].

Як відомо, місцеві реакції, що виникають після пошкодження міокарда (ішемічного, гіпоксичного, адреналінового), можуть суттєво впливати на якість структурно-функціональних змін залежно від стану регуляторних та ефекторних систем. Проте, в доступній літературі не вдалося знайти дані про вплив типу запальної реакції на особливості перебігу адреналінової міокардіопатії, що і лягло в основу даного дослідження.

Для проведення експериментів тварин поділили на три групи. У першій групі були тварини з нормергічним перебігом запальної реакції, яким до моделювання основної патології адреналінової міокардіопатії (АМП), яку спричиняли одномоментним уведенням адреналіну в дозі 0,5 мг/кг [110], не проводилися жодні інші маніпуляції. Це означало, що розвиток запальної реакції у відповідь на пошкодження міокарда мав природній перебіг. До другої експериментальної групи були віднесені тварини, яким за 3 дні до моделювання АМП і щоденно протягом 7 наступних днів внутрішньом'язово вводили алкілюючий цитостатик циклофосфан (10 мг/кг) [107], відтворюючи гіпоергічний перебіг запальної реакції, яка виникала у відповідь на пошкодження міокарда адреналіном. У тварин третьої групи моделювали гіперергічний перебіг запальної реакції шляхом внутрішньом'язового уведення імуностимулятора полісахаридної природи пірогеналу 5-10 мінімальних пірогенних доз з розрахунку на одну тварину за 1 день до моделювання АМП і щоденно протягом 7 наступних днів [107].

Як відомо, адреналін в застосованій дозі спричиняє розвиток некротичного процесу в міокарді [110]. Серед біохімічних маркерів, які

відображають мембраноруйнівні процеси, були обрані ферменти цитолізу аспартатамінотрансфераза та аланінамінотрансфераза. Активність ферментів вивчали в крові тварин на 1 год (період початкових змін в міокарді), 24 год (період розвитку максимальних порушень) і на 7-ий день експерименту (період зменшення явищ ушкодження міокарда) [80, 110, 119].

На всіх етапах спостереження активність обох ферментів в крові змінювалася, але інтенсивність таких змін суттєво залежала від типу запальної реакції. Так, на 1 год розвитку АМП найбільший приріст показника активності АсАТ в крові, що становило 2,8 раза, спостерігали у тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції, на 24 год досліду – у тварин з нормергічним перебігом запальної реакції (показник зріс в 2,4 раза проти показника інтактних тварин), а на 7 добу – в тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції (в 2 рази). Хочеться звернути увагу на те, що за нормергічного перебігу запальної реакції, як об'єкта порівняння, максимум приросту активності АсАТ в крові тварин співпадає з піком некрозоутворення (24 год), спричиненого адреналіном [110], що є закономірним відносно змодельованого процесу. Відомо, що АсАТ є ферментом, який приймає участь в метаболізмі амінокислот, локалізується в цитозолі та більшою мірою в мітохондріях клітин міокарда [79]. Тому при їх пошкодженні фермент потрапляє в кров. Збільшення його активності при некрозі міокарда зазвичай реєструється вже через кілька годин, сягаючи свого піку через 24 год [49]. Саме така закономірність спостерігалася в тварин з нормергічним перебігом запальної реакції. За гіперергічного перебігу запальної реакції вже на 1 год досліду, незважаючи на те, що цей часовий відрізок відповідає періоду початкових змін в міокарді [110], активність АсАТ суттєво зростала. Встановлені зміни свідчать про високу активність мембраноруйнівних процесів та пошкодження кардіоміоцитів вже на ранніх етапах дії адреналіну. Це підтверджується даним літератури про те, що в умовах клініки швидке зростання активності даного ферменту як правило виникає при розширенні зони некрозу [49].

Відомо, що при ішемічному пошкодженні міокарда нормалізація активності АсАТ в крові хворих, як правило, спостерігається через 5 діб внаслідок припинення некротизування клітин міокарда [49]. Вивчення активності даного ферменту в крові тварин на 7 добу розвитку АМП показало, що лише за нормергічного перебігу запальної реакції вона повернулася до вихідного рівня. За гіперергічного перебігу запалення, незважаючи на зменшення, активність АсАТ залишалася більшою за вихідне значення на 10,9 %. В крові тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції активність АсАТ на даному етапі розвитку АМП продовжувала зростати і перевищувала вихідне значення в 2 рази, що свідчило про пролонгацію руйнівних процесів у міокарді.

Зміни активності АлАТ були подібними за спрямуванням, але менш інтенсивними. Це є закономірним, адже висока активність цього ферменту, який не є органоспецифічним, притаманна печінці [60]. Слід сказати, що найбільше зростання аналізованого показника на 1 та 24 год розвитку АМП було за гіперергічного перебігу запальної реакції і становило відповідно 71,1 та 86,7 %, а на 7 добу – за гіпоергічного, активність ферменту в крові тварин збільшувалася на 93,0 %. Динаміка активності АлАТ також свідчила про пошкодження кардіоміоцитів, зважаючи на абсолютні значення активності обох ферментів та, що найголовніше, їхнє співвідношення, яке залишалося більшим за одиницю. Разом із тим, не слід відкидати думку про ймовірні патологічні зміни в печінці тварин, у яких моделювали гіпер- та гіпоергічний типи запальної реакції. Це твердження ґрунтується на результатах досліджень, які показали, що розвиток гострої адреналінової міокардіодистрофії супроводжуються деструкцією гепатоцитів, інтенсивність якої залежить від реактивності організму [39]. В наших експериментах саме в тварин зі зміненою реактивністю спостерігали найбільші зміни активності АлАТ. Не тільки кардіо- але й гепатотоксичність адреналіну у тварин з гіперергічним типом запалення підтверджується тим, що на 7 добу розвитку АМП активність АсАТ була збільшеною на 10,9 %, а

АлАТ – на 54,6 %. Крім того, цитостатик циклофосфан, який використовували для моделювання гіпоергічного типу запальної реакції, є токсичним для багатьох органів, печінки в тому ж числі.

Цілком закономірно, що відмінність у динаміці активності АсАТ та АлАТ в крові тварин з різним типом запальної реакції, яка відображала різний ступінь цитолізу, має ґрунтуватися на відмінностях процесу ліпопероксидації. Результати визначення концентрації ДК та МДА показали, що за нормергічного перебігу запальної реакції достовірно зростання вмісту ДК та МДА в крові тварин відбулося лише на 24 год розвитку АМП з наступною до 7 доби нормалізацією. Це свідчить, що за незміненої реактивності вміст даних продуктів в крові зростає лише на етапі максимального некротизування міокарда і майже відновлюється (вміст МДА залишався на 63,3 % більшим) на етапі розрішення патологічного процесу, спричиненого адреналіном.

Разом із тим, за гіперергічного перебігу запальної реакції вже на на 1 год розвитку АМП спостерігали достовірно збільшення в крові концентрації ДК (на 17,4 %) та МДА (в 3 рази). Це можна пояснити накопиченням значної кількості активних форм кисню мітохондріального походження. Відомо, що в кардіоміоцитах локалізується дві ізоформи АсАТ. Більша частка активності цього ферменту пов'язана з функціонуванням мітохондрій [79]. Враховуючи отримані дані, можна говорити про значне пошкодження цих органел вже на самому початку реалізації кардіотоксичного ефекту адреналіну. Очевидно, що зростання вмісту церулоплазміну в крові цих тварин не було достатнім для нейтралізації утворених метаболітів [158], а зниження активності супероксиддисмутази свідчило про значну депресію даної ланки антиоксидантного захисту, що могло бути наслідком пошкодження даного ферменту токсичними метаболітами адреналіну та активними формами кисню [98].

Хоча за гіпоергічного перебігу запальної реакції накопичення продуктів ПОЛ відбувалася повільніше, разом з тим на 7 добу експерименту вміст ДК

та МДА в крові тварин виявився найбільший. Зокрема, концентрація ДК переважала це значення у інтактних тварин в 3,8 раза, а МДА – в 3,4 раза, що відображало пролонгацію мембраноруйнівних процесів у часі і узгоджується з динамікою активності АсАТ та АлАТ. Слід зазначити, що вагому лепту в такі зміни вносила депресія обох досліджуваних ланок антиоксидантного захисту. Адже і активність СОД і вміст церулоплазміну до 7 доби суттєво зменшувалися (відповідно в 5,4 раза та на 40,7 %).

Відомо, що переважне виведення продуктів пошкодження здійснюється багатьма транспортними білками плазми крові, в тому ж числі і церулоплазміном, синтез якого зростає для збільшення потужності АОС крові. Церулоплазмін зв'язує супероксидні радикали, що утворюються при фагоцитозі та аутоокисненні ліпідів зруйнованих мембран клітин [85]. Якщо зростання вмісту цього антиоксиданту вказує на напруженість компенсаторної реакції і відображає феномен стресу, зумовленого гострими розладами діяльності серця та циркуляторною гіпоксією [158], то прогресуюче та значне зниження за гіпоергічного перебігу запальної реакції слід трактувати, як прояв недосконалої та неадекватної за силою реакції детоксикації. Встановлено також, що порушення катаболізму церулоплазміну через зниженням активності нейрамінідази може спровокувати недостатній його синтез [6].

Зменшення активності СОД, яка каталізує процес дисмутації супероксидних радикалів, можна пояснити незворотнім відновленням міді в активному центрі ферменту; окисненням тіолових груп і взаємодією активного центру з гідропероксидами ненасичених жирних [101, 141]. Дані про те, що кардіопротекторна дія СОД пов'язана зі здатністю фермента гальмувати утворення адренохромому, знешкоджувати супероксидний аніон-радикал і зменшувати інтенсивність адренергічних реакцій міокарда [98, 147], дозволяють зрозуміти, чому за гіпоергічного перебігу запальної реакції на 7 добу розвитку АМП вміст ДК та МДА виявився таким високим.

Враховуючи дискусію в наукових джерелах про первинність ролі активації ПОЛ чи дефіциту активності АОС в розвитку та прогресуванні некротичного процесу в міокарді [21, 33, 141, 153, 166], слід сказати, що має значення вихідний стан організму, зокрема реактивність регуляторних та ефекторних систем. Важливо, що за зміненого перебігу запальної реакції на 7 добу експерименту показники активності ПОЛ в крові тварин не відновилися. Хоча вміст ДК та МДА за гіпоергічного перебігу запальної реакції був значно більший, ніж за гіперергічного, в обох випадках це свідчило про наявність деструктивних процесів в міокарді. Нормальні значення активності СОД та вмісту церлоплазміну у тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції слід розглядати як ознаки неадекватної активності АОС, зважаючи на збільшений вміст ДК на даному етапі дослідження, що є відображенням порушень репаративних процесів у міокарді [43, 189].

Для розуміння механізмів встановленої відмінності в інтенсивності та тривалості мембраноруйнівних процесів у тварин з різною реактивністю було досліджено головну ефекторну ланку запальної реакції, а саме кількість та фагоцитарну активність лейкоцитів, які приймають активну участь в резорбції некротизованих клітин, зменшенні активності тканинних протеаз, елімінації антигенних компонентів зруйнованої тканини і забезпеченні умов для відновних процесів [165, 192, 242]. Лейкоцити в комплексі складних клітинно-гуморальних зв'язків є безпосередніми і дуже важливими учасниками гострої фази запалення та донаторами біологічно-активних речовин.

Загальна кількість лейкоцитів в периферичній крові тварин зростала вже на 1 год розвитку АМП, зокрема за нормергічного перебігу запальної реакції це становило 21,5 %, а за гіперергічного – 32,9 %. На 24 год спостереження у тварин з нормергічним перебігом запальної реакції кількість лейкоцитів продовжувала збільшуватися (різниця становила вже 42,3 %). Хоча за гіперергічного перебігу запальної реакції аналізований показник достовірно

не змінився, разом з тим попередньо виявлені зміни зберігалися. На 7 добу експерименту лейкоцитоз супроводжував розвиток АМП лише у тварин з гіпо- ті гіперергічним перебігом запальної реакції.

Пояснення цьому може бути в наступному. Ефекти пірогеналу, який уводили протягом всього експерименту для моделювання гіперергічного перебігу запальної реакції, є відомими і передбачають збільшення активності усіх потенційних фагоцитів (макро- і мікрофагів) з наступним синтезом ендогенних пірогенів, яким в першу чергу є ІЛ-1. Саме цим можна пояснити збереження явища лейкоцитозу в даної групи тварин. Разом із тим, незважаючи на постійне (протягом семи днів експерименту) введення цитостатика циклофосфану, у тварин зі змодельованим гіпоергічним перебігом запальної реакції кількість лейкоцитів також достовірно зростає, хоча це відбулося лише на 7 добу розвитку АМП. Даний ефект не може бути результатом активації утворення лейкоцитів, а, найімовірніше, пов'язаний з використанням пристінкового пулу клітин, які почали виходити в кровоносне русло внаслідок потужної антигенної стимуляції продуктами некротизування міокарда [59, 82, 125], що підтверджується даними вивчення активності трансаміназ та ПОЛ.

Враховуючи різну динаміку кількості лейкоцитів у піддослідних тварин, наступним етапом досліджень було проведення аналізу лейкоцитарної формули. Адже відомо, що головна роль у фазі гострої запальної відповіді відводиться гранулоцитам, а відповідальними за імунний компонент запалення є лімфоцити [165, 192]. За нормергічного перебігу запальної реакції відбувалося збільшення відсотка лімфоцитів в периферичній крові тварин. Таку реакцію на розвиток АМП реєстрували на всіх етапах спостереження, тобто на 1 год, 24 год та 7 добу. У тварин зі зміненою реактивністю на 1 год розвитку АМП відбулося суттєве і аналогічне за ступенем збільшення відсотка сегментоядерних нейтрофілів. Враховуючи, що головними донаторами білків гострої фази запалення та прозапальних цитокінів є фагоцити, такі зміни у тварин з гіперергічним перебігом

запальної реакції є закономірними і відображають суттєві руйнівні процеси в міокарді та накопичення великої кількості продуктів цитолізу, які для нейтрофілів є хемоаттрактантами. Крім того, гіпоксія міокарда, яка на рівні з іншими механізмами супроводжує розвиток АМП [98], також може підсилювати запальну реакцію. Проте, таке пояснення важко застосувати до тварин, у яких було змодельовано гіпоергічний перебіг запальної реакції. Адже ні вміст маркерних ферментів цитолізу (АсАТ та АлАТ), а ні концентрація продуктів ПОЛ в крові на 1 год АМП достовірно не змінилися. Можливо, така динаміка є наслідком значного пригнічення активності лімфоїдної тканини циклофосфаном, що й спричиняло відносне зростання кількості нейтрофільних гранулоцитів.

Прогресування патологічних змін в міокарді тварин з гіпо- та гіперергічним перебігом запальної реакції (24 год АМП) характеризувалося збільшенням відсотка лімфоцитів відносно попереднього етапу спостереження, що за гіпоергічного перебігу запальної реакції становило 2,8 рази, а за гіперергічного – 2,1 рази. Така динаміка сприяла відновленню даного показника у тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції, та збільшенню на 33,0 % – у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції. Хоча на 7 добу спостереження відсоток лімфоцитів у тварин з гіпо- та гіперергічним перебігом запальної реакції достовірно не змінився і залишався на рівні значення інтактних особин, лейкоцитоз, який був характерним для тварин обох аналізованих груп, можна диференціювати як лімфоцитарний, адже кількість сегментоядерних нейтрофілів залишалася суттєво меншою. За таких умов можна думати про підключення алергічного компонента в розвитку АМП.

Враховуючи, що лейкоцити належать до клітин зі значним прооксидантним і протеолітичним потенціалами, встановлені відмінності в кількісній реакції цієї ефекторної ланки були співставлені з їхньою функціональною активністю. Відсоток фагоцитуючих лейкоцитів в периферичній крові тварин на 1 год АМП достовірних змін не зазнав. На 24

год розвитку некротичного процесу у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції відбулося його зменшення на 9,4 %. На 7 добу розвитку АМП відсоток фагоцитуючих клітин зменшувався не тільки в тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції (на 14,8 %), але й у тварин з нормергічним (на 10,6 %). Незмінним на всіх етапах розвитку АМП залишався даний показник лише в тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції. Слід сказати, що на 7 добу спостереження відсоток фагоцитуючих лейкоцитів в крові тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції був достовірно більшим, ніж у тварин з норм- та гіпоергічним, відповідно, на 10,3 та 14,5 %, що можна пояснити ефектом пірогеналу, а також впливом продуктів цитолізу та ПОЛ.

Активність фагоцитуючих клітин на 1 год розвитку АМП зменшувалася лише у тварин зі зміненою реактивністю, незважаючи на незмінність їхньої кількості. Зокрема, за гіпоергічного перебігу запальної реакції це становило 12,5 %, а за гіперергічного – 7,2 %. Враховуючи, що гіперкатехоламінемія за даними окремих авторів різко зменшує фагоцитарну активність лейкоцитів [186], встановлену динаміку у тварин зі зміненою реактивністю слід визнати як таку, що відображає підвищену чутливість до адреналіну. Це означає, що реалізація основних властивостей лейкоцитів, пов'язана з позитивними компонентами запалення, в даних патологічних умовах буде зниженою і недостатньо ефективною. За таких обставин можна прогнозувати ускладнений перебіг некротичного процесу в серці [188].

На 24 год розвитку АМП пригнічення фагоцитарної активності лейкоцитів виникало за нормергічного перебігу запальної реакції, про що свідчило зменшення на 11,6 % фагоцитарного числа. Такі зміни можуть бути спричинені накопиченням значної кількості токсичних продуктів деструкції кардіоміоцитів, ПОЛ, що й спричиняло функціональну депресію лейкоцитів. Вірогідність такого пояснення підтверджується відновленням аналізованого показника на 7 добу розвитку АМП, коли реєструвалися нормальні значення активності трансаміназ та концентрації продуктів ПОЛ. У тварин зі зміненою

реактивністю депресія активності фагоцитів в цей самий час (24 год АМП) посилювалася. Зменшення фагоцитарного числа за гіпоергічного перебігу запальної реакції сягало 33,6 %, а за гіперергічного – 5,3 %.

Слід зазначити, що на 7 добу спостереження у тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції фагоцитарна активність лейкоцитів відновлювалася, рівно ж як і фагоцитарне число, а з гіпоергічним – депресія активності фагоцитів зберігалася на тлі дефіциту кількості фагоцитуючих клітин. Очевидно, за даних умов патологічні зміни з боку лейкоцитів були спричинені важкими розладами метаболізму в міокарді, накопиченням токсичних метаболітів та, загалом, зменшенням відсотка сегментоядерних нейтрофілів. Небезпека таких змін за аномального перебігу запальної реакції полягає в тому, що ускладнюється не тільки процес елімінації антигенних компонентів пошкодженого міокарда, але й виділення протизапальних цитокінів (ІЛ-4, -10, трансформуючого фактору росту-β) [32]. Недостатньо контрольована при цьому активність прозапальних цитокінів може сприяти пролонгації процесу пошкодження міокарда, порушенню ремоделювання [122]. Крім того, недостатня активність лейкоцитів може сповільнювати їх міграцію у зони ураження, що також негативно впливає на швидкість відновних процесів.

Як відомо, велика увага в плані ефективної діагностики та передбачення можливих негативних наслідків некротичного процесу в міокарді відводиться синдрому ендогенної інтоксикації, який суттєво ускладнює клінічний перебіг і є ознакою недостатньої елімінації токсичних продуктів катаболізму [28, 106]. Аналіз динаміки основних маркерів даного синдрому, якими є середньомолекулярні пептиди (СМП) та сорбційна здатність еритроцитів (СЗЕ), показав, що розвиток АМП спричиняв достовірні зміни обох показників.

Як відомо, основною причиною збільшення концентрації СМП є посилення протеолітичної активності в тканинах [178]. В наших експериментах зміни концентрації СМП/254 та СМП/280 за своєю динамікою

віддзеркалювали активність ферментів цитолізу та вмісту метаболітів ПОЛ. За нормергічного перебігу запальної реакції накопичення даних метаболітів, яке реєструвалося вже на 1 год АМП, сягало свого максимуму на 24 год спостереження з наступним до 7 доби зменшенням, за гіперергічного – максимум змін виявляли вже на 1 год експерименту, за гіпоергічного – максимальне збільшення концентрації СМП/254 та СМП/280 відбулося на 7 добу АМП. Слід сказати, що на даному етапі розвитку АМП відновлення концентрації СМП не відбулося в жодній з експериментальних груп. Очевидно відмінність в часовій динаміці приросту концентрації СМП залежно від типу запальної реакції можна пояснити різною інтенсивністю накопичення проміжних і кінцевих продуктів обміну речовин внаслідок активації катаболічних процесів [195]. Завдяки динаміці вмісту СМП можна стверджувати, що гіперергічний перебіг запальної реакції вже на 1 год розвитку некротичного процесу в міокарді є підґрунтям для значного метаболічного дисбалансу, а гіпоергічний пролонгує руйнівні процеси і метаболічні розлади. Цінність отриманих даних полягає в тому, що вони частково пояснюють відмінність ступеня метаболічних порушень, які виявляли за зміненого перебігу запальної реакції. Зважаючи на те, що окремі фракції молекул середньої маси пошкоджують ендотеліоцити та спричиняють агрегацію тромбоцитів, можна думати про суттєві структурно-функціональні порушення кардіоміоцитів внаслідок розладів мікроциркуляції [46].

Достовірне збільшення величини СЗЕ в тварин усіх експериментальних груп реєстрували вже на 1 год розвитку АМП. За нормергічного перебігу запальної реакції це становило 50,0 %, за гіпоергічного – 32,5 %, а за гіперергічного – 59,9 %. Як видно у порівнянні з динамікою вмісту СМП, вже на ранньому етапі реалізації токсичного впливу адреналіну на міокард максимальний приріст значення СЗЕ реєструвалося в тварин з гіперергічним, а на 7 добу розвитку АМП – в тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції. Така закономірність показує інтенсивніші зміни аналізованої

величини в особин з аномальним перебігом запальної реакції і є черговим підтвердженням суттєвішого накопичення токсичних продуктів порушеного метаболізму. Слід сказати, що даний показник відображає ефективність детоксикації організму, адже в умовах ендотоксемії еритроцити на своїй поверхні здатні адсорбувати компоненти некротизованих тканин, продукти порушеного метаболізму, сприяючи зменшенню їхнього вмісту в крові. Разом із тим, токсичні продукти катаболізму та розпаду тканин, взаємодіючи в цих умовах з біологічно активними речовинами, білками, адсорбуючись на еритроцитах, суттєво змінюють фізико-хімічний стан цих клітин, що сприяє порушенню мікроциркуляції, клітинно-тканинному обміну речовин і прогресуванню патологічних змін [19, 42, 213]. Збереження на 7 добу експерименту підвищеної СЗЕ у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції слід трактувати як явище, яке свідчить про пролонгацію процесу руйнації кардіоміоцитів, переважання катаболічних процесів і узгоджується з динамікою активності трансаміназ, продуктів ПОЛ. Високі значення вмісту СМП і СЗЕ в крові цих тварин свідчать, що гіпоергія неспецифічних механізмів розрешення некротичного процесу в міокарді, в тому числі й за участі лейкоцитів, фагоцитарна активність яких також була суттєво зниженою, є небезпечними в плані генералізації запальної відповіді, затримки та недосконалості репаративних процесів. За таких умов можна передбачити також значні зміни в паренхімі печінки цих тварин [39]. Небезпека полягає в тому, що цей орган відповідає за кінцевий метаболізм та екскрецію токсикантів, макрофаги печінки забезпечують елімінацію імунних комплексів, а С-реактивний білок активує систему комплементу. До речі, активність фагоцитуючих клітин у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції була найнижчою, що відображало найбільший ступінь депресії даної ланки захисту.

Розвиток некротичного процесу в серці, як відомо, спричиняє запальну реакцію, важливим компонентом якої є елімінація некротичних мас, що мають всі ознаки антигенності, та забезпечення процесу відновлення

пошкодженої тканини. Контроль за реалізацією цих процесів, окрім фагоцитів, здійснюється імунною системою. Її функції полягають в активації синтезу антитіл, системи комплементу, утворенні імунних комплексів з наступним їх руйнуванням, що є важливим механізмом збереження гомеостазу. Дослідження вмісту імуноглобулінів виявило суттєві відмінності, які залежали не тільки від тривалості патологічного процесу, але й від типу запальної реакції.

Концентрація основних класів імуноглобулінів (А, М, G) підвищувалася нерівномірно та диспропорційно. Інтенсивність динаміки залежала від трьох чинників: тривалості процесу, класу імуноглобулінів та типу запальної реакції. Суттєвіше змінювався вміст імуноглобулінів класів А та М. За нормергічного перебігу запальної реакції вміст Ig усіх класів зростав вже на 1 год АМП. Такі зміни зберігалися на 24 год та 7 добу спостереження, однак концентрація Ig G на 7 добу АМП зменшилася до величини інтактних тварин.

За гіперергічного перебігу запальної реакції вже на 1 год розвитку АМП концентрація Ig А збільшилася в 3,3 раза, Ig М – в 2,2 раза, Ig G – на 97,5 %, що було суттєво більше, ніж за нормергічного перебігу запальної реакції. На наступних етапах розвитку АМП концентрація Ig А та G поступово до 7 доби спостереження зменшувалася, а Ig М залишалася в 2,2 раза більшою. Такі високі показники вмісту Ig усіх класів вже на початку розвитку АМП передбачають утворення імунних комплексів, які безпосередньо здатні пошкоджувати органи [24, 41, 251], а також відображають накопичення великої кількості антигенних компонентів, які є основою для сенсibiliзації та пошкодження міокарда за механізмом алергії негайного типу, активації лімфоцитів, провокуючи розвиток клітинної гіперергії [161]. Слід зазначити, що зростання вмісту Ig G та М окремі дослідники спостерігали, як і в нашому випадку, на першу добу після ішемічного ураження міокарду (так звана гостра стадія) [20].

Гіпоергічний перебіг запальної реакції вносив свої корективи у реакцію імунної системи. Концентрація Ig А та G взагалі не змінювалася. Якщо

врахувати, що Ig A сироватки крові притаманні такі властивості, як гальмування фагоцитозу та антитілозалежної цитотоксичності, що запобігає взаємодії ендogenous антигенів з гуморальними і клітинними механізмами, відсутність динаміки слід вважати такою, що відповідає створеній моделі, яка передбачає передусім пригнічення активності лейкоцитів і клітин лімфоїдної тканини. Разом із тим концентрація Ig M на 1 год АМП була більшою за показник інтактних тварин на 66,7 %, на 24 год спостереження – на 92,3 %, а на 7 добу – на 44,2 %. Повна дисоціація відповіді імунної системи на розвиток некротичного процесу в серці тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції, що видно у порівнянні з показниками тварин з нормергією, доводить важливу роль узгодженої активації як специфічних так і неспецифічних механізмів запальної реакції. Слід згадати, що в тварин цієї групи суттєво зменшувалася як кількість, так і активність фагоцитів. Негативні наслідки такого дисбалансу можуть проявитися вже на етапі виділення про- та протизапальних цитокінів, багато з яких мають важливі регуляторні та компенсаторні функції, контролюють процеси ремоделювання [241].

Відомо, що при пошкодженні тканин активовані антитілоутворювальні клітини регіонарних лімфатичних вузлів та селезінки формують специфічні антитіла. Вони утворюють комплексні сполуки з антигенами та потрапляють у кровообіг у вигляді циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [143], вміст та властивості яких мають не тільки діагностичне, а й прогностичне значення, можуть характеризувати ступінь ушкодження клітинних мембран та особливості імунної відповіді [124]. В змодельованих умовах спостерігали зростання вмісту ЦІК на всіх етапах спостереження. Разом з тим, інтенсивність та спрямування змін також залежали від типу запальної реакції. Найбільший приріст даного показника на 1 та 24 год розвитку АМП спостерігали у тварин з нормергічним перебігом запальної реакції, що становило відповідно 2,2 та 3,9 раза. До 7 доби спостереження концентрація ЦІК дещо зменшилася, проте залишалася більшою за вихідне значення в 2,8

раза. За умов гіпоергічного перебігу запальної реакції вміст ЦІК в крові інтенсивно збільшувався, що на 1 год АМП становило 1,8 раза, на 24 год АМП – 3,4 раза, а на 7 добу – 4,5 раза. Пояснити такі зміни можна прогресуванням патологічного процесу та недостатньою елімінацією ЦІК [41, 188, 215]. Значне збільшення ЦІК на ранніх стадіях патологічного процесу спричиняє відкладання їх в судинах, пошкодження ендотелію, активацію тромбоцитів, розлади мікроциркуляції та пролонгацію пошкодження міокарда. Це певною мірою пояснює, чому на 7 добу розвитку АМП усі показники, які відображали ступінь мембраноруйнівних процесів та ендотоксемії, були найбільшими саме у цих тварин. Без сумніву значну лепту в накопичення ЦІК за гіпоергічного перебігу запальної реакції вносила депресія фагоцитарної активності. Як відомо, макрофагам печінки належить провідна роль у знищенні цих токсичних сполук. Експериментально встановлено, що за аналогічної моделі пошкодження міокарда виникають значні деструктивні зміни в печінці [39], а в поєднанні зі значним зменшенням активності потенційних фагоцитів певною мірою пояснює тривалу циркуляцію імунних комплексів і вказує на порушення їхньої елімінації.

Цікаво, що за гіперергічного перебігу запальної реакції динаміка вмісту ЦІК була найменшою. Достовірне збільшення показника, що становило 2,7 раза, реєструвалося лише на 24 год розвитку АМП, найімовірніше, це відбувалося за рахунок Іg М, концентрація якого на даному етапі спостереження була найвищою, порівняно з показниками тварин інших експериментальних груп. Встановлену закономірність можна пояснити частковою елімінацією ЦІК за участі лейкоцитів [29], кількість яких зростала інтенсивніше, ніж в інших тварин. Цікаво, що на 7 добу розвитку АМП концентрація ЦІК в тварин даної групи зменшилася до рівня інтактних тварин. Це відбувалося на тлі зменшення кількості та активності фагоцитуючих клітин, що дозволяє думати про відкладання ЦІК в судинах з

наступним пошкодженням тканини міокарда, що підтверджується збільшенням в крові вмісту ДК.

Для забезпечення нормальної мікроциркуляції не тільки пошкодженого, але й інших органів, імунні комплекси, які утворюються при пошкодженні тканин, руйнуються клітинами системи мононуклеарних фагоцитів після активації комплементу. Разом з тим, система комплементу є потужним генератором пошкоджуючих чинників таких, як анафілотоксини, протеолітичні ферменти, супероксидні радикали, що може суттєво впливати на перебіг патологічного процесу. ЦК середньої молекулярної маси можуть активувати систему комплементу через альтернативний шлях (С3 та С5а компонентів), що сприяє підтриманню запального процесу. Наступна активація поліморфноядерних лейкоцитів та більшою мірою макрофагів сприяє хемотаксису фагоцитів, підсилює в них поглинальну та лізосомальну активність, вивільнення прозапальних медіаторів, сприяє збільшенню проникності судин. Вважається, що зміни активності комплементу певною мірою відображають динаміку патологічного процесу [74, 145].

Проведені дослідження показали, що комплементарна активність сироватки на 1 год розвитку АМП збільшувалася лише за норм- та гіпоергічного перебігу запальної реакції, що становило 18,5 % та 32,2 % відповідно. На 24 год після уведення адреналіну аналогічні за спрямуванням зміни збільшили відмінність від значення інтактних тварин до 37,9 % та 48,8 % відповідно. До 7 доби відмінність від показника інтактних тварин за нормергічного перебігу запальної реакції зросла до 56,1 %, за гіпоергічного – до 49,2 %. Збільшення на даному етапі експерименту активності комплементу у тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції на 47,1 % було єдиною реакцією даної системи на розвиток АМП.

Для пояснення механізму активації системи комплементу слід зважити, що це залежить від виду ЦК і класу Ig, який його формує [7, 74]. Як було сказано вище, найбільш патогенними вважаються ЦК середніх розмірів, крім того саме ця фракція має найбільшу комплементзв'язуючу активність.

Дрібні ЦК також погано елімуються, можуть відкладатися субендотеліально, але вони не здатні активувати систему комплементу.

Наростання активності комплементу у тварин усіх експериментальних груп може бути наслідком накопичення найтоксичнішої фракції, тобто ЦК середніх розмірів, адже синергічно і найінтенсивніше наростає вміст Ig M, який найчастіше є компонентом даного виду ЦК. У тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції умови для елімінації ЦК виявилися найгірші через суттєве пригнічення активності фагоцитів, що й призвело до їхнього нагромадження. Про це свідчили показники концентрації СМП та СЗЕ (маркери ендотоксемії), активність ферментів цитолізу та вміст продуктів ПОЛ. Разом із тим, як видно з отриманих результатів, комплементарна активність сироватки крові у тварин з різним перебігом запальної реакції змінювалась в одному напрямку і достовірно не відрізнялася. Можливо, що цей неспецифічний компонент альтернативного шляху активації прозапальних медіаторів є меншою мірою залежним від зміни реактивності організму через більш старі в еволюційному плані механізми розвитку запальної реакції [74].

Важлива роль в патогенезі структурних змін серця, окрім прямої токсичної дії катехоламінів на міокард, відводиться реактивності організму. Для більш глибокого розуміння сутності та відмінності метаболічних змін, виявлених у тварин з різним типом запальної реакції, були проведені морфологічні дослідження, які дають інформацію не тільки про інтенсивність пошкодження міокарда, але й показують специфіку патологічного процесу, характер морфологічних перетворень у динаміці розвитку, особливості структурної перебудови серцевого м'яза та його функціональні резерви [116].

Масометричні параметри серця тварин усіх експериментальних груп не змінювались, що свідчило про відсутність ознак гіпертрофії. Це є закономірним для застосованої моделі АМП, яка передбачає лише одномоментне уведення адреналіну в кардіотоксичній дозі. Ця думка підтверджується дослідженнями, в яких лише тривале уведення токсичних

речовин та більш інтенсивне пошкодження міокарда спричиняло гіпертрофічні процеси в міокарді та збільшення маси камер серця [34]. Планіметричні параметри серця свідчили про збільшення площі стінок правого шлуночка. Відсоткова динаміка встановлених змін була більшою у тварин зі зміненим перебігом запальної реакції. Структурно-функціональна перебудова серця, яка відбувалася за змодельованих умов, свідчила про дилатацію порожнини правого шлуночка, що може призводити до зміни геометрії серця та функції [144, 179].

Про порушення структурної організації кардіоміоцитів свідчили гісто-стереометричні показники шлуночків. Незалежно від типу запальної реакції характерним для розвитку АМП було збільшення діаметрів ядра та кардіоміоцитів шлуночків, ядерно-цитоплазматичного та стромально-кардіоміоцитарного відношень, особливо в міокарді лівого шлуночка. Інтенсивність виявлених змін була максимальною на 24 год розвитку АМП. Хоча ознаки структурних змін зменшувалася до 7 доби спостереження, повного відновлення зазначених вище параметрів не відбувалося незалежно від типу запальної реакції.

Слід сказати, що і планіметричні і гісто-стереометричні параметри шлуночків інтенсивніше змінювалися у тварин з гіпо- та гіперергічним перебігом запальної реакції. Це в свою чергу відображало інтенсивніші деструктивні процеси, які виникали в лівому шлуночку. Саме за цих типів запальної реакції об'ємний відсоток ушкоджених кардіоміоцитів був достовірно більший, ніж за нормергічного. За нормергічного перебігу запальної реакції на 1 год АМП об'ємний відсоток пошкоджених кардіоміоцитів зріс в 5,6 раза, на 24 год АМП – в 12,1 раза, на 7 добу АМП – в 7,9 раза. За гіпоергічного перебігу запальної реакції аналогічна відмінність становила на 1 год АМП 6,5 раза, на 24 год АМП – 13,5 раза, на 7 добу АМП – 8,8 раза, а за гіперергічного – відповідно в 6,6 раза, 15,3 раза, та 7,6 раза. Важливо, що на етапі початкових та максимальних змін в міокарді (1 та 24

год АМП) ступінь пошкодження міокарда шлуночків був більший за гіперергічного перебігу запальної реакції, а на 7 добу – за гіпоергічного.

Відмінність у ступені пошкодження міокарда підтверджує висловлені попередньо припущення про те, що інтенсивніші метаболічні зрушення, вищий ступінь ендотоксемії, спричиненої аномальним перебігом запальної реакції, суттєво вплинуть на структуру та відновні процеси в серці. Підтвердженням тому – показники відсотка некротизованих клітин, які на 7 добу розвитку АМП за гіпо- та гіперергічного перебігу запальної реакції були значно більшими, ніж за нормергічного. В даному випадку безсумнівною є визначальна роль реактивності організму. Адже уведення однакової дози адреналіну на тлі гіпо- чи гіперергії механізмів, які забезпечували реалізацію запальної відповіді (неспецифічні та специфічні), спричиняло різні за інтенсивністю метаболічні розлади, ступінь ендотоксемії. Це, як відомо, впливає і на інтенсивність гемодинамічних порушень та адаптаційної перебудови скоротливого міокарда [71, 80, 90].

Структурними ознаками пошкодження міокарда на ранніх етапах спостереження були зворотні і незворотні зміни кардіоміоцитів. Характерними були дрібновогнищеві некрози, міофібрилярна дегенерація, гіперскорочення ділянок серцевого м'яза з вираженими смугами скорочення міофібрил і появою гранулярності, що узгоджується з даними інших дослідників [98, 110, 164]. Слід відмітити, що на 1 год розвитку АМП за нормергічного перебігу запальної реакції в міокарді домінували контрактурні зміни; за гіпоергічного – реологічні зміни з незначними проявами периваскулярного набряку; за гіперергічного – некротичні зміни. Про розлади гемодинаміки свідчили капіляростаз, дрібновогнищеві крововиливи, повнокрів'я та розширення судин, явища периваскулярного і стромального набряків. Це узгоджується з даними літератури і можна пояснити токсичним впливом катехоламінів не тільки на міокард, але й на ендотеліоцити і базальні мембрани судин, виділенням значної кількості ендотелінів, прозапальних вазоактивних цитокінів [96, 101, 128].

На 24 год розвитку АМП, особливо за гіперергічного перебігу запальної реакції, спостерігали незворотний фрагментарний розпад міофібрил, запальна інфільтрація строми гранулоцитами, гістіоцитами та лімфоцитами. У тварин з нормергічним перебігом запальної реакції на тлі дрібновогнищевих метаболічних уражень серцевого м'яза відбувалися регенераторні процеси, які, незважаючи на ранній період розвитку АМП, сприяють збереженню архітектоніки органа [181]. За гіпоергічного перебігу запальної реакції дистрофічно-некротичні були менш виражені, що пояснюється меншим, ніж у тварин інших експериментальних груп, накопиченням токсичних метаболітів. Кількість кардіоміоцитів з контрактурами міофібрил та суцільною анізотропією була помірною. Разом з тим, чітко виявлялися дрібні вогнища із формуванням склерозу, ймовірно через наростаючу циркуляторну гіпоксію [98]. Встановлені порушення гемодинаміки із пошкодженням судин мікроциркуляторного русла могли бути наслідком агрегації тромбоцитів, спричиненої адреналіном, накопиченням ЦК (через недостатню елімінацію) та прозапальних цитокінів. Слід сказати, що інтенсивність описаних порушень на 1 та 24 год розвитку АМП була найбільшою за гіперергічного перебігу запальної реакції, що підтвердилося високим відсотком пошкоджених кардіоміоцитів. Це пояснюється інтенсивнішими мембраноруйнівними процесами, які й спричиняли зростання в крові активності трансаміназ, концентрації продуктів ПОЛ та СМП.

На 7 добу експерименту за нормергічного перебігу запальної реакції осередків міоцитолізу вже не спостерігали, прояви інтерстиціального та периваскулярного набряку зменшувалися, венозний застій не виявлявся. Натомість було видно вогнища сполучної тканини, компенсаторну гіпертрофію окремих кардіоміоцитів. Інфільтрація лімфо- і гістіоцитами тканини, яка оточувала некрози, свідчила про активну репарацію міокарда.

В міокарді тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції виявляли пізні деструктивні зміни кардіоміоцитів за типом контрактур і скибчастого

розпаду, стази еритроцитів у вигляді ниткоподібних стовпчиків, незначний периваскулярний набряк та лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. Набряк поширювався на паренхіму тканини і проявлявся незначним, але дифузним розволокненням тканини. Слід згадати, що концентрація ЦК на даному етапі спостереження в крові цих тварин була в межах норми, що, зважаючи на високий вміст Ig M, могло бути наслідком відкладання їх в судинах мікроциркуляторного русла. Суттєве зменшення сорбційної здатності еритроцитів свідчило про порушення фізико-хімічних характеристик, що могло сприяти їхньому злипанню та вносило значну лепту в описані вище розлади кровообігу. Зрозуміло, що за таких умов виникала циркуляторна гіпоксія, яка є важливим фактором пролонгації деструктивних процесів [98], про що свідчило збільшення вмісту ДК та ознак ендотоксемії.

В міокарді тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції на 7 добу АМП виявлялися “свіжі” судинні порушення у вигляді підвищення судинної проникності з розвитком значного стромального і периваскулярного набряку, повнокрів'я, стазу, мікротромбозу на тлі стромальної лімфоїдної інфільтрації. Спостерігали вогнищеві деструктивні ураження м'язових волокон, зокрема міоцитоліз із порушенням їх тинкторіальних властивостей, помірну лімфогістіоцитарну інфільтрацію. За даними окремих дослідників такі зміни є підґрунтям для розвитку дилатаційної міокардіопатії [194]. Загалом, аналіз стану міокарда свідчив про те, що процес відновлення зруйнованого міокарду за гіпо- та гіперергічного перебігу запальної реакції був порушений.

Електронно-мікроскопічні дослідження підтвердили різницю у пошкодженні міокарда тварин різних експериментальних груп, що проявлялося деструкцією кардіоміоцитів різної важкості. Наростання проявів пошкодження з 1 до 24 год з наступним зменшення до 7 доби підтвердило дані інших авторів [110, 120, 175].

На ранніх стадіях (1 та 24 год) розвитку АМП найбільш суттєві зміни ультраструктурної організації кардіоміоцитів були у тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції. Пошкодження проявлялися значними

порушеннями скоротливого апарату у вигляді контрактур, міоцитолізу і фрагментарного розпаду міофібрил. Важливо, що суттєво порушувалася ультраструктура мітохондрій, лізосом, ядер, саркоплазматичного ретикулуму. Це могло бути наслідком не тільки прямого токсичного впливу адреналіну та значної активації ПОЛ, але й виділення великої кількості прозапальних цитокінів, накопичення токсичних продуктів протеолізу, циркулюючих імунних комплексів. Все це в комплексі сприяє порушенню транспорту та засвоєння кисню з розвитком глибокого енергодефіциту [62, 98, 112, 113].

На 7 добу АМП ультраструктурна організація кардіоміоцитів була найкращою у тварин з нормергічним перебігом запальної реакції. Відсутність вогнищ некрозу та наявність ділянок сполучнотканинних волокон свідчили про достатню активність репаративних процесів, чого не спостерігали у тварин з гіпер- та гіпоергічним перебігом запальної реакції.

На 7 добу розвитку АМП у тварин з гіпоергічним перебігом запального процесу зміни ультраструктури кардіоміоцитів були найбільшими. По при порушення мітохондрій, домінуючими все ж таки були зміни судинного русла, які проявлялися розширенням просвітів капілярів, набуханням ендотеліоцитів, розширенням периваскулярного простору. Суттєвий внесок в розвиток такого роду порушень, ймовірно, вносили значні метаболічні розлади та ендотоксемія, ступінь яких на даному етапі спостереження у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції був найбільшим. Часткова фрагментація та значне розширення мембран саркоплазматичного ретикулуму, які спостерігалися в кардіоміоцитах, становлять небезпеку в плані порушення процесів збудження і скорочення, що лежить в основі аритмій та серцевої недостатності [101]. Зміни ультраструктури кардіоміоцитів тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції можна було оцінити, як такі, що свідчили про пластичну недостатність серця. Суттєве пошкодження міофібрил, втрата чіткості міофіламентів, змінені вставні диски, потовщення десмосом є свідченням порушення

внутрішньоклітинної регенерації кардіоміоцитів і можуть бути внаслідком недостатнього синтезу білків [93]. Враховуючи суттєву роль в процесах відновлення пошкодженої тканини фагоцитів та імунокомпетентних клітин, слід сказати, що саме за гіпоергічного перебігу запальної реакції кількість і активність фагоцитуючих клітин, які впливають на синтез про- та протизапальних цитокінів, була суттєво зниженою. За таких умов можна передбачити недостатнє утворення трансформуючого фактору росту- β , який через рецепторні протеїнкінази стимулює проліферацію фібробластів і їх активність, синтез міжклітинного матриксу, загоєння зони ушкодження [236].

У тварин з гіперергічним перебігом запальної реакції субмікроскопічно спостерігали картину альтеративної недостатності серця, про що свідчили руйнування ядерної оболонки, глибока деструкція ядра та цитоплазми частини кардіоміоцитів. Такі зміни характеризують припинення функціональної активності клітин через незворотні зміни з наступною загибеллю [119, 120]. В даному випадку, ймовірно, надмірна активація лейкоцитів, синтез значної кількості прозапальних цитокінів ініціювали оксидативний стрес. Це, в свою чергу, спровокувало накопичення великої кількості токсичних продуктів катаболізму, розлади гемоциркуляції, замикання хибного кола і пролонгацію альтеративних процесів. Загалом можна констатувати, що за зміненої реактивності розвиток некротичного процесу в міокарді відбувався в умовах порушеного взаємозв'язку між процесами деструкції і відновлення.

Отже, проведені дослідження дозволили встановити суттєвий вплив типу запальної реакції на розвиток АМП. На ранніх етапах реалізації кардіотоксичного ефекту адреналіну ознаки порушень метаболізму та структурної організації кардіоміоцитів, ступінь ендогенної інтоксикації та зміни в реагуванні імунної системи найбільш інтенсивно виявляються за гіперергічного перебігу запальної реакції, а на 7 добу – за гіпоергічного. Значну лепту в механізми руйнації міокарда, ініційовані адреналіном,

вносить депресія фагоцитарної активності лейкоцитів, що ускладнює елімінацію циркулюючих імунних комплексів, зменшує ефективність імунних реакцій, порушує структурну організацію та відновні процеси в міокарді. Отримані дані довели, що ускладнений перебіг некротичного процесу є наслідком зміненої реактивності організму, зокрема гіпо- та гіперергічного перебігу запальної реакції.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, яка полягає у з'ясуванні особливостей розвитку адреналінової міокардіопатії залежно від типу запальної реакції, яке базується на результатах дослідження ступеня метаболічних та структурних змін в серці, активності гуморальної ланки імунітету, системи комплементу та фагоцитів, ендогенної інтоксикації. Отримані дані дозволять диференційовано корегувати перебіг некротичного процесу в міокарді на тлі порушеної реактивності.

1. Адреналінове пошкодження міокарда супроводжується збільшенням у крові щурів активності аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази, концентрації дієнових кон'югатів та малонового диальдегіду. Інтенсивність змін на 1 год спостереження є найбільшою за гіперергічного, на 24 год – за нормергічного, на 7 добу – за гіпоергічного типу запальної реакції. Підвищення на 7 добу спостереження активності трансаміназ та вмісту метаболітів ліпопероксидації в крові тварин з гіпер- та, особливо, гіпоергічним типом запальної реакції відображає пролонгацію процесу руйнування міокарда на тлі недостатньої потужності системи антиоксидантів (церулоплазміну і супероксиддисмутази).

2. Пошкодження міокарда адреналіном спричиняє розвиток лейкоцитозу, ступінь якого на 1 год розвитку некротичного процесу є найбільшим за гіперергічного типу запальної реакції (на 32,9 %, $p < 0,001$), на 24 год – за нормергічного (на 42,3 %, $p < 0,001$), на 7 добу – за гіперергічного (на 18,5 %, $p < 0,05$) та гіпоергічного (на 15,8 %, $p < 0,01$). Найбільший ступінь депресії активності фагоцитуючих клітин, що супроводжує гіпоергічний перебіг запальної реакції на всіх етапах розвитку адреналінової міокардіопатії відображає пригнічення даної ланки реалізації запальної відповіді.

3. Ушкодження серця адреналіном супроводжується збільшенням концентрації середньомолекулярних пептидів та сорбційної здатності еритроцитів, що свідчить про розвиток ендогенної інтоксикації, ступінь якої на 1 год спостереження є найбільшим за гіперергічного типу запальної реакції, на 24 год та 7 добу – за гіпоергічного. За всіх типів запальної реакції на 7 добу після уведення кардіотоксичної дози адреналіну вміст середньомолекулярних пептидів залишається збільшеним (вміст СМП/254 за нормергічного типу запальної реакції – на 20,7 % ($p < 0,05$), за гіперергічного – на 23,3 % ($p < 0,001$), за гіпоергічного – в 2,1 раза ($p < 0,001$)). Ступінь ендотоксемії на даному етапі спостереження є найбільшим за гіпоергічного типу запальної реакції.

4. Ступінь змін гуморальної ланки імунітету при пошкодженні міокарда адреналіном залежить від типу запальної реакції. Для нормергічного типу характерним є збільшення концентрації Ig A, M та G на 1 год, 24 год і 7 добу адреналінового пошкодження міокарда. Збільшення вмісту імуноглобулінів, більш інтенсивне за гіперергічного та незначне – за гіпоергічного перебігу запальної реакції, виникає вже в ранні терміни розвитку адреналінової міокардіопатії (1 та 24 год), зменшується до 7 доби.

5. Пошкодження міокарда адреналіном супроводжується накопиченням у крові щурів циркулюючих імунних комплексів, що на 1 та 24 год спостереження є найбільшим за нормергічного типу запальної реакції, а на 7 добу – за гіпоергічного. Комплементарна активність сироватки крові тварин збільшується на всіх етапах розвитку некротичного процесу і її інтенсивність на 1 та 24 год спостереження є найбільшою за гіпоергічного типу запальної реакції, на 7 добу – за нормергічного, що свідчить про меншу залежність даного механізму реалізації запальної відповіді від реактивності організму.

6. Адреналінове пошкодження серця спричиняє появу в міокарді тварин гемодинамічних розладів, некротичних, некробіотичних, дистрофічних, інфільтративних змін, які нарастають упродовж доби

спостереження найбільш інтенсивно за гіперергічного типу запалення. Репаративні процеси в міокарді на 7 добу розвитку адреналінового пошкодження за зміненої реактивності слабо виражені. За гіпоергічного типу запальної реакції мають місце вогнищеві деструктивні ураження м'язових волокон і помірна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація, тоді як за гіперергічного – переважають гострі розлади кровообігу в судинах дрібного калібру, з'являються свіжі осередки некрозу, незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація.

7. Розвиток адреналінового пошкодження серця супроводжується порушеннями структурної та ультраструктурної організації міокарда шлуночків, інтенсивність яких залежить від характеру перебігу запальної реакції. Порушення ядерно-цитоплазматичного та стромально-кардіоміоцитарного відношень посилюються протягом перших 24 год і зменшуються до 7 доби і є більшими за гіпо- та гіперергічного типу запальної реакції. Об'ємний відсоток ушкоджених кардіоміоцитів на 1 та 24 год адреналінового пошкодження є найбільшим за гіперергічного, а на 7 добу – за гіпоергічного типу запальної реакції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
2. Автандилов Г. Г. Система кардиомиоцит-капилляр сердца человека в норме и при остром инфаркте миокарда (стереометрическое исследование) / Г. Г. Автандилов, Т. А. Гевондян // Кардиология. – 1979. – Т 19, №10. – С. 79-83.
3. Амосова Е. Н. Роль свободных радикалов в патогенезе ишемического повреждения миокарда / Е. Н. Амосова, Г. Б. Афонина, Е. В. Русин [и др.] // Укр. кардіол. журнал. – 1999. – № 2. – С. 121-126.
4. Анализ антиоксидантных свойств хитозана и его олигомеров. / А. С. Корягин, Е. А. Ерофеева, Н. О. Якимович [та ін.] // Бюллетень эксперим. биол. и мед. – 2006. – Т. 142, № 10. – С. 444-446.
5. Антиоксидантні засоби – необхідні компоненти комплексної фармакотерапії / Н. О. Горчакова, С. А. Олійник, К. Г. Гаркава [та ін.] // Фітотерапія в Україні. – 2000. – № 1. – С. 7-13.
6. Антиоксиданты церулоплазмин и лактоферрин в профилактике и лечении послеоперационных осложнений у онкологических больных / Н. В. Эделева, Т. В. Сергеева, Е. Р. Немцова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 5. – С. 61-64.
7. Бажора Ю.І. Механізми макромолекулярних взаємодій у системному гомеостазі при формуванні первинної імунної відповіді в експерименті / Ю .І. Бажора, Ю. В. Петрашевич // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 5, № 3. – С. 162-167.
8. Бахуташвили З. Антиоксидантный эффект Плаферона и Плаферона ЛБ в эксперименте во время инфаркта миокарда / З. Бахуташвили // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т.5, № 3. – С. 409-412.
9. Білецький С. С. Деякі аспекти впливу метопрололу, карведилолу та мелатоніну на стан пероксидного окиснення ліпідів, окислювальної

- модифікації білків та антиоксидантний захист крові хворих на інфаркт міокарда / С. С. Білецький // Клін. та експерим. патол. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 10-13.
10. Бойків А. Б. Активність трансаміназ у сироватці крові піддослідних груп тварин з адреналіновою міокардіопатією при різних типах запальної реакції / А. Б. Бойків, І. Р Мисула // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 38-41.
 11. Бойків А. Б. Відносний об'єм уражених кардіоміоцитів шлуночків серця білих щурів з різним типом запальної реакції після введення кардіотоксичної дози адреналіну/ А. Б. Бойків // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 2. – С.113.
 12. Бойків А. Б. Гуморальний імунітет у тварин з адреналіновою міокардіопатією при різних типах запальної реакції / А. Б. Бойків // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского. – 2006. – Т. 142, Ч. 3. – С. 204.
 13. Бойків А. Б. Зміни гуморального імунітету у тварин з адреналіновою міокардіопатією при різних типах запальної реакції / А. Б. Бойків // Вісник наукових досліджень. – 2008. – № 3. – С. 60-63.
 14. Бойків А. ПОЛ та АОС у крові щурів з різним типом запальної реакції після введення кардіотоксичної дози адреналіну / А. Бойків, О. Авдєєв, Л. Кіналь // XI ювілейний міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, присвячений 50-річчю заснування ТДМУ, 10-12 трав. 2007 : збірник матеріалів конгресу. – Тернопіль, 2007. – С. 209.
 15. Бойків А. Б. Стан ендогенної інтоксикації у тварин з різним типом запальної реакції при адреналіновій міокардіопатії / А. Б. Бойків // Медична хімія. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 87-91.
 16. Бойків А. Б. Стан перекисного окиснення ліпідів та активність антиокиснювальної системи у крові щурів з різним типом запальної

- реакції після введення кардіотоксичної дози адреналіну / А. Б. Бойків // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 3. – С. 74-77.
17. Бойків А. Б. Ультраструктурні зміни міокарда щурів при гіпоергічному та гіперергічному перебігу адреналінової міокардіопатії в експерименті / А. Б. Бойків // Світ медицини і біології. – 2008. – № 2, Ч. II. – С. 15-20.
18. Братусь В. В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, клиника, лечение / В. В. Братусь, В. А. Шумаков, Т. В. Талалаева. – К. : Четверта хвиля, 2004. – 576 с.
19. Бульда В. І. Структурно-функціональний стан мембран еритроцитів при серцевій недостатності / В. І. Бульда // Укр. науково-медичний молодіжний журнал. – 1998. – № 1. - С. 3-7.
20. Бурлака А. П. Радикальні форми кисню та оксиду азоту при пухлинному процесі / А. П. Бурлака, Є. П. Сидорик. – Київ : Наукова думка, 2006. – 226 с.
21. Вакалюк І. П. Антиоксидантний захист та стан пероксидного окислення ліпідів в аспекті тривалої ліпідзнижучої та гепатопротекторної терапії / І. П. Вакалюк, В. І. Клименко, А. О. Клименко // Вісн. наук. досл. – 2006. – № 4. – С. 93-95.
22. Взаємодія гормональних, медіаторних і субстратних механізмів у регуляції кровопостачання, метаболізму та функції міокарда / О. П. Нещерет, І. В. Гончар, І. В. Шепеленко [та ін.] // Фізіол. журнал. – 2006. – Т.52, № 2. – С. 125.
23. Визир В. А. Иммунологические механизмы формирования и прогрессирования сердечной недостаточности / В. А. Визир, А. Е. Березин // Запорожский медицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 38-45.
24. Влияние анксиолитических средств на некоторые иммунологические показатели у стрессированных крыс / З. Б. Арушян, М. А. Батурина, З.

- В. Бейер [и др.] // Экспер. и клин. фармакол. – 2003. – № 6. – С. 45-47.
25. Волкова О. В. Основы гистологии с гистологической техникой / О. В. Волкова, Ю. К. Елецкий. – М. : Медицина, 1982. – 304 с.
26. Волосянко А. Б. Роль імунних комплексів при хронічних гепатитах В у дітей і їх динаміка в процесі лікування / А. Б. Волосянко // Одеський медичний журнал. – 2000. – № 6. – С. 56-58.
27. Вплив дозованого фізичного навантаження на імунний статус осіб молодого віку / Б. Д. Луцик, Л. Є. Лаповець, О. Г. Марський [та ін.] // Львівський медичний часопис. – 2003. – № 1. – С. 14-15.
28. Гаврилов В. Б. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. М. Бидула, Д. А. Фурманчук // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – № 2. – С. 13-17.
29. Гаєвська М. Ю. Циркуючі імунні комплекси за умов норми і патології / М. Ю. Гаєвська // Вісн. наук. досл. – 2000. – № 4. – С. 37-40.
30. Гаргін В. В. Патологічна анатомія вегетативної нервової системи серця при ішемічній хворобі серця : автореф. дис. на здобуття вч. ступеня д-ра мед. наук : спец. – 14.03.02 «Патологічна анатомія» / В. В. Гаргін. – Харків, 2007. – 36 с.
31. Гацура С. В. Влияние эналаприла малеата и лозартана на размеры экспериментального инфаркта миокарда, сродство гемоглобина к кислороду и некоторые показатели перекисного окисления липидов / С. В. Гацура, В. В. Зинчук // Эксперим. и клин. фармак. – 2004. – Т. 67, № 1. – С. 19-21.
32. Гитель Е. П. Роль интерлейкинов в патогенезе атеросклероза / Е. П. Гитель, Д. Е. Гусев, Е. Г. Пономарь // Клиническая медицина. – 2006. – № 6. – С. 10–16.
33. Глебов А. Н. Прооксидантно-антиоксидантное состояние организма при окислительном стрессе в условиях коррекции L-аргинин-NO-системы / А. Н. Глебов, В. В. Зинчук // Бюлл. эксперим. биол. и мед.. –

2006. – Т. 141, № 4. – С. 368-370.
34. Гнатюк М. С. Адаптаційні зміни просторових параметрів камер серця при токсичному ураженні / М. С. Гнатюк, А. М. Пришляк // Вісн. наук. досл. – 2002. – № 2. – С. 123-125.
35. Гриневич Ю. А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю. А. Гриневич, А. М. Алферов // Лабораторное дело. – 1981. – № 8. – С. 493-495.
36. Гуморальні імунологічні аспекти патогенезу ревматизму, неревматичного кардиту та ювенільного ревматоїдного артриту у дітей / П. С. Мощич, А. В. Гаєвська, Ю. В. Марушко [та ін.] // Лік. справа. – 2001. – № 5-6. – С. 48-52.
37. Гуралюк В. М. Добові ритми концентрації адреналіну в плазмі крові білих щурів при дії іммобілізаційного стресу / В. М. Гуралюк // Фізіологічний журнал. – 2006. – Т. 52, №2. – С.121-122.
38. Гусева С. А. Церулоплазмин: физико-химические свойства, функции в организме, клиническое применение / С. А. Гусева, А. О. Петруша, Я. П. Гончаров // Укр. журн. гематології та трансфузіології. – 2004. – Т. 4, № 3. – С.46-52.
39. Дацко Т. В. Особливості морфологічних змін печінки при адреналіновій міокардіодистрофії у тварин з різною стійкістю до гіпоксії / Т. В. Дацко // Наук. вісник Ужгородського університету. Серія : Медицина. – 2000. – № 12. – С. 29-30.
40. Дзизинский А. А. Клиническое значение хемилюминесценции лейкоцитов при инфаркте миокарда / А. А. Дзизинский, С. В. Калмыков // Терапевт. архив. 1991. – Т. 63, № 4. – С. 73-76.
41. Діка А. Зміни показників протеїно- та імунограми при гострому інфаркті міокарда / А. Діка // Практична медицина. – 2003. – Т. 9, № 4. – С. 82-85.
42. Диагностическая ценность оценки проницаемости мембран эритроцитов в качестве критерия интоксикационного синдрома / З. А.

- Петросян, Н. А. Неделько, А. Х. Каде [и др.] // Клинич. лабор. д-ка. – 2001. – № 8. – С. 5-8.
43. Диеновые конъюгаты плазмы крови при стимуляции и ингибировании перекисного окисления липидов у собак с различными формами заживления экспериментального инфаркта миокарда / В. Н. Сокрут, Н. И. Яблучанский, Ю. И. Жданюк [и др.] // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1991. – № 4. – С.37-38.
44. Динамика структурно-геометрических и функциональных показателей левого желудочка в ранние и поздние сроки инфаркта миокарда / Т. Р. Рябова, В. В.Рябов, А. А. Соколов [и др.] // Ультразвук и функц. диагнос. – 2001. – № 3. – С. 54-60.
45. Добровольський В. В. Ультраструктурні характеристики ішемічного та реперфузійного ушкодження міокарда та його попередження за допомогою трамадолу / В. В. Добровольський, О. О. Столярчук, А. П. Король // Укр. кард. журнал. – 2001. – № 3. – С. 66-70.
46. Долгих В. Т. Механизмы повреждения и защиты сердца при острой смертельной кровопотери / В. Т. Долгих // Вестн. рос. АМН. – 2002. – № 8. – С. 25-32.
47. Долженко М. М. Особливості гемодинамічних параметрів у хворих із постінфарктною ішемією міокарда / М. М. Долженко // Медичні перспективи. – 2001. – Т. 6, № 1. – С. 10-12.
48. Дубинина Е. Е. Роль активних форм кислорода в качестве сигнальних молекул в метаболізмі тканин при состояниях окислительного стресса / Е. Е. Дубинина // Вопр. мед. химии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 561-581.
49. Дьяченко Т. С. Информативность биохимических показателей плазмы крови при острой и хронической ишемической болезни сердца / Е. С. Дьяченко, В. Е. Веровский, О. В. Островский // Клинич. лабор. диагн.. – 2007. – № 6. – С. 31-33.
50. Евсевьева М. Е. Стрессорная перестройка миокарда: динамика структурных изменений при различных видах стресса / М. Е.

- Евсевьева // Бюл. exper. биол. – 2000. – Т. 130, № 10. – С. 378-381.
51. Экспериментальне дослідження кардіотропності препаратів біофлавоноїдного ряду / Т. С. Сахарова, Л. В. Яковлева, Є.М. Горбань [та ін.] // Мед. хім. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 13-15.
52. Ефремов А. В. Системные нарушения метаболизма при остром инфаркте миокарда и методы его коррекции / А. В. Ефремов, А. Р. Антонов, Т. А. Литвинова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – № 2. – С. 27-28.
53. Єльський В. М. Роль вільнорадикального окислення в реалізації стресу / В. М. Єльський, І. І. Зінкович, О. Д. Якубенко // Досягнення біології та медицини. – 2004. – № 1. – С. 53-56.
54. Жаворонок Т. В. Нарушение «окислительного» метаболизма при острых воспалительных заболеваниях / Т. В. Жаворонок, Е. А. Степовая, Н. В. Рязанцева // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 12. – С. 10-14.
55. Закиров Н. У. Кардиопротекторное действие глицирама при изадриновом повреждении миокарда / Н. У. Закиров, М. И. Айзиков, А. Г. Курмуков // Экспер. и клин. фармакол. – 2000. – Т. 63, № 5. – С. 24-26.
56. Застосування вобензиму для корекції порушень перекисного окислення ліпідів і синдрому ендогенної інтоксикації при автоімунних ускладненнях гострого інфаркту міокарда / М. І. Швед, І. П. Тофан, Л. В. Радецька [та ін.] // Вісник наук. досліджень. – 2006. – № 4. – С.107-110.
57. Застосування церулоплазміну для профілактики ускладнень комплексного лікування хворих онкологічного профілю / О. О. Литвиненко, О. П. Кабан, Л. М. Гуніна [та ін.] // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2005. – № 1-2. – С.69-73.
58. Зиятдинова Г. К. Интегральная антиоксидантная емкость плазмы крови и ее взаимосвязь с содержанием микроэлементов / Г. К.

- Зиятдинова, А. А. Лапин, В. И. Погорельцев [и др.] // Патол. физиол. и экспер. терапия. – 2006. – № 1. – С. 15-17.
59. Ігрунова К. М. Апоптоз мононуклеарних клітин крові у хворих з патологією серцево-судинної системи / К. М. Ігрунова, М. М. Моторна, І. І Степанова // Лабор. д-ка. – 2004. – № 1. – С. 16-18.
60. Ігрунова К. М. Особливості біохімічного гомеостазу при різних формах імобілізаційного стресу у щурів / К. М. Ігрунова, О. В. Зарубіна // Укр. кардіол. журнал. – 2007. – № 5. – С. 193.
61. Изменения функции саркоплазматического ретикулума и содержания фосфолипидов в миокарде при иммунном воздействии на сердце / Г. А. Чердниченко, А. А. Мойбенко, Г. И. Марченко [и др.] // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1992. – № 2. – С.33-36.
62. Изменения энергетического метаболизма и сократительной функции сердца в процессе развития очаговых некрозов миокарда / В. В.Мальшев, Е. Н. Екимов, И. Г. Харитончик [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1986. – Т. 102, № 11. – С. 534-536.
63. Імунний статус та атерогенний потенціал у хворих на інфаркт міокарда на етапі реабілітації / О. М. Рябокони, Т. І. Гавриленко, О. М. Корніліна [та ін.] // Медичні перспективи. – 2000. – Т. 5, № 2. – С. 49-51.
64. Иммунный статус у больных с сердечно-сосудистой патологией / А. В. Зурочка, О. С. Абрамовских, К. В. Никушкина [и др.] // Клинич. лабор. д-ка. – 2001. – № 10. – С. 16.
65. Каверина Н. В. Противофибрилляторное действие антиаритмических средств различных классов в условиях активации парасимпатической нервной системы / Н. В. Каверина, Г. Г. Чичканов, Н. Б. Цорин // Эксперим. и клин. фармакол. – 2004. – Т. 67, № 6. – С. 30-31.
66. Каленикова Е. И. Хроническое введение коэнзима Q₁₀ ограничивает постинфарктное ремоделирование миокарда у крыс / Е. И. Каленикова, Е. А. Городецкая, Е. Г. Колокольчикова // Биохимия. – 2007. – Т.72,

- вып. 3. – С. 407-415.
67. Калинин М. Н. Метаболические предпосылки внезапной смерти от ишемической болезни сердца / М. Н. Калинин // Патол. физиол. и exper. тер. – 1997. – № 2. – С. 43-46.
68. Капелько В. И. Регуляторная роль кислородных радикалов в миокардиальных клетках / В. И. Капелько // Росс. физиол. журнал им И.М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 6. – С. 681-692.
69. Карнаух Е. В. Патогенетичний аспект кардіопротекторної дії антистресових засобів / Е. В. Карнаух, Л. Т. Киричок // Ліки. – 1999. – № 2. – С. 7-11.
70. Кинетика миоглобина, креатинкиназы и аспартатаминотрансферазы при неосложненном и осложненных формах заживления инфаркта миокарда в эксперименте / В. Н. Сокрут, Н. И. Яблучанский, И. И. Зинкович [и др.] // Патол. физиол. и experим. терапия. – 1992. – № 1. – С.15-17.
71. Клазматоз як типова реакція ендотеліоцитів на дію пошкоджуючих факторів / І. П. Герелюк, І. М. Лучко, В. І. Герелюк [та ін.] // Фізіол. журн. – 2000. – Т. 46, № 2 (додаток). – С. 5-6.
72. Клес О. В. Ефекти впливу інтервального гіпоксичного тренування на окремі ланки окисного метаболізму тканин серця, печінки та крові щурів за дії малих доз радіації / О. В. Клес // Exper. фізіол. та біохім.. – 2007. – № 3. – С. 31-35.
73. Клименко М. О. Клітинні та молекулярні, локальні та системні механізми гострого та хронічного запалення / М. О. Клименко, Р. У. Ліпшиць, С. В. Татарко [та ін.] // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского. – 2006. – Т. 142, Ч. 3. – С. 218-219.
74. Клінічна імунологія / Ю. І. Бажора, В. М. Запорожан, В. Й. Кресюн, І.

- М. Годзієва. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2000. – 384 с.
75. Ковтунова М. Е. Церулоплазмин и среднемoleкулярные пептиды как критерии течения острого миелобластного лейкоза / М. Е. Ковтунова, В. Н. Паньков, Н. Н. Перевалова // Клинич. лаб. д-ка. – 2003. – № 5. – С. 52-54.
76. Козлюк А. С. Иммунологические методы в гигиенических исследованиях / А. С.Козлюк, Л. А. Анисимов, И. Г Шройт. – Кишинев : Штиинца, 1987. – 115 с.
77. Козырева Т. В. Влияние скорости и глубины охлаждения крыс на иммунный ответ и содержание кортикостерона в плазме крови / Т. В. Козырева, Л. С. Елисеева, В. А. Вавилин // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 12. – С. 1618-1623.
78. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1982. – 311 с.
79. Комаров Ф. И. Биохимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин, В. В. Меньшиков. – Элиста : АПП "Джангар". – 1999. – 250 с.
80. Конончук М. А. Морфофункціональний стан міокарда залежить від ступеня обмеження кровопостачання / М. А. Конончук, В. В. Вербицький // Лікарська справа. – 2006. – № 1-2. – С.53-58.
81. Корякина Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обор литературы) / Е. В. Корякина, С. В. Белова // Клинич. лабор. д-ка. – 2004. – № 3. – С. 3-8.
82. К оценке метаболических, иммунных и функциональных нарушений при острой коронарной недостаточности / И.В. Логачева, Л.А. Лещинский, М. Ю Колесникова, И. Р. Стайсин // Рос. кардиол. журн. – 2002. – № 4. – С. 23-26.
83. Крылов В. Н. Влияние убихинона-10 на энергетический обмен и ПОЛ в миокарде крыс при ишемии / В. Н. Крылов, Л. Д. Лукьянова, А. С. Корягин // БЭБИМ. – 2000. – Т. 130, № 7. – С. 35-38.

84. Кукоб Т. В. Кардіопротективний вплив α -ліноленової кислоти / Т. В. Кукоб, А. В. Коцюруба, О. О. Мойбенко // Український кардіологічний журнал – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 44-49.
85. Кулинский В. И. Биохимические аспекты воспаления / В. И. Кулинский // Биохимия. – 2007. – Т. 72, вып. 6. – С. 733-746.
86. Кулинский В. И. Общая гормонология. Определение, значение, свойства и механизмы действия гормонов / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко. – Иркутск : Изд. ИГУ, 2005. – 168 с.
87. Курик О. Г. Патогістологія передсердно-шлуночкового пучка та його ніжок у померлих від гострої коронарної недостатності та інфаркту міокарда / О. Г. Курик, О. М. Атаманюк, Л. В. Боднар // Галицький лікарський вісник. – 2007. – Т. 14, № 1. – С. 51-54.
88. Ланкин В. З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – № 7. – С 48-61.
89. Лебедев В. В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных расстройств / В. В. Лебедев // Вестник Рос. АМН. – 2004. – № 2. – С. 34-40.
90. Левицький В. А. Деякі аспекти порушення мікроциркуляції в серцевому м'язі щурів при емоційно-больовому стресі, ускладненому гіперхолестеринемією / В. А. Левицький, М. І. Лучко, Н. Г. Міхєєва // Буковинський мед. вісник. – 2002. – Т. 6, № 2-3. – С. 135-137.
91. Лисенко О. В. Роль деяких продуктів катаболізму у перебігу ішемічної хвороби серця / О. В. Лисенко, І. І. Дейнеко // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 4. – С. 84.
92. Лоза Т. В. Роль судинної стінки в регуляції антиоксидантних властивостей крові при фізичному адаптованому навантаженні у щурів з різною емоційною реактивністю / Т. В. Лоза // Експерим. фізіол. та біохім. – 2000. – № 1(9). – С. 33-35.
93. Лушникова Е.Л. Альтеративная и пластическая недостаточность

- кардиомиоцитов : новодриновые повреждения миокарда в условиях антрациклиновой кардиомиопатии / Е. Л. Лушникова, Л. М. Непомнящих, Д. Е. Семенов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 131, № 6. – С. 697-702.
94. Люлька Н. О. Гуморальный імунітет у хворих на інфаркт міокарда в гострому та підгострому періодах / Н. О. Люлька // Вісн. наук. досл. – 1999. – № 3. – С. 27-30.
95. Люлька Н. О. Реактивність організму та її корекція у хворих на інфаркт міокарда / Н.О. Люлька. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2003. – 69 с.
96. Малая Л. Т. Неосложненные и осложненные формы заживления инфаркта миокарда / Л. Т. Малая, Н. И. Яблучанский, М. А. Власенко. – К. : Здоров'я, 1992. – 208 с.
97. Маркеры воспалительного ответа и размеры инфаркта миокарда / И. М. Корочкин, И. И. Чукаева, Н. В. Орлова [и др.] // Кардиология. – 1993. – № 1. – С. 46-47.
98. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму / О. О. Маркова. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – 150 с.
99. Маслов Л. Н. Регенерация миокарда человека / Л. Н. Маслов, В. В. Рябов, С. И. Сазонова [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия – 2006. – № 4. – С. 28-33.
100. Медведик Л. О. Дисфункція лівого шлуночка при токсичних ураженнях міокарда в поєднанні з ішемічною хворобою серця : автореф. дис. на здобуття наук. ступеню канд. мед. наук : 14.01.11 / Л. О. Медведик. – Івано-Франківськ, 2006. – 20 с.
101. Меерсон Ф. З. Первичное стрессорное повреждение миокарда и аритмическая болезнь / Ф. З. Меерсон // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 5. – С. 58-64.
102. Меньшикова Е. Б. Механизмы развития окислительного стресса при ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда / Е. Б.

- Меньшикова, И. К. Зенков, А. Ф. Сафина // Усп. совр. биол. – 1997. – Т. 3, вып. 3. – С. 362-373.
103. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму : Методичні рекомендації / М. А. Андрейчин, М. Д. Бех, В. В. Дем'яненко [та ін.] – Київ, 1998. – 31 с.
104. Мещишен І. Ф. Механізм окислювальної модифікації білків / І. Ф. Мещишен, В. П. Польовий // Буковинський медичний вісник. – 1999. – Т. 3, № 1. – С. 98-107.
105. Міщенко І. В. Реакції перекисного окиснення ліпідів і гемостазу у різних тканинах при гострому емоційно-больовому стресі / І. В. Міщенко // Фізіологічний журнал. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 66-69.
106. Микунис Р. И. Содержание в крови среднемoleкулярных пептидов при сердечно-сосудистых заболеваниях / Р. И. Микунис, М. И. Векслер // Клин. медицина. – 1990. – Т. 68, № 5. – С. 124-126.
107. Мисула І. Р. Загоєння кукси бронха після пульмонектомії у тварин з різною реактивністю / І. Р. Мисула, О. В. Вайда // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : мат-ли XLVI підсумкової наук.-практ. конф. – 2003. – № 1. – С. 147.
108. Мисула І. Р. Зміни активності АлАТ і АсАТ в крові щурів з адреналіновою міокардіопатією при різних типах запальної реакції / І. Р. Мисула, А. Б. Бойків // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : підсумкова наук.-практ. конф., 8 черв. 2007 : матеріали конф. – Тернопіль, 2007. – С. 144-145.
109. Мисула І. Р. Морфологічні зміни серцевого м'яза щурів при гіпоергічному та гіперергічному перебігу адреналінової міокардіопатії в експерименті / І. Р. Мисула, А. Б. Бойків // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 1(8) – С 47-50.
110. Мисула І. Р. Особливості стресорного ушкодження серця в старості і способи його попередження : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.03.05 „Патологічна фізіологія” / І. Р. Мисула.

- Одеса, 1996. – 38 с.
111. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
112. Мойбенко А. А. Адаптивные и деструктивные реакции организма при остром инфаркте миокарда: обоснование новых путей терапии / А. А. Мойбенко // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 159.
113. Мойбенко А. А. Иммуногенные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы / А. А. Мойбенко, В. Ф. Сагач. – К. : Наукова думка, 1992. – 204 с.
114. Мойбенко А. А. Особенности адаптации организма к ишемии и реперфузии миокарда. Новые пути терапии в эксперименте и клинике / А. А. Мойбенко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: труды Крымского гос. мед. университета им. С.И. Георгиевского. – 2006. – Т. 142, Ч. 3. – С. 204.
115. Молекулярные механизмы десенситизации β -адренергических рецепторов и аденилатциклазы в эндотелиальных клетках человека при гипоксии / В. А. Ткачук, Л. В. Буравкова, Т. Дж. Резник [и др.] // Рос. физиол. журн. им И.М. Сеченова. – 1997. – Т. 83, № 5-6. – С. 94-106.
116. Морфологічна верифікація патології міокарда: аналітичний огляд сучасних методик / В. П. Терещенко, Є. С. Самусєва, Л. М. Гаврилей [та ін.] // Патологія. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 74-77.
117. Морфология и биомеханика сердца / Е. М. Баженова, Г. Н. Бородина, В. Ю. Лебединский [и др.] // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 17.
118. Надточій С. М. Визначення стабільного фактору мітохондріального походження *in vivo* / С. М. Надточій, А. Ю. Богуславський, В. Ф. Сагач

- // Фізіол. журнал. – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 25-30.
119. Непомнящих Л. М. Особенности внутриклеточной регенерации кардиомиоцитов при пластической недостаточности миокарда / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова, Д. Е. Семенов // Бюл. exper. биол. – 2000. – Т. 130, № 10. – С. 463-468.
120. Непомнящих Л. М. Ультраструктура ядерного компартмента кардиомиоцитов при регенераторно-пластической недостаточности миокарда / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова, Д. Е. Семенов // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т. 130, № 12. – С. 681-686.
121. Оганов Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 1. – С. 4-7.
122. Озова Е. М. Воспаление и хроническая сердечная недостаточность. Роль статинов / Е. М. Озова, Г. К. Киякбаев, Ж. Д. Кобалава // Кардіологія. – 2007. – Т. 47, № 1. – С. 52-64.
123. Определение количества В-лимфоцитов и ЦИК у больных ИМ / И. М. Корочкин, И. И. Чукаева, С. И. Литвинова [и др.] // Кардиология. – 1985. – Т. 25, № 8. – С. 89-94.
124. Особенности иммунокомплексного процесса при инфаркте миокарда / И. М. Корочкин, И. И. Чукаева, С. Н. Литвинова [и др.] // Сов. медицина. – 1990. – № 4. – С. 7-11.
125. Особенности кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и моноцитов у больных нестабильной стенокардией и его коррекция предукталом / В. А. Романов, А. Е. Кратнова, Н. В. Романова [и др.] // Пат. физиол. и эксп. тер. – 2003. – № 3. – С. 14-17.
126. Павлова О. С. Характеристика імунного статусу хворих на різні форми ішемічної хвороби серця на санаторному етапі відновлювального лікування / О. С. Павлова, І. К. Бабова, А. А. Крокос // Наук. вісник Ужгородського університету. Серія : Медицина. – 2000.

- № 11. – С. 160-163.
127. Параметры клеточного иммунитета у больных острым коронарным синдромом / Г. Е. Кубенский, В. Н. Ардашев, С. А. Чернов [и др.] // Клин. мед. – 2006. – № 2. С. 32–35.
128. Паренхиматозно-стромальные отношения в миокарде: альтеративная недостаточность кардиомиоцитов и морфогенез очагового кардиосклероза / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова, Д. Е. Семенов [и др.] // Бюл. exper. биол. – 2002. – Т. 134, № 8. – С. 219-226.
129. Пархоменко А. Н. Патологические механизмы ишемического и реперфузионного повреждения миокарда в экспериментальных и клинических исследованиях / А. Н. Пархоменко, Ж. В. Брыль // Укр. кардіол. журнал. – 2000. – № 5-6. – С 95-99.
130. Передерій В. Г. Стрес і його наслідки / В. Г. Передерій, М. М. Безюк // Укр. медичний часопис. – 2003. – № 6. – С. 65-69.
131. Перший С. Б. Стресс и иммунитет / С. Б. Перший, Т. В. Кончугова – М. : Крон-Пресс, 1996. – 160 с.
132. Писаренко О. И. Метаболическая коррекция снижает размеры острого ишемического инфаркта миокарда у крыс / О. И. Писаренко, Л. И. Серебрякова, И. М. Студнева [и др.] // Бюл. exper. биол. и медицины. – 2006. – Т. 141, № 3. – С. 267-269.
133. Писаренко О. И. Снижение постишемических повреждений мембран кардиомиоцитов реперфузионным раствором / О. И. Писаренко, В. С. Шульженко, И. М. Ступнева // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2007. – Т. 143, № 1. – С. 20-22.
134. Поливода С. Н. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни: Практическое руководство / С. Н. Поливода, Ю. М. Колесник, А. А. Черепок – К. : Четверта хвиля, 2005. – 800 с.
135. Поляков А. Е. Изменения в сывороточном гомеостазе у пациентов с осложненным инфарктом миокарда / А. Е. Поляков, О. В. Хижняк //

- Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 160-161.
136. Порядин Г. В. Активационные маркеры лимфоцитов как показатели дисрегуляции иммунной системы при воспалении / Г. В. Порядин, Ж. М. Салмаси, А. Н. Казимирский // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2006. – № 1. – С. 2-7.
137. Посохова К. А. Вплив L-аргініну, N-нітро-L-аргініну та аміногуанідину на метаболічні процеси в ушкоджену адреналіном міокарді / К. А. Посохова, Т. А. Лебєдєва // Буковинський мед. вісник. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 141-145.
138. Применение симвастатина у больных инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в ранние сроки заболевания / А. И. Карпенко, С. В. Безуглова, А. В. Касимова. [та ін.] // Укр. мед. альманах. – 2007. – Т. 10, № 1. – С. 69-73.
139. Пшенникова М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии (продолжение) / М. Г. Пшенникова // Пат. физиол. и эксп. тер. – 2000. – № 4. – С. 21-31.
140. Реброва Т. Ю. Активность перекисного окисления липидов и функциональное состояние миокарда при ремоделировании сердца крыс после экспериментального инфаркта / Т. Ю. Реброва, Д. С. Кондратьева, С. А. Афанасьев // Кардиология. – 2007. – № 6. – С. 41-45.
141. Реброва Т. Ю. Регуляторное влияние опиоидных пептидов на активность антиокислительных ферментов и систему простаноидов в миокарде при стрессе / Т. Ю. Реброва, Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов // Биомедицинская химия. – 2005. – Т. 51, вып. 2. – С. 177-184.
142. Резеда М. С. Стан перекисного окиснення ліпідів та активність антиокиснювальної системи у крові щурів при гострій пневмонії / М. С. Резеда, І. В. Поліянц // Фізіол. журнал. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 111-113.
143. Роль факторів запалення у формуванні патології міокарда / К. М.

- Ігрунова, І. С. Зозуля, В. Д. Павлюк [та ін.] // Буков. мед. вісн. – 2006. – Т.10, № 3. – С. 44-46.
144. Розенберг В. Д. Патоморфологические критерии ремоделирования постинфарктного сердца / В. Д. Розенберг, Л. М. Непомнящих // Бюл. exper. биол. – 2003. – Т. 135, № 1. – С. 110-115.
145. Ройт А. Основы иммунологии / А. Ройт. – М. : Медицина, 1991. – 327 с.
146. Роль иммунопатологических реакций в развитии миокардита / В. Н. Коваленко, Т. И. Гавриленко, М. Г. Ильяш [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 1. – С. 54-56.
147. Роль липерпероксидации в чувствительности изолированного миокарда к изадрину / И. И. Зинкович, А. А. Удод, Н. И. Шевченко [и др.] // Укр. біохім. журнал. – 2002. – Т. 74, № 4а (додаток 1). – С. 134-135.
148. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах в клетке и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Сокей // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678-681.
149. Рыжкова Н. А. Сравнительная характеристика функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов у больных с различными формами ишемической болезни сердца. Часть I. Относительные величины / Н. А. Рыжкова, Т. И. Гавриленко, А. Н. Пархоменко // Укр. кардіол. журнал. – 2006. – № 5. – С. 30-34.
150. Сагач В. Ф. Попередження постреперфузійних порушень функції серця та неефективного використання кисню за допомогою інгібіторів відкриття мітохондріальних пори / В. Ф. Сагач, Т. В. Шиманська, С. М. Надточій // Фізіол. журнал. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 3-10.
151. Сагач В. Ф. Ранній маркер пошкодження міокарда при ішемії-реперфузії серця собак і при операціях зі штучним кровообігом у людей / В. Ф. Сагач, В. Б. Максименко, А. В. Дмитрієва // Фізіологічний журнал. – 2006. – Т. 52, № 4. – С. 3-8.

152. Сагач В. Ф. Фактор, який вивільнюється під час реперфузії ішемізованого серця, може бути маркером відкриття мітохондріальної пори / В. Ф. Сагач, Т. В. Шиманська, С. М. Надточій // Фізіол. журнал. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 7-13.
153. Саидов А. Б. Морфологическая характеристика гибели кардиомиоцитов при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс с разной эмоциональной реакцией / А. Б. Саидов, Р. И. Исраилов // Морфология. – 2002. – Т. 122, № 4. – С. 50-52.
154. Сафонова О. А. Интенсивность свободнорадикального окисления и регуляция активности цитоплазматической NADP-зависимой малатдегидрогеназы в кардиомиоцитах крысы в норме и при ишемии / О. А. Сафонова, Т. Н. Попова, Л. В. Матасова // Биомед. химия. – 2005. – Т. 51, вып. 3. – С. 311-320.
155. Сергеев П. В. β-адренергические средства и лизосомы миокарда / П. В. Сергеев, Н. А. Сысолятина // Экспер. и клин. фарм. – 1993. – Т. 56, № 1. – С. 65-66.
156. Скибчик В. А. Інсулінорезистентність та системне запалення у хворих на гострий інфаркт міокарда і цукровий діабет 2-го типу: клінічне значення / В. А. Скибчик // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 2 (58). – С. 72-77.
157. Смертність та інвалідність населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань проблема сучасності / В. М. Коваленко, А. П. Дорогой, В. М. Корнацький [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 6. – С. 9-12.
158. Содержание продуктов перекисного окисления липидов и церулоплазмина в крови как показателя толерантности к физической нагрузке при гипертрофической кардиомиопатии / И. А. Волчегорский, И. И. Шапошник, Е. Н. Алексеев [и др.] // Клин. лаб. д-ка. – 2002. – № 2. – С. 11-13.
159. Соколов А. В. Взаимодействие церулоплазмина, лактоферрина и

- миелопероксидазы / А. В Соколов, М. О. Пулина, К. В. Агеева // Биохимия. – 2007. – Т. 72, вып. 4. – С. 506-514.
160. Сокрут В. Н. Формы реактивности и заживление инфаркта миокарда : автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / В. Н. Сокрут. – Донецк, 1992. – 30 с.
161. Состояние функциональной активности Т-лимфоцитов у больных инфарктом миокарда с различным клиническим течением (по данным флюоресцентного зондирования ядер) / Е. Н. Амосова, Г. Б. Афолина, Г. В. Мостбауер [и др.] // Лік. справа. – 1997. – № 5. – С. 44-47.
162. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
163. Сравнительное изучение активности лизосомального аппарата в сердечной мышце крыс при экспериментальном коронарогенном и некоронарогенном повреждении миокарда / С. Д. Маянская, Н. Н. Маянская, А. В. Ефремов [и др.] // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т. 129, № 6. – С.626-628.
164. Сусла О. Б. Патогенетичні особливості функціонально-структурних порушень в серці та змін імунологічної реактивності у дорослих і старих тварин з адреналіновою міокардіодистрофією : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / О. Б.Сусла – Тернопіль, 2004. – 20 с.
165. Сыркин А. Л. Инфаркт миокарда / А. Л Сыркин. – М. :МИА, 1998. – 397 с.
166. Тимочко М. Ф. Вільнорадикальні реакції та їх метаболічна роль / М. Ф.Тимочко, Л. І. Кобилінська // Медична хімія – 1999. – Т. 1, № 1. – С. 19-24.
167. Тофан І. П. Роль перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантних систем захисту в патогенезі автоімунних ускладнень гострого інфаркту міокарда та перспективи їх корекції / І. П. Тофан // Вісн.

- наук. досл. – 2006. – № 1. – С. 54-59.
168. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих / Б. Уикли. – М. : Мир, 1975. – 254 с.
169. Федоров В. В. Клиническое значение некоторых факторов иммунитета у больных миокардиодистрофиями / В. В. Федоров, В. П. Иванов, А. Д. Коваленко // Врач. дело. – 1991. – № 8. – С. 49-53.
170. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань / О. О. Мойбенко, В. Ф. Сагач, М. М. Ткаченко [та ін.] // Фізіол. журн. – 2004. – Т 50, № 1. – С.11-30.
171. Функциональная клиническая иммунология – перспективное направление современной науки / Д. В. Стефани, Т. В. Виноградова, Е. А. Ружицкая [и др.] // Иммунология. – 2002. – № 3. – С. 164-166.
172. Хаитов Р. М. Иммунитет и стресс / Р. М. Хаитов, В. П. Лесков // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т. 87, № 8. – С. 1060-1072.
173. Хаитов Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 215 с.
174. Хара М. Р. Динаміка показників гліколізу, ПОЛ та АОС у самців і самок щурів з адреналіновою міокардіодистрофією // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 73-75.
175. Хара М. Р. Особливості ультраструктури міокарда самців і самок щурів за умов дії кардіонекрозогенної дози адреналіну та протекції серця карбахоліном / М. Р. Хара, К. С. Волков, А. М. Кібук // Вісник морфол. – 2003. – № 1. – С. 10-12.
176. Хныченко Л. К. Изучение влияния нового производного таурина на некоторые показатели метаболизма при экспериментальном инфаркте миокарда / Л. К. Хныченко, В. В Бульон, Н. С. Сапронов // Экспер. и клин. фармакол. – 2001. – Т. 64, №2. – С. 38-40.
177. Чазов Е. И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / Е. И. Чазов // Терап. арх. – 2002. –

№ 9. – С. 5-8.

178. Чаплик В. В. До питання ендогенної інтоксикації / В. В. Чаплик, В. Г. Литвинчук // Експерим. та клін. фізіол. і біохім. – 2006. – № 3. – С. 65-70.
179. Червонописька О. М. Зміни стану внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з різними типами діастолічного наповнення лівого шлуночка серця ішемічного та запального генезу при прогресуванні серцевої недостатності / О. М. Червонописька // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 6. – С. 22-27.
180. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические исследования в клинике / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова – К. : Здоров'я, 1978. – 159 с.
181. Швець В. М. Вікові особливості змін активності супероксиддисмутази у міокарді щурів при іммобілізаційному стресі / В. М. Швець // Буковинський мед. вісник. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 120-123.
182. Швець В. М. Вікові особливості зміни активності каталази в цитозольній фракції міокарда щурів при іммобілізаційному стресі / В. М. Швець // Експерим. фізіол. та біохімія. – 2007. – № 1. – С. 21-25.
183. Швець В. Н. Состояние пула NADP и активность NADP-зависимых дегидрогеназ в ткани сердца взрослых и старых крыс при иммобилизационном стрессе / В. Н. Швець, В. В. Давыдов // Укр. біохім. журнал. – 2007. – Т. 79, № 2 – С. 50-53.
184. Шейко В. І. Стан гранулоцитарної системи за умов іммобілізаційного стресу при імуностимуляції / В. І. Шейко, Н. В. Лунін // Фізіол. журн. – 1996. – № 1-2. – С. 91-96.
185. Шелест О. М. Зміни імунної системи у хворих на гострий інфаркт міокарда із застосуванням «Індометацину» / О. М. Шелест // Буков. мед. вісн. – 2005. – Том 9, № 4. – С. 65-69.
186. Шилов Ю. И. Адренергические механизмы регуляции фагоцитарной активности нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов периферической

- крови крыс при остром стрессе / Ю. И. Шилов, Е. Г. Орлова // Бюлл. эксперим. биол и мед. – 2000. – Т. 129, № 5. – С. 563-566.
187. Шишкин Г. Т. Молекулярная физиология адренергических рецепторов / Г. Т. Шишкин, Н. Н. Дыгало // Успехи физиол. наук. – 1997. – Т. 28, №1. – С 61-74.
188. Шустваль Н. Ф. Иммунологические изменения у больных острым инфарктом миокарда и их диагностическое значение / Н. Ф. Шустваль // Пробл. мед. освіти і науки. – 2000. – № 1. – С. 51-56.
189. Яблучанский Н. И. Влияние нарушений реактивности на процесс заживления инфаркта миокарда / Н. И. Яблучанский, В. Н. Сокрут // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1990. – № 6. – С.20-22.
190. Anker S. D. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview / S. D. Anker, S. von Haehling // Heart. – 2004. – Vol. 90. – P. 464-470.
191. Antioxidant potential of a novel tetrapeptide derivative in isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats / P. Manikandan, M. Sumitra, D.A. Kumar [et al.] // Pharmacology. – 2002. – Vol. 65, № 2. – P. 103-109.
192. Association between white blood cell count, epicardial blood flow myocardial perfusion and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction / H. V. Barron, C. P. Cannon, S. A. Murphy [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 2329-2334.
193. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the internet study): case-control study / A. Rosengren, S. Hawken, S. Ounpuu et al. // Lancet. – 2004. – № 364 (9438). – P. 953-962.
194. Assomull R. G. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy / R. G. Assomull, S. K. Prasad, J. Lyne // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48 (10). – P. 1977-1985.
195. Bone R. S. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and not know about cytokine regulation. / R. S. Bone // Crit. Care. Med. – 1996. – V. 24, № 1. – P. 163-

- 172.
196. Bull D. A. Aprotinin and preservation of myocardial function after ischemia-reperfusion injury / D. A. Bull, J. Maurer // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – № 75(2). – P. 735-739.
197. Chong A. J. Tissue factor and thrombin mediate myocardial ischemia-reperfusion injury / A. J. Chong, T. H. Pohlman, C. R. Hampton // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – № 75(2). – P. 649-655.
198. Chronic oral administration of raw garlic protects against isoproterenol-induced myocardial necrosis in rat / S. K. Banerjee, S. Sood, A. K. Dinda [et al.] // *Comp Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 136, № 4. – P. 377-386.
199. Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death / M. Crompton // *Biochem. J.* – 1999. – Vol. 34, № 1. – P. 233-249.
200. Davey D. Heart rate and catecholamine contribution to QT interval shortening on exercise / D. Davey, J. Bateman // *Clin. Cardiol.* – 1999. – Vol. 22, №8. – P. 513-518.
201. Davydov W. Lipid peroxidation in the heart of adult and old rats during immobilization stress / W. Davydov, V. N. Shvets // *Exp. Gerontol.* – 2001. – Vol. 36, № 7. – P. 1155- 1160.
202. Dhalla N. S. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases / N. S. Dhalla, R. M. Temsah, T. Netticadam // *J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 18. № 6. – P. 655-673.
203. Drisher T. A. Spontaneous reversibility of catecholamine-induced cardiotoxicity in rats / T. A. Drisher, R. Ginsbury, M. B. Fowler // *Am. J. Cardiovasc. Pathol.* – 1995. – Vol. 5, № 1. – P. 79-88.
204. Endothelial nitric oxide synthase overexpression attenuates myocardial reperfusion injury / S. P. Jones, J. J. Greer, A. K. Kakkar [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 286, №1. – P. 276-282.
205. Enzymatic oxidant and antioxidant of human blood platelets in unstable

- angina and myocardial infarction / N. R. Pandey, G. Konr, M. Chandra [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 76, № 1. – P. 33-38.
206. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and invited experts). Executive summary // *Eur. Heart J.* 2003. – Vol. 24, № 17. – P. 1601-1610.
207. Exercise-induced immunomodulation - possible roles of neuroendocrine and metabolic factors / B. K. Pedersen, H. Brunsgaard, M. Klokke. [et al.] // *Int. J. Sports Med.* – 1997. – Vol. 18, № 3 (Suppl. 1). – P.82-87.
208. Ferrario C. M. Inflammatory reaction as display of diseases / C. M. Ferrario, W. B. Strawn // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 121-128.
209. Friedman E. M. A role for CRH and the sympathetic nervous system in stress - induced immunosuppression / E. M. Friedman, M. R. Irwin // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1995. – Vol. 771. – P. 396-418.
210. Goldhaber J. I. Excitation-contraction coupling in single guinea pig ventricular myocytes / J. I. Goldhaber, E. Liu // *J. Physiol.* – 1994. – Vol. 47, № 7. – P. 1280.
211. Heart rate reduction by zatebradine reduces infarct size and mortality but promotes remodeling in rats with experimental myocardial infarction / K. Hu, A. Naumann, D. Fraccarollo [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – V. 286, N 4. – P. 1281-1288.
212. Herbert T. B. Stress and immunity in humans: a metaanalytic review / T. B. Herbert, S. Cohen // *Psychosom. Med.* – 1993. – Vol. 55. – P. 364-379.
213. Hilfiker-Kleiner D. Molecular mechanisms in heart failure focus on cardiac hypertrophy, inflammation, angiogenesis and apoptosis / D. Hilfiker-Kleiner, U. Landmesser, H. Drexler // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – № 48 (9 Suppl). – P.56-66.
214. Impaired beta-adrenergic response and decreased L-type calcium current of hypertrophied left ventricular myocytes in postinfarction heart failure / R.

- M. Saraiva, N. G. Chedid, M. O. Masuda [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2003. – Vol. 36, № 5. – P. 635-648.
215. Inflammation and immune system response against unstable angina and its relationship with coronary angiographic findings / M. Gokee, C. Erdol, C. Orem [et al.] // *Jpn. Heart J.* – 2002. – Vol. 43, № 6. – P. 593-605.
216. Influence of isoproterenol-induced cardiac hypertrophy on oxidative myocardial stress / N. Balta, I. F. Dumitru, G. Stoian [et al.] // *Rom. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 32, № 1-4. – P. 149-154.
217. Intracellular mechanisms ischemia-reperfusion injury / K. Mouter, C. Schafer // *Ann Thorac Surg* . – 2003. – Vol. 75, № 2. – P.644-648.
218. Intracellular sodium hydrogen exchange inhibition clinical myocardial protection / R. M. Jr Mentzer, R. D. Lasley, A. Jessel [et al.] // *Ann Thorac Surg* . – 2003. – Vol. 75, № 2. – P.700-708.
219. Ithayarasi A. P. Effect of alpha-tocopherol on lipid peroxidation in isoproterenol induced myocardial infarction in rats / A. P Ithayarasi., C. S. Devi // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 41, № 4. – P. 369-376.
220. Kowaltowski A. Mitochondrial permeability transition and oxidative stress / A. Kowaltowski, R. F. Castilho, A. E. Vercesi // *FEBS Lett.* – 2001. – Vol. 49, № 5. – P. 1112-1115.
221. Lesage A. Complicated acute myocardial infarction requiring mechanical ventilation in the intensive care unit: prognostic factors of clinical outcome in a series of 157 patients / A. Lesage, M. Ramackers, C. Daubin // *Crit Care Med.* – 2004. – № 32 (1). – P. 100-105.
222. Lipid peroxidation in men after dietary supplementation with a mixture of antioxidant nutrients / A. Nagyova, M. Krajcovicova-Kudlackova, A. Horska [et al.] // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2004. – V. 105, N 7-8. – P. 277-280.
223. Little W. C. Left atrial role in left ventricular filling at rest during exercise and during the development of heart failure / W. C. Little, C. P. Chend // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 2 (Suppl.). – P. 297-302.
224. Lu L. Oxidative stress in the infarcted heart: role of de novo angiotensin

- II production / L. Lu, M. T. Quinn, Y. Sun // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2004. – Vol. 325, № 3. – P. 943-951.
225. Madden K. S. Experimental basis for neural-immune interaction / K. S. Madden, D. L. Felten // *Physiol. Rev.* – 1995. – Vol. 75. – P. 77-106.
226. Malonyldialdehyde, uric acid and white cell count as markers of oxidative stress in acute myocardial infarction and acute coronary insufficiency / L. Domanski, M. Pietrzak-Nowacka, E. Sztatloch [et al.] // *Pol. Merkurusz Lek.* – 2001. – Vol. 11, № 62. – P. 121-124.
227. McCully J. D. The mitochondrial K(ATP) channel and cardioprotection / J. D. McCully, S. Levitsky // *Ann Thorac Surg* . – 2003. – Vol. 75, № 2. – P. 667-673.
228. Milne B. Increasing longevity by decreasing sympathetic stress-early beta receptor blockade pharmacotherapy / B. Milne, M. Hong // *Med. Hypotheses.* – 2004. – Vol. 62, № 5. – P. 755-758.
229. Mitochondrial Ca^{2+} -activated K^+ channels in cardiac myocytes: a mechanism of the cardioprotective effect and modulation by protein kinase A / T. Sato, T. Saito, N. Saegusa [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111, № 2. – P. 198-203.
230. Modulation of calcium transport improves myocardial contractility and enzyme profiles after prolonged ischemia-reperfusion / W. M. Yarbrough, R. Mukherjee, G. P. Escobar [et al.] // *Ann Thorac Surg* . – 2003. – Vol. 76, № 6. – P. 2054-2061.
231. Modulation of the immune system by the autonomic nervous system and its implication in immunological changes after training / K. Nagatomi, T. Kaifu, M. Okutsu [et al.] // *Exerc. Immunol. Rev.* – 2000. – Vol. 6. – P. 54-74.
232. Myocardial infarction with normal coronary arteries: ten-year follow-up / P. G. Goldzio, F. Orzan, F. Ferrero [et al.] // *Ital Heart J.* – 2004. – Vol. 5, № 10. – P. 732-738.
233. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes / T.

- Naruko, M. Ueda, K. Hase [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol.106. – P. 2894-2900.
234. On the involvement of a cyclosporin A sensitive mitochondrial pore in myocardial reperfusion injury / M. Duchen, O. McGuinness, L. Brown [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 1993. Vol. 27, № 3. – P. 489-501.
235. Perna F. M. Psychological stress, exercise and immunity / F. M. Perna, N. Schneiderman, A. La Perriere // *Int. J. Sports Med.* – 1997. – Vol. 18, № 3 (Suppl. 1). – P. S78-S83.
236. Pneumostasis of experimental air leaks with a new photopolymerized synthetic tissue sealant / W. R. Rager, D. Halpin, A. S. Sawhney [et al.] // *Am. Surg.* – 1997. – Vol. 63, № 9. – P. 788-795.
237. Preconditioning during coronary angioplasty: no influence of collateral perfusion or the size of the area at risk / L. Argauda, G. Rioufolc, M. Lie'vred [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2004. – Vol.25. – P.2019-2025.
238. Qiu Y. H. Cellular and molecular mechanisms of regulation of immune functions by catecholamines / Y. H. Qiu, Y. P. Peng, J. J. Wang // *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* – 2003. – Vol. 34, № 4. – P. 303-308.
239. Rajadurai M. Comparative effects of Aegle marmelos extract and alpha-tocopherol on serum lipids, lipid peroxides and cardiac enzyme levels in rats with isoproterenol-induced myocardial infarction / M. Rajadurai, P. S. Prince // *Singapore Med. J.* – 2005. – V. 46, N 2. – P. 78-81.
240. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era / A. Bauer, P. Guzik, P. Barthel [et al.] // *Eur Heart J.* – 2005. – № 1. – P. 108-113.
241. Regeneration of myocardium / J. Kajstura, W. Cheng, N. Finato [et al.] // *Procl. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol. 95 № 15. – P.8801-8805.
242. Relationship between initial white blood cell counts, stage of acute myocardial infarction evolution at presentation, and incidence of Thrombolysis in myocardial infarction-3 flow after streptokinase / C. K. Wong, J. K. French, W. Gao, H. D. White // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol.

- 145 (1). – P. 95-102.
243. Ren G. Inflammatory mechanisms infarction / G. Ren, O. Dewald, N.G. Fragogiannis // *Crit. Drug. Targets Inflamm. Allergy*. – 2003. – Vol. 2, № 3. – P. 242- 256.
244. Resistance of extrathymic T cells to stresses and the role of endogenous glucocorticoids in stress associated immunosuppression / T. Shimizu, T. Kawamura, G. Miyaji [et al.] // *Scand. J. Immunol.* – 2000. – Vol. 51, № 3. – P. 285-292.
245. Reversible myocardial dysfunction: basics and evaluation / R. M. Gowda, I. A. Khan, B. C. Vasavada [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2004. – Vol. 97, № 3. – P. 349-353.
246. Salvemini D. Therapeutic potential of superoxide dismutase mimetics as therapeutic agents in critical care medicine / D. Salvemini, S. Cuzzocrea // *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 1(Suppl). – P. 29-38.
247. Samuels M. A. Neurogenic heart disease: a unifying hypothesis / M. A. Samuels // *Amer.J.Cardiol.* – 2006. – Vol. 60. – P. 151-191.
248. Sans S. On behalf of the Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe / S.Sans, H. Kesteloot, D. Kromhout // *Eur. Heart J.* – 1997. – Vol. 18. – P. 1231-1248.
249. Satoh H. Suppressive responses to calcium and catecholamines in immobilization stress-loaded rats / H. Satoh // *Gen. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 30, № 3. – P. 373-378.
250. Stokes K. Y. The microcirculation: a motor for the systemic inflammatory response and large vessel disease induced by hypercholesterolaemia? / K. Y. Stokes, D. N. Granger // *J. Physiol.* – 2005. – V. 562 (Pt3). – P. 647-653.
251. Syvolap V. D. Cellular and humoral immunity in patients with acute disorder of coronary circulation / V. D. Syvolap, S. N. Pivovar, V. V. Syvolap // *Lik. Sprava.* – 2003. – № 3-4. – P. 29-31.

252. Teerlink J.R. Progressive ventricular remodeling in response to diffuse isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats / J. R. Teerlink, J. M. Pfeffer, M. A. Pfeffer // *Circ. Res.* – 1994. – Vol. 75. – P. 105-113.
253. The genetic bases of cardiomyopathies / P. Richard, E. Villard, P. Charron [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – № 48 (9 Suppl). – P. 79-89.
254. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure / A. M. Feldman, A. Combes, D. Wagner [et al.] // *Am. Col. Cardiol.* – 2000. – N 35. – P. 537-544.
255. The vascular and cardioprotective effects of liriodenine in ischemia-reperfusion injury via NO-dependent pathway / W. L. Chang, C. H. Chung, Y. C. Wu, M. J. Su // *Nitric Oxide.* – 2004. – V. 11, N 4. – P. 307-315.
256. Tissue factor and trombin mediate myocardial ischemia-reperfusion injury / A. J. Chong, T. H. Pohlman, C. R. Hampton [et al.] // *Ann. Torac. Surg.* – 2000. – № 75 (2). – P. 649-655.
257. Tsimikas S. Oxidative biomarkers in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease / S. Tsimikas // *Am J Cardiol* – 2006. – № 98 (11A). – P. 9-17.
258. Woods J. A. Exercise and neuroendocrine modulation of macrophage function / J. A. Woods // *Int. J. Sports Med.* – 2000. – Vol. 21, № 5 (Suppl. 1). – P. 824-830.