

Міністерство охорони здоров'я України
Тернопільська державна медична академія
ім. І.Я.Горбачевського

ДАЦКО Тамара Вікторівна

УДК 612.35-099:577.175.522-06:612.232]-092.9

**ВПЛИВ КАРДІОТОКСИЧНОЇ ДОЗИ АДРЕНАЛІНУ
НА МЕТАБОЛІЗМ І МОРФОЛОГІЮ ПЕЧІНКИ
У ТВАРИН З РІЗНОЮ СТІЙКІСТЮ ДО ГІПОКСІЇ**

14.03.04 - патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 1999

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник: Доктор медичних наук, заслужений діяч науки і техніки України, професор **Маркова Олена Олексіївна**,
Тернопільська державна медична академія ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України, професор кафедри патологічної фізіології

Офіційні опоненти:

Доктор медичних наук **Мисула Ігор Романович**, Тернопільська державна медична академія ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри екстремальної і військової медицини.

Доктор медичних наук, професор **Середенко Михайло Михайлович**, Інститут фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України, м.Київ, завідувач відділу по вивченню гіпоксичних станів.

Провідна установа - Одеський державний медичний університет МОЗ України, кафедра патологічної фізіології

Захист відбудеться “8” жовтня 1999 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.01. Тернопільської державної медичної академії ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України (282001, м.Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільської державної медичної академії ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України (282001, м.Тернопіль, вул.Руська, 12).

Автореферат розісланий “7” вересня 1999 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради, доктор медичних наук, професор

Kim O.M.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема індивідуальної резистентності організму, незважаючи на успішне вивчення багатьох її елементів, продовжує зберігати свою медико-соціальну значимість. Зокрема, залишається актуальним вивчення вроджених особливостей опірності організму до гіпоксії, як найбільш універсальної і типової ланки патогенезу патологічного процесу при низці захворювань (М.М.Середенко, 1998; Н.К.Казимирко и соавт., 1998), особливо серцево-судинної системи (О.О.Мойбенко, 1998; В.А.Барабой и соавт., 1997). Остання проблема значно загострилася в наш час у зв'язку із інтенсивним вивченням основ патогенезу ішемічної хвороби серця з точки зору індивідуальної резистентності організму.

В лабораторії кафедри патофізіології Тернопільської медичної академії проведені багаторічні дослідження з вивчення особливостей розвитку адреналінових і стресорних уражень серцевого м'яза в залежності від індивідуальної (О.О.Маркова і співавт., 1996, 1997, 1998) і вікової (В.В.Фролькіс, 1998; І.Р.Мисула, 1996) реактивності організму. Питання, як змінюється стан печінки за цих умов, залишилось нерозв'язаним.

Некротичні пошкодження міокарда займають значне місце в патології серцево-судинної системи, яка відіграє провідну роль у світі щодо розповсюдження, інвалідизації та смертності населення (В.Ф.Сагас, 1998; І.М.Ганджа, 1994). Розвиток дистрофічно-некротичних уражень серцевого м'яза в експерименті і клініці супроводжується загальними розладами гемодинаміки (Р.А.Гуревич и соавт., 1989) і гіпоксією (Л.И.Непомнящих, 1991; В.И.Капелько, М.И.Попович, 1990). В результаті страждають всі органи, особливо печінка, котра надзвичайно чутлива до гіпоксії (А.Р.Имад, 1993), стресорних впливів (Ф.З.Меерсон, 1989). Порушується функція, метаболізм і структура цього органу, який забезпечує життєвоважливі функції організму. Breton Z. et al. (1987) відмітили розвиток вогнищевих екстенсивних некрозів печінки після введення кардіотоксичної дози норадреналіну. Водночас потрібно відмітити, що дослідженню стану мембран гепатоцитів за цих умов присвячені лише окремі роботи, котрі мають фрагментарний характер і не створюють цілісного уявлення.

Недостатнє вивчення ролі індивідуальної реактивності в розвитку патологічних змін в печінці при дистрофічно-некротичних ураженнях міокарда, які супроводжуються явищами гіпоксії, і відсутність чітких уявлень про стан мембран гепатоцитів при цьому, обумовило наше дослідження. Існують переконливі свідчення, що введення великих доз катехоламінів викликає в серцевому м'язі пошкодження, подібні до стресорних (М.Г.Пшенникова, 1989).

З огляду на це ми провели комплексне дослідження стану печінки із співставленнями біо-

хімічних даних і морфологічної картини з урахуванням індивідуальної реактивності організму. Це послужить патогенетичним обґрунтуванням розробки заходів профілактики і лікування ішемічної хвороби серця.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом держбюджетної теми Тернопільської медичної академії “Фармакологічна корекція центральної і церебральної гемодинаміки, реологічних властивостей крові у комплексному лікуванні ішемічних і геморагічних інсультів та особливості пошкодження мозку і печінки при токсичній дії адреналіну в експерименті” (№ держреєстрації 0196023281).

Мета дослідження. Вивчити особливості пошкодження печінки при експериментальній адреналіновій міокардіодистрофії у тварин із вродженою високою і низькою резистентністю до гіпоксії.

Для реалізації мети ми поставили **наступні завдання:**

1. Вивчити біохімічні зміни в гепатоцитах ВГ- і НГ-тварин при дії кардіотоксичної дози адреналіну шляхом аналізу стану пероксидації ліпідів, антиоксидантного захисту, процесів гліколізу і активності Na^+ , K^+ , АТФ-ази, як маркерного ферменту плазматичних мембран.

2. Дослідити особливості структурних змін гепатоцитів ВГ- і НГ-щурів на світлооптичному і субмікроскопічному рівнях.

3. Вивчити вплив індометацину (інгібітора простагландинів, що можують дію катехоламінів) на морфофункціональні зміни печінки у досліджуваних груп тварин.

4. Провести порівняльний аналіз особливостей структурно-метаболических змін у печінці тварин з різною індивідуальною реактивністю організму.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше показано, що індивідуальна резистентність організму до гіпоксії суттєво впливає на величину метаболических і морфологічних уражень гепатоцитів при дії кардіотоксичної дози адреналіну.

Вперше встановлено, що в печінці тварин з низькою резистентністю до гіпоксії відмічається високий рівень пероксидації ліпідів при низькій активності антиоксидантної системи.

Вперше виявлено суттєве пригнічення активності Na^+ , K^+ -АТФази в печінці низькостійких до гіпоксії тварин, яке поєднується з глибоким порушенням процесів гліколізу.

За допомогою гістологічного, морфометричного, електронно-мікроскопічного і гістохімічних методів вперше вивчено більш виражений пошкоджуючий вплив кардіотоксичної дози адреналіну на мембранні структури гепатоцитів низькостійких до гіпоксії тварин.

Вперше виявлено негативний вплив індометацину на паренхіму печінки за умов адреналінової міокардіодистрофії.

Практичне значення результатів дослідження. Результати комплексного дослідження

печінки суттєво доповнюють уявлення про патогенез експериментального стресового ушкодження органів і систем. Виявлені в роботі корелятивні взаємовідношення метаболічних і структурних змін мають практичне значення в плані розуміння механізмів формування дистрофічного ураження міокарда. В роботі розвивається новий напрямок досліджень в патологічній фізіології - комплексне вивчення патогенезу пошкоджень органів за різних видів індивідуальної реактивності організму.

Результати наших досліджень свідчать, що застосування індометацину як інгібітора простагландинів є недоцільним за умов стресорних станів і при наявності дистрофічного ушкодження міокарда.

Матеріали досліджень можуть бути використані в навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології та патологічної анатомії медичних ВНЗів України в лекційному курсі і на практичних заняттях при вивченні тем “Реактивність організму”, “Патологія серця”, “Патологія печінки”. За результатами досліджень розроблені інформаційно-аналітичні карти “Роль вродженої резистентності організму до гіпоксії в його реакціях на дію патогенних факторів”, які впроваджені в навчальний процес зазначених кафедр в Тернопільській медичній академії, Кримському, Одеському, Луганському, Харківському медичних університетах.

Особистий внесок здобувача. Самостійно опрацьовано літературу з теми. На основі встановлення актуальності та ступеня вивчення проблеми сформульовано мету та завдання роботи, обґрунтовано вибір об’єкта і методів дослідження. Самостійно виконано експериментальну частину роботи, математичний аналіз та статистичну обробку матеріалу, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень, що включені до дисертації, доповідались та обговорювались на XXXVII підсумковій науковій конференції студентів і молодих вчених Тернопільського медичного інституту (Тернопіль, 1994), Міжнародній конференції “Актуальні питання морфології”, присвяченій пам’яті академіка, лауреата державної премії України, проф. Сморгача Сергія Андрійовича (Тернопіль, 1996), на 1 Російському конгресі з патофізіології (Москва, 1996), II конгресі патофізіологів, присвяченому 100-річчю з дня народження М.М.Сиротиніна (Київ, 1996), Міжнародній конференції та Приельбруських бесідах, присвячених 50-річчю наукової діяльності доктора медичних наук, професора, академіка Нью-Йоркської Академії Наук Колчинської Асі Зеліківни (Київ, 1998). Матеріали дисертації заслухані та обговорені на спільному засіданні кафедр патологічної анатомії з курсом судової медицини, патологічної фізіології, топографічної анатомії, нормальної анатомії, гістології, біохімії, фармакології, нормальної фізіології, онкології, гістологічного відділення обласного онкодиспансеру 3 листопада 1998 р.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи написано та опубліковано 8 праць, із них

3 одноосібних у фахових наукових виданнях, 3 статті в збірниках наукових праць, 2 роботи в матеріалах наукових конференцій, оформлені 4 заявки на винаходи, на які отримані позитивні рішення.

Обсяг і структура роботи. Дисертація викладена на 136 сторінках і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методик дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (всього - 241, із них 47 - іноземних) та додатків. Робота ілюстрована 11 таблицями та 38 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Досліди проведені на 344 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,185-0,205 кг, двох груп: високо- (ВГ) і низькостійких (НГ) до гіпоксії. Тварин утримували у звичайних умовах віварію.

Індивідуальну стійкість до гіпоксії визначали двічі, з інтервалом у 2 тижні, за методикою В.Я.Березовського (1975).

Адреналінову міокардіодистрофію викликали шляхом одноразового внутрішньом'язового введення 0,1 % розчину адреналіну гідрохлориду в дозі 1 мг/кг маси тіла тварини. Дослідження проводили через 1 год (період появи початкових змін), 24 год (період морфологічного виявлення дрібновогнищевих некрозів міокарда) після введення адреналіну (О.Ф.Грек, 1988; І.Р.Мисула, 1996).

Індометацин вводили внутрішньом'язово за 15 хв до ін'єкції адреналіну з розрахунку 2 мг/кг маси тіла (Ю.М.Цяпа, 1987).

Досліджували гомогенат печінки, а також її структуру за допомогою морфологічних, морфометричних та електронно-мікроскопічних методик.

Визначення вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів – малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югатів (ДК) визначали за методикою Z.Plazer (1968), модифікованою И.Д.Стальной (1977). Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за методом С.Ваучорт і S.Fridovich (1971). Активність S-N- та S-S-груп визначали за методикою Ellman G.L. (1959). Визначення концентрації вітаміну Е проводили флюориметрично за методикою Р.И.Чернаускенс і співавт. (1984).

Активність Na^+ , K^+ -АТФ-ази проведено за приростом неорганічного фосфату в інкубаційному середовищі відповідного складу шляхом вираховування активності Mg-АТФ-ази від сумар-

ної АТФ-ази (М.И.Прохорова, 1982).

Вміст молочної кислоти (МК) визначали ензимним методом, пірвіноградної кислоти (ПВК) – модифікованим методом Умбрайта (В.Г.Колб, В.С.Камишнікова, 1982).

Для проведення морфологічних досліджень серійні зрізи печінки товщиною 5-6 мкм фарбували гематоксиліном і еозинном, суданом III, проводили ШИК-реакцію (Р.Лилли, 1969). Морфометрію здійснювали за методом В.Я.Глумова (1984) та Г.Г.Автанділова (1980). Для електронно-мікроскопічних досліджень шматочки тканини піддавали обробці за методикою Б.Уіклі (1975) і вивчали за допомогою електронних мікроскопів – ЕМВ-100ЛН і ЕМ-125К.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили за допомогою стандартних алгоритмів варіаційної статистики на персональному комп'ютері типу "IBM PC/XT" та мікрокалькуляторі МК-61.

Основні результати досліджень. Вивчення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) показало, що після введення кардіотоксичної дози адреналіну спостерігається значне зростання малонового діальдегіду (МДА) у НГ-тварини через 1 год досліду (на 30 %) ($P < 0,001$). У ВГ-тварин це зростання майже в 2 рази менше, хоча також достовірне (табл. 1). Через 24 години дослідження рівень дієкових кон'югат (ДК) у ВГ- і НГ-тварин практично відновлюється у порівнянні із контролем ($P > 0,05$), але у НГ він залишається на 5 % більшим. Рівень МДА у ВГ-тварин вищий на 11 % від контролю ($P < 0,02$), а у НГ - на 13 % ($P < 0,01$). Дані свідчать, що найбільш виражений гепатотоксичний ефект адреналіну припадає на 1 годину досліду, а через добу він зменшується. При цьому, як і при стресах, печінка використовувала екзогенні резерви таких антиоксидантів, як вітамін Е, СОД, S-H-груп.

У наших дослідженнях спостерігались такі зміни: порівнюючи показники антиоксидантної системи (АОС) піддослідних тварин спостерігали різницю у контролі з перевагою у ВГ-щурів (табл.2). Після введення кардіотоксичної дози адреналіну через одну годину дослідження спостерігали, що у антиоксидний захист ВГ-тварин найбільший вклад вносить супероксиддисмутаза (СОД), активність якої зросла на 12 %, та S-H-групи, вміст яких зменшився на 68 % у порівнянні з контролем (табл. 2). У НГ-тварин до захисту залучаються всі досліджувані нами показники, причому рівень вітаміну Е та S-H-груп зменшувався на 5,7 % та 12 % відповідно, а активність СОД та рівень S-S-груп збільшувались на 12,8 % та 68 % відповідно. Через 24 години дослідження у ВГ-тварин не змінювалась лише активність СОД, а інші показники наблизились до контрольних, у НГ-тварин спостерігали підвищення активності СОД на 31 %, зниження рівня вітаміну Е на 5,9 % та S-H-груп, підвищення рівня та S-S-груп, що свідчить про напруження АОС не тільки через 1 год, але й через 24 години дослідження в порівнянні із ВГ-тваринами.

Про наявність мембранних порушень певною мірою свідчить зміна активності мембранозв'язаного ферменту Na^+ , K^+ -АТФ-ази.

Таблиця 1 - Рівень продуктів ПОЛ (мкмоль/кг) в печінці досліджуваних груп після введення кардіотоксичної дози адреналіну ($M \pm m$)

Продукти ПОЛ	Контроль		Час дослідження після введення адреналіну			
			1 година		24 години	
	ВГ (1)	НГ (2)	ВГ (3)	НГ (4)	ВГ (5)	НГ (6)
Кількість тварин	n = 8	n = 8	n = 7	n = 7	n = 10	n = 10
ДК	676,1±6,7	676,3±13,0 $P_{(1-2)} > 0,01$	726,2±11,0 $P_{(1-3)} < 0,01$	751,4±11,2 $P_{(2-4)} < 0,001$ $P_{(3-4)} > 0,05$	678,3±22,0 $P_{(1-5)} > 0,05$ $P_{(3-5)} < 0,001$	712,6±10,6 $P_{(2-6)} > 0,05$ $P_{(4-6)} > 0,05$ $P_{(5-6)} < 0,05$
МДА	45,6±2,0	60,0±3,0 $P_{(1-2)} < 0,001$	53,0±5,4 $P_{(1-3)} < 0,001$	78,3±5,3 $P_{(2-4)} < 0,002$ $P_{(3-4)} < 0,001$	50,8±9,0 $P_{(1-5)} < 0,02$ $P_{(3-5)} > 0,05$	68,4±3,0 $P_{(2-6)} < 0,01$ $P_{(4-6)} < 0,01$ $P_{(5-6)} < 0,05$

Таблиця 2 - Показники антиоксидантної системи у печінці піддослідних щурів після введення кардіотоксичної дози адреналіну ($M \pm m$)

Показники	Контроль		Час дослідження після введення адреналіну			
			1 година		24 години	
	ВГ (1)	НГ (2)	ВГ (3)	НГ (4)	ВГ (5)	НГ (6)
Кількість тварин	n = 7	n = 7	n = 7	n = 7	n = 7	n = 7
СОД, $\times 10^4$ од. актив./ год \times кг	32,71±1,48	28,43±1,13 $P_{(1-2)} < 0,05$	36,39±1,0 $P_{(1-3)} < 0,05$	32,07±1,14 $P_{(2-4)} < 0,05$ $P_{(3-4)} < 0,05$	36,07±1,00 $P_{(1-5)} < 0,02$	37,43±0,53 $P_{(2-6)} < 0,001$ $P_{(4-6)} < 0,002$ $P_{(5-6)} > 0,05$

Віт. E, мкмоль/кг	84,74±0,99	88,90±0,41 P ₍₁₋₂₎ < 0,01	84,20±0,95 P ₍₁₋₃₎ > 0,05	83,25±0,65 P ₍₂₋₄₎ < 0,001 P ₍₃₋₄₎ > 0,05	84,57±1,03 P ₍₁₋₅₎ > 0,05	83,68±0,61 P ₍₂₋₆₎ > 0,05 P ₍₄₋₆₎ > 0,05 P ₍₅₋₆₎ > 0,05
Кількість тварин	n = 8	n = 8	n = 7	n = 10	n = 7	n = 7
S-N-групи мкмоль/кг	2,84±0,43	1,91±0,25 P ₍₁₋₂₎ < 0,05	1,96±0,16 P ₍₁₋₃₎ < 0,001	1,52±0,40 P ₍₂₋₄₎ < 0,05 P ₍₃₋₄₎ < 0,01	2,71±0,32 P ₍₁₋₅₎ > 0,05 P ₍₃₋₅₎ > 0,05	3,16±0,28 P ₍₂₋₆₎ < 0,002 P ₍₄₋₆₎ < 0,01 P ₍₅₋₆₎ < 0,05
S-S-групи мкмоль/кг	10,57±0,38	9,13±0,28 P ₍₁₋₂₎ < 0,01	17,83±0,53 P ₍₁₋₃₎ < 0,001	10,76±0,40 P ₍₂₋₄₎ > 0,05 P ₍₃₋₄₎ < 0,01	11,02±0,35 P ₍₁₋₅₎ > 0,05 P ₍₃₋₅₎ < 0,001	10,54±0,44 P ₍₂₋₆₎ < 0,02 P ₍₄₋₆₎ > 0,05 P ₍₅₋₆₎ > 0,05

У наших дослідженнях активність фермента у контрольних ВГ-щурів була більшою на 48,9% (P < 0,001) (табл.3). Ця різниця вказує на вищу активність обмінних процесів. Через 1 годину експерименту ми спостерігали, що активність знижувалося як у ВГ-, так і у НГ-тварин відповідно на 62,3 % (P < 0,001) та 74,4 % (P < 0,01) у порівнянні із контролем, що свідчить про пошкодження мембран гепатоцитів. Через 24 години активність ферменту продовжувала зменшуватися у обох груп тварин, але значнішою була у НГ-тварин.

Таблиця 3 - Активність Na⁺, K⁺-АТФ-ази в гепатоцитах піддослідних щурів після введення кардіотоксичної дози адреналіну (M±m)

Показник	Контроль		Час дослідження після введення адреналіну			
			1 година		24 години	
	ВГ (1)	НГ (2)	ВГ (3)	НГ (4)	ВГ (5)	НГ (6)
Кількість тварин	n = 5	n = 5	n = 6	n = 6	n = 6	n = 5
Na ⁺ , K ⁺ -АТФ-аза, мкмоль Фн/ мг білка ×	7,36±0,37	4,94±0,79 P ₍₁₋₂₎ < 0,001	2,78±0,70 P ₍₁₋₃₎ < 0,001	1,22±0,37 P ₍₂₋₄₎ < 0,01 P ₍₃₋₄₎ < 0,05	2,07±0,66 P ₍₁₋₅₎ < 0,001 P ₍₃₋₅₎ > 0,05	0,96±0,14 P ₍₂₋₆₎ < 0,002 P ₍₄₋₆₎ > 0,05 P ₍₅₋₆₎ < 0,001

ГОД						
-----	--	--	--	--	--	--

Вивчення кінцевих продуктів обміну вуглеводів в печінці при адреналіновій міокардіодистрофії у тварин з різною стійкістю до гіпоксії показало наступне: після введення кардіотоксичної дози адреналіну через 1 годину у ВГ-щурів рівень молочної кислоти (МК) зріс на 59 % ($P < 0,001$), у НГ - на 64 % ($P < 0,001$), а пірвіноградної кислоти (ПВК) у ВГ зменшувався на 20 % ($P < 0,02$), у НГ - на 29 % ($P < 0,02$) (табл.4).

Таблиця 4 - Рівень МК і ПВК (мкмоль/кг) в печінці піддослідних груп щурів після введення кардіотоксичної дози адреналіну ($M \pm m$)

Показники	Контроль		Час дослідження після введення адреналіну			
			1 година		24 години	
	ВГ (1)	НГ (2)	ВГ (3)	НГ (4)	ВГ (5)	НГ (6)
Кількість тварин	n = 14	n = 10	n = 11	n = 13	n = 12	n = 18
МК	79,0±3,6	65,0±4,0 $P_{(1-2)} < 0,02$	63,0±4,4 $P_{(1-3)} < 0,02$	46,0±3,9 $P_{(2-4)} < 0,02$ $P_{(3-4)} < 0,05$	61,0±5,4 $P_{(1-5)} < 0,001$ $P_{(3-5)} > 0,05$	49,0±3,9 $P_{(1-6)} < 0,001$ $P_{(3-6)} < 0,01$ $P_{(5-6)} < 0,05$
ПВК	32,0±6,0	42,0±9,8 $P_{(1-2)} < 0,001$	51,0±7,0 $P_{(1-3)} < 0,001$	69,0±8,4 $P_{(2-4)} < 0,001$ $P_{(3-4)} < 0,01$	52,0±7,3 $P_{(1-5)} < 0,001$ $P_{(3-5)} > 0,05$	62,0±8,0 $P_{(2-5)} < 0,002$ $P_{(4-6)} < 0,05$ $P_{(5-6)} < 0,05$

Інтегральним показником, що дозволяв оцінити шлях окислення (аеробний чи анаеробний) вважають співвідношення лактат/піруват. Проведені нами дослідження показали, що у НГ-тварин даний показник значно вищий, ніж у ВГ, що вказує на переважання анаеробного окислення в печінці даної групи тварин (рис.1). Це свідчить про пригнічення аеробного окислення і нагромадження недоокислених продуктів у НГ-тварин.

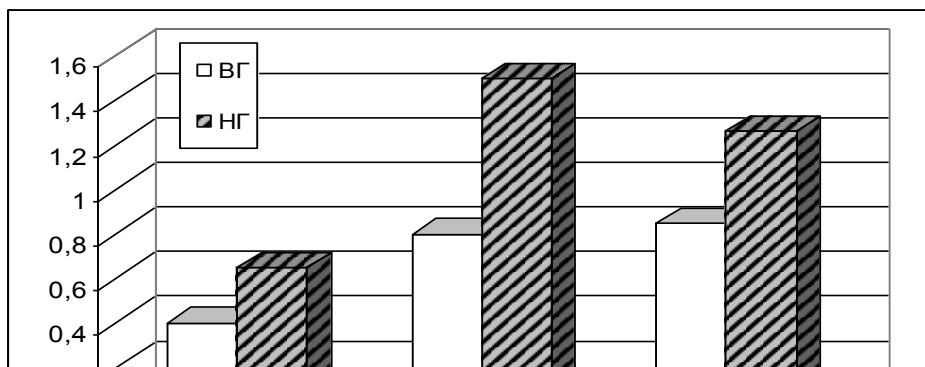


Рисунок 1 - Коефіцієнт співвідношення лактат/піруват у ВГ- та НГ-тварин після введення кардіотоксичної дози адреналіну

При дослідженні процесів ПОЛ у тварин, яким вводили адреналін на фоні індометацину, спостерігали такі результати. Через 1 год досліду рівень ДК зріс як у ВГ-тварин - на 27 % ($P < 0,001$), так і у НГ - на 54 % ($P < 0,001$) (табл. 5), рівень МДА у ВГ збільшився на 3 % ($P > 0,05$), у НГ - на 233 % ($P < 0,001$). Через 24 години рівень ДК продовжував зростати на 29,9 % у ВГ і на 56,3 % у НГ-тварин. Рівень МДА також продовжував зростати у ВГ на 55,5 % ($P < 0,001$) та з особливою перевагою у НГ-тварин на 508 % ($P < 0,001$).

Таблиця 5 - Рівень продуктів перекисного окислення ліпідів (мкмоль/кг) в печінці піддослідних груп щурів після введення кардіотоксичної дози адреналіну на фоні ін'єкції індометацину ($M \pm m$)

Продукти ПОЛ	Контроль з індометацином		Час дослідження після введення адреналіну			
			1 година		24 години	
	ВГ (1)	НГ (2)	ВГ (3)	НГ (4)	ВГ (5)	НГ (6)
Кількість тварин	n = 6	n = 6	n = 6	n = 6	n = 6	n = 6
ДК	27,0±3,1	24,0±1,6 $P_{(1-2)} < 0,05$	28,0±1,1 $P_{(1-3)} > 0,05$	80,0±3,3 $P_{(2-4)} < 0,001$ $P_{(3-4)} < 0,001$	42,0±3,3 $P_{(1-5)} < 0,01$ $P_{(3-5)} < 0,01$	146,0±6,2 $P_{(2-6)} < 0,001$ $P_{(4-6)} < 0,001$ $P_{(5-6)} < 0,001$
МДА	481,0±7,7	481,0±7,1 $P_{(1-2)} > 0,05$	613,0±8,9 $P_{(1-3)} < 0,001$	742,0±8,3 $P_{(2-4)} < 0,001$ $P_{(3-4)} < 0,01$	652,0±28,3 $P_{(1-5)} < 0,001$ $P_{(3-5)} < 0,001$	752,0±13,2 $P_{(2-6)} < 0,001$ $P_{(4-6)} < 0,05$ $P_{(5-6)} < 0,001$

Переважаання кінцевих продуктів ПОЛ у НГ-тварин свідчить про значні пошкодження мембран гепатоцитів даної групи. Антиоксидантна система реагувала на адреналін у поєднанні із індометацином таким чином: у ВГ-тварин збільшилася активність СОД на 7,9 % та рівень S-S-груп на 87 % (табл. 6), зменшилися рівні вітаміну Е на 4,3 % та S-H-груп на 46,3 %. У НГ-тварин спостерігалась аналогічна картина, але рівень вітаміну Е зменшувався на 15 % ($P < 0,02$). Через 24 години експерименту спостерігали, що найбільший вклад у захист мембран гепатоцитів ВГ-тварин вносять S-H-групи, про що свідчить зменшення цього показника на 70 % ($P < 0,001$). У НГ-тварин спостерігалось значніше виснаження АОС, яке проявлялось у зменшенні рівня вітаміну Е на 28,7 %, та S-H-груп на 222,9 %. Проте збільшувалась активність СОД на 14 % та рівень S-S-груп на 85,3 %. Порівнюючи показники активності АОС у обох груп тварин через 24 години дослідження спостерігали, що у НГ-тварин більше активується СОД - на 19,7 % у порівнянні із ВГ-тваринами та збільшується рівень S-S-груп - на 31 % ($P < 0,001$).

Таблиця 6 - Показники активності антиоксидантної системи у печінці піддослідних груп щурів після введення кардіотоксичної дози адреналіну на фоні ін'єкції індометацину ($M \pm m$)

Показник	Контроль з індометацином		Час дослідження після введення адреналіну			
	ВГ (1)	НГ (2)	1 година		24 години	
			ВГ (3)	НГ (4)	ВГ (5)	НГ (6)
Кількість тварин	n = 6	n = 6	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8
СОД, $\times 10^4$ од. активності / год \times кг	17,75 \pm 1,32	19,00 \pm 0,41 $P_{(1-2)} < 0,05$	19,16 \pm 0,79 $P_{(1-3)} > 0,05$	21,00 \pm 0,45 $P_{(2-4)} < 0,01$ $P_{(3-4)} < 0,05$	18,20 \pm 0,37 $P_{(1-5)} > 0,05$ $P_{(3-5)} > 0,05$	21,80 \pm 0,49 $P_{(2-6)} < 0,001$ $P_{(4-6)} > 0,05$ $P_{(5-6)} < 0,001$
Віт. Е, мкмоль/кг	83,37 \pm 0,41	84,52 \pm 0,32 $P_{(1-2)} > 0,05$	79,28 \pm 2,21 $P_{(1-3)} > 0,05$	71,43 \pm 4,33 $P_{(2-4)} < 0,02$ $P_{(3-4)} < 0,05$	72,60 \pm 2,39 $P_{(1-5)} < 0,001$ $P_{(3-5)} < 0,02$	60,29 \pm 3,71 $P_{(2-6)} < 0,001$ $P_{(4-6)} < 0,05$ $P_{(5-6)} < 0,05$
S-H-групи мкмоль/кг	2,70 \pm 0,11	2,04 \pm 0,43 $P_{(1-2)} > 0,05$	1,45 \pm 0,21 $P_{(1-3)} < 0,001$	1,02 \pm 0,40 $P_{(2-4)} < 0,005$ $P_{(3-4)} > 0,05$	1,37 \pm 0,12 $P_{(1-5)} < 0,001$ $P_{(3-5)} > 0,05$	0,30 \pm 0,8 $P_{(2-6)} < 0,05$ $P_{(4-6)} > 0,05$ $P_{(5-6)} > 0,05$

S-S-групи мкмоль/кг	11,30±0,49	10,28±0,71 P ₍₁₋₂₎ > 0,05	21,14±0,05 P ₍₁₋₃₎ < 0,001	20,01±0,82 P ₍₂₋₄₎ > 0,001 P ₍₃₋₄₎ < 0,05	24,21±0,92 P ₍₁₋₅₎ < 0,001 P ₍₃₋₅₎ < 0,01	33,20±0,49 P ₍₂₋₆₎ < 0,001 P ₍₄₋₆₎ < 0,001 P ₍₅₋₆₎ < 0,001
------------------------	------------	---	--	---	---	--

Досліджуючи процеси гліколізу у тварин при введенні адреналіну на фоні ін'єкції індометацину помітили, що рівень МК у контрольних НГ-тварин був вищим на 363 %, ніж у ВГ-щурів, що свідчить про значний вплив індометацину на порушення гліколізу в гепатоцитах. Через 1 годину досліду спостерігаємо, що МК зростає і у ВГ-тварин - на 312 %. Але вже через 24 години у обох груп тварин спостерігалась тенденція до незначного зменшення цих показників. Очевидно активувались процеси аеробного окислення.

Проведення кореляційного аналізу біохімічних показників виявило, що через 1 год після введення адреналіну на фоні ін'єкції індометацину у ВГ-тварин спостерігались позитивні кореляційні зв'язки між ПВК і Na⁺, K⁺-АТФ-азою, ПВК і СОД. Аналогічні зв'язки спостерігалися і в контроль-

Таблиця 7 - Рівень МК та ПВК (мкмоль/кг) в печінці піддослідних щурів після введення кардіотоксичної дози адреналіну на фоні ін'єкції індометацину (M±m)

Показники	Контроль		Час дослідження після введення адреналіну			
	з індометацином		1 година		24 години	
	ВГ (1)	НГ (2)	ВГ (3)	НГ (4)	ВГ (5)	НГ (6)
Кількість тварин	n = 6	n = 6	n = 6	n = 6	n = 6	n = 5
МК	55,0±9,6	39,0±4,3 P ₍₁₋₂₎ < 0,02	45,0±2,2 P ₍₁₋₃₎ < 0,025	17,0±2,0 P ₍₂₋₄₎ < 0,002 P ₍₃₋₄₎ < 0,001	42,0±4,9 P ₍₁₋₅₎ < 0,05	42,0±5,2 P ₍₂₋₆₎ < 0,05 P ₍₄₋₆₎ < 0,002 P ₍₅₋₆₎ > 0,05
ПВК	47,0±1,6	218,0±21,0 P ₍₁₋₂₎ < 0,001	194,0±4,6 P ₍₁₋₃₎ < 0,001	201,0±5,3 P ₍₂₋₄₎ < 0,02 P ₍₃₋₄₎ > 0,05	199,0±12,0 P ₍₁₋₅₎ < 0,001	187,0±17,0 P ₍₂₋₆₎ < 0,02 P ₍₄₋₆₎ > 0,05 P ₍₅₋₆₎ > 0,05

ній групі. Тому можна припустити, що індометацин здійснює незначний гепатотоксичний вплив на піддослідних ВГ-тварин. У НГ-тварин через 1 год досліду виявлено сильний негативний кореляційний зв'язок між МДА і S-H-групами. Це свідчить про суттєве напруження механізмів антио-

кислородного захисту. Можна припустити, що S-H-групи відносяться до основних сполук, які беруть участь у знешкодженні продуктів вільнорадикального окислення у НГ-тварин. Через 24 год після введення адреналіну на фоні індометацину у ВГ-тварини виявлено позитивний кореляційний зв'язок між Na^+ , K^+ -АТФ-азою і СОД, що вказує на нейтралізацію порушень, викликаних дією індометацину.

Вивчення морфології печінки ВГ- і НГ-щурів через 1 та 24 години після введення кардіотоксичної дози адреналіну виявило, що як у високо-, так і у низькостійких до гіпоксії тварин основні патологічні зміни в першу чергу стосувалися мікроциркуляторного русла. Так, відмічено, що при гострому дефіциті об'єму крові, що є характерним для ранньої стадії ішемічно-дистрофічного процесу в міокарді, спостерігалось повнокрів'я печінкових артерій і капілярів, периваскулярний набряк. Виявлено набухання гепатоцитів у всіх відділах печінкової часточки та розширення просвіту синусоїдів. При забарвленні гематоксиліном і еозином - цитоплазма гепатоцитів була зерниста із наявністю дрібних вакуолей. Гістохімічно виявлено ознаки жирової дистрофії, яка поєднувалась із зменшенням вмісту глікогену, що підтверджувалось ШИК-реакцією.

Стромальні зміни печінки обох груп тварин носили подібний характер і полягали у набуханні і округленні та збільшенні кількості купферівських клітин, що свідчить про активацію її фагоцитарної активності, а також набряку перипортальних трактів, які були більш виражені у низькостійких до гіпоксії тварин. Не відмічено суттєвих структурних змін гепатоцитів при дії кардіотоксичної дози адреналіну у ВГ і НГ-тварин на субклітинному рівні їх організації. Порушення були стереотипними, характеризувалися значним поліморфізмом і тісно були пов'язані із розладами мікроциркуляції та обміну речовин.

Ми вважаємо, що субмікроскопічний статус мікроциркуляторного русла в печінці можна розцінювати як індикатор ініціальних проявів, що спричиняють дистрофію і є більш вираженими у низькостійких до гіпоксії тварин.

Істотні морфологічні зміни в печінці у ВГ- і НГ-тварин під дією кардіотоксичної дози адреналіну виявлено нами при морфометричному дослідженні органа. Вже через 1 годину досліду у тварин зростали діаметри гепатоцитів, ядер, збільшувалися індекси ядерно-цитоплазматичного та стромально-паренхіматозного співвідношень, відносний об'єм вогнищевих пошкоджень - з перевагою у НГ-тварин (табл.8). Через 24 години дослідження структурна перебудова органа була спрямована на активацію регенераторних процесів, а отже, на відновлення його функції.

Таблиця 8 - Морфометрична характеристика печінки білих щурів
після введення кардіотоксичної дози адреналіну ($M \pm m$)

		Після введення адреналіну
--	--	---------------------------

Параметр	Контрольні		через 1 годину		через 24 години	
	ВГ (1)	НГ (2)	ВГ (3)	НГ (4)	ВГ (5)	НГ (6)
Кількість тварин	n = 5	n = 5	n = 8	n = 8	n = 8	n = 8
Діаметр гепатоцитів, мкм	13,00±0,40	12,90±0,30 $P_{(1-2)} > 0,05$	14,72±0,17 $P_{(1-3)} < 0,01$	14,79±0,19 $P_{(2-4)} < 0,001$ $P_{(3-4)} > 0,05$	14,60±0,40 $P_{(1-5)} < 0,02$ $P_{(3-5)} > 0,05$	14,65±0,32 $P_{(2-6)} < 0,01$ $P_{(4-6)} > 0,05$ $P_{(5-6)} > 0,05$
Діаметр ядер гепатоцитів, мкм	5,64±0,021	5,58±0,12 $P_{(1-2)} > 0,05$	6,28±0,12 $P_{(1-3)} < 0,001$	6,18±0,17 $P_{(2-4)} < 0,02$ $P_{(3-4)} > 0,05$	6,09±0,45 $P_{(1-5)} < 0,05$ $P_{(3-5)} < 0,05$	6,13±0,38 $P_{(2-6)} < 0,05$ $P_{(4-6)} < 0,05$ $P_{(5-6)} > 0,05$
Індекс ядерно-цитоплазматичного співвідношення	0,175±0,002	0,176±0,004 $P_{(1-2)} > 0,05$	0,181±0,003 $P_{(1-3)} > 0,05$	0,177±0,001 $P_{(2-4)} > 0,05$ $P_{(3-4)} > 0,05$	0,177±0,005 $P_{(1-5)} > 0,05$ $P_{(3-5)} > 0,05$	0,180±0,004 $P_{(2-6)} > 0,05$ $P_{(4-6)} > 0,05$ $P_{(5-6)} > 0,05$
Індекс стромально-паренхіматозного співвідношення	0,110±0,002	0,110±0,002 $P_{(1-2)} > 0,05$	0,150±0,004 $P_{(1-3)} < 0,001$	0,172±0,002 $P_{(2-4)} < 0,001$ $P_{(3-4)} < 0,01$	0,148±0,001 $P_{(1-5)} < 0,001$ $P_{(3-5)} < 0,05$	0,170±0,002 $P_{(2-6)} < 0,001$ $P_{(4-6)} < 0,001$ $P_{(5-6)} > 0,01$

При комплексному вивченні морфології печінки на світлооптичному, субмікроскопічному рівнях із проведенням гістологічного і морфометричного досліджень при введенні тваринам кардіотоксичної дози адреналіну на фоні ін'єкції індометацину виявлено, що у ВГ- і НГ-тварин у відповідь на гіпоксію та інтоксикацію виникали деструктивні зміни в системі мікроциркуляції і гепатоцитах, які проявлялися у порушенні метаболічних процесів органу.

Морфологічно це виявлялося різким розширенням просвітів синусоїдів, стазом еритроцитів, вогнищевим скупченням тромбоцитів і фібрину, наявністю ушкоджених макрофагів. У більшості паренхіматозних клітин переважали ознаки втрати вмісту глікогену і гідропічної дистрофії. Характерно, що переважно пошкоджувалися гепатоцити перипортальної зони.

Субмікроскопічні дослідження печінки НГ-тварин показали, що через 24 год дослідження в більшості гепатоцитів зберігались виражені ушкодження ядра і цитоплазми (в порівнянні з

ВГ-тваринами). Для ядер характерні зменшені розміри ядерець, рибосомальних гранул в каріоплазмі, нерівномірне потовщення перинуклеарного простору. В цитоплазмі помітно збільшений вміст жирових включень. Окремі жирові краплі сягали значних розмірів.

Отже, у ВГ-тварин спостерігалися менш виражені ураження органел. Нами доведено, що вплив кардіотоксичної дози адреналіну на печінку в умовах пригнічення дії простагландинів, проявляється у значній структурній перебудові органу.

ВИСНОВКИ

1. Кардіотоксична доза адреналіну викликає метаболічні розлади в печінці з одночасним розвитком дистрофічних і компенсаторно-приспосувальних процесів на різних рівнях її структурно-функціональної організації. Ініціальною фазою їх є активації перекисного окислення ліпідів, що зумовлює ушкодження мембранних структур гепатоцитів. Зміна функції мембран гепатоцитів супроводжується зниженням активності Na^+ , K^+ -АТФ-ази обернено пропорційно до накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів.

2. У високостійких до гіпоксії тварин активність ферментної (супероксиддисмутаза) та неферментної (сульфгідрильні групи та вітамін Е) систем антиоксидантного захисту вища, ніж у низькостійких, що попереджує надмірну активацію пероксидації ліпідів у тканині печінки за умов кардіотоксичної дії адреналіну.

3. Вищий рівень молочної кислоти у низькостійких до гіпоксії тварин а також значне зростання у них коефіцієнту лактат/піруват за умов введення кардіотоксичної дози адреналіну свідчить про пригнічення аеробного окислення у даної групи тварин і нагромадження недоокислених продуктів.

4. Морфологічна перебудова печінки на мікроскопічному і субклітинному рівні у тварин обох груп стереотипна, носить обмінно-дистрофічний характер, який відображає домінування в печінці катаболічних обмінних процесів. Більш високий показник стромально-паренхіматозного відношення у низькостійких до гіпоксії тварин вказує на виражений набряк строми, який розвинувся через суттєве ураження мікроциркуляторного русла, а вищий індекс ядерно-цитоплазматичного співвідношення у високостійких до гіпоксії тварин на 24 годину дослідження свідчить про активну внутрішньоклітинну регенерацію.

5. Індометацин значно підвищує гепатотоксичну дію адреналіну у обох груп тварин, але особливо у низькостійких до гіпоксії щурів, про що свідчать показники перекисного окислення ліпідів, стан антиоксидантної системи, Na^+ , K^+ -АТФ-ази та процеси гліколізу.

6. Гетерогенність метаболічних, альтеративних і компенсаторних процесів, викликаних ка-

рдіотоксичною дозою адреналіну та різна вираженість їх у печінці низькостійких та високостійких до гіпоксії тварин свідчать, що на розвиток патологічного процесу суттєво впливає індивідуальна реактивність організму.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Необхідно здійснювати індивідуальний підхід з врахуванням індивідуальної резистентності до гіпоксії при проведенні профілактичних і лікувальних заходів, а також при виборі методів реабілітації осіб із адренергічними ураженнями серця, які ускладнюються порушеннями печінки.

2. Враховувати, що гіперкатехоламінемія, яка виникає при емоційному стресі та інших станах, веде не тільки до пошкодження міокарда, але і печінки.

3. Рекомендувати в ситуаціях, які супроводжуються посиленням процесів ПОЛ в гепатоцитах і порушенням їх структури, з метою профілактики пошкодження печінки застосовувати антиоксиданти.

4. Недоцільно застосовувати при стресорних ситуаціях протизапальний препарат індометацин, який в поєднанні з адреналіном викликає значні пошкодження печінки.

5. Рекомендувати науково-дослідним лабораторіям, котрі проводять експериментальні дослідження в галузі гепатології, розроблену нами модель “Спосіб моделювання токсичного гепатиту” (заявка №97105110/8265 від 16.10.97 р.; позитивне рішення 15.09.1998 р.).

6. Використовувати результати наших досліджень в навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології та патологічної анатомії медичних вузів України у вигляді ситуаційних задач та інформаційно-аналітичних карт при вивченні тем “Реактивність організму”, “Патологія печінки”, “Патологія серця”, “Гіпоксія”.

СПИСОК РОБІТ, ЩО ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дацко Т.В. Токсична дія адреналіну на печінку тварин з різною резистентністю до гіпоксії // Фізіологічний журнал. - 1996. - Т.42. - №3-4. - С.83.
2. Дацко Т.В. Стан мембран гепатоцитів у тварин з різною стійкістю до гіпоксії при введенні кардіотоксичної дози адреналіну // Вісник морфології. - 1999. - №1. - С.41-42.
3. Дацко Т.В. Пошкоджуюча дія індометацину на печінку щурів з адреналіновою міокардіодистрофією // Вісник наукових досліджень. - Тернопіль, 1999. - №1. - С.46-48.

4. Спосіб моделювання катехоламінової енцeфалопатії / О.О.Маркова, Я.Я.Боднар, М.Р.Хара, О.В.Денефіль, І.С.Мисула, Т.В.Дацко // Заявка на винахід №97115557 від 13.11.97 р., позитивне рішення Держпатенту України 15.09.98 р.
5. Спосіб моделювання токсичного гепатиту / О.О.Маркова, Я.Я.Боднар, М.Р.Хара, О.В.Денефіль, І.С.Мисула, Т.В.Дацко // Заявка на винахід №97105110 від 20.10.97 р., позитивне рішення Держпатенту України 15.09.98 р.
6. Спосіб моделювання гострих виразок шлунка / О.О.Маркова, Я.Я.Боднар, М.Р.Хара, О.В.Денефіль, І.С.Мисула, Т.В.Дацко // Заявка на винахід №97115558 від 13.11.97 р., позитивне рішення Держпатенту України 13.08.98 р.
7. Спосіб моделювання адренергічного пошкодження легень / О.О.Маркова, Я.Я.Боднар, М.Р.Хара, О.В.Денефіль, І.С.Мисула, Т.В.Дацко // Заявка на винахід №97115596 від 21.11.97 р., позитивне рішення Держпатенту України 13.08.98 р.
8. Адаптація організму к повреждающему действию адреналина / Е.А.Маркова, И.Р.Мисула, Н.М.Васильцев, Т.В.Дацко, О.В.Денефиль // I Российский конгресс по патофизиологии. 17-19 октября 1996 г. - Москва, 1996. - С.228-229.
9. Маркова Е.А., Дацко Т.В., Пришляк А.М. Гипоксический эффект высоких доз адреналина // Гіпоксія: деструктивна та конструктивна дія. Матеріали Міжнародної конференції та Приельб-руських Бесід, присвячених 50-річчю наукової діяльності та 80-річчю з дня народження доктора медичних наук, професора, академіка Нью-Йоркської Академії Наук Колчинської Асі Зеліківни. Київ, 10-12 червня, Тарскол, 6-12 серпня 1998. - С.129-130.
10. Дацко Т.В. Гістологічні зміни печінки у тварин з різним ступенем стійкості до гіпоксії при адреналіновій міокардіодистрофії // Міжнародна конференція "Актуальні питання морфології", присвячена пам'яті академіка, лауреата Державної премії України, проф. Сморщка С.А., 6-7 травня, 1996. - Тернопіль. Том 1. - С.215-216.
11. Дацко Т.В. Зміни в мембранах гепатоцитів при адреналіновій міокардіодистрофії у тварин з різним ступенем адаптації до гіпоксії // Актуальні питання клінічної і експериментальної медицини. Тернопільський медінститут ім. акад. І.Я.Горбачевського, 1994. - С.295-296.
12. Дацко Т.В. Гістологічні зміни печінки у високостійких до гіпоксії щурів при адреналіновій міокардіодистрофії // Збірник тез кращих студентських робіт за підсумками 1 обласного конкурсу студентських науково-дослідних творчих наукових робіт. - Тернопіль, 1995. - С.84.

АНОТАЦІЯ

Дацко Т.В. Вплив кардіотоксичної дози адреналіну на метаболізм і морфологію печінки у тварин з різною стійкістю до гіпоксії. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 - патологічна фізіологія. Тернопільська державна медична академія МОЗ України. - Тернопіль, 1999.

Робота присвячена вивченню особливостей біохімічних і морфологічних пошкоджень печінки при дії кардіотоксичної дози адреналіну у високо- і низькостійких до гіпоксії тварин.

У дисертації виявлено, що кардіотоксична доза адреналіну спричиняє метаболічні розлади в печінці з одночасним розвитком дистрофічних і компенсаторно-приспосувальних процесів на різних рівнях її структурно-функціональної організації. У гепатоцитах високостійких до гіпоксії тварин активність ферментної і неферментної систем антиоксидантного захисту в умовах пошкодження була вищою, ніж у низькостійких. Вміст Na^+ , K^+ -АТФ-ази знижувався обернено пропорційно збільшенню активності перекисного окислення ліпідів. Переважання вмісту кінцевого продукту гліколізу - молочної кислоти у низькостійких до гіпоксії тварин, а також більше його нагромадження та зростання коефіцієнту лактат/піруват за умов введення кардіотоксичної дози адреналіну свідчать про низьку активність аеробного окислення у даної групи тварин. Морфологічна перебудова печінки на мікроскопічному і субмікроскопічному рівнях у тварин обох груп носить обмінно-дистрофічний характер, який відображає домінування в печінці катаболічних обмінних процесів. Порівняльний аналіз результатів біохімічних і морфологічних досліджень впливу адреналіну на печінку на фоні введення індометацину вказує на переважання зростання гепатотоксичності адреналіну у НГ-тварин. Доведено, що на розвиток патологічного процесу суттєво впливає індивідуальна реактивність організму. Отже, наші дані є експериментальною основою для розробки заходів профілактики пошкоджень печінки при стресі з урахуванням резистентності організму до гіпоксії.

Ключові слова: печінка, серце, резистентність, гіпоксія, адреналін, індометацин.

АННОТАЦІЯ

Дацко Т.В. Влияние кардиотоксической дозы адреналина на метаболизм и морфологию печени у животных с различной устойчивостью к гипоксии. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 - патологическая физиология. Тернопольская медицинская академия МОЗ Украины. - Тернополь, 1999.

Научная работа посвящена изучению метаболизма печени при действии кардиотоксической дозы адреналина у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии животных. Результаты биохимических, морфологических, электронно-микроскопических, гистохимических исследований, а также корреляционного и математического анализа показали, что кардиотоксическая доза адреналина приводит к метаболическим нарушениям печени с одновременным развитием дистрофических и компенсаторно-приспособительных процессов на различных уровнях ее структурно-функциональной организации. Иницирующей фазой их является усиление перекисного окисления липидов, что подтверждается накоплением диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, которые приводят к повреждениям мембранных структур гепатоцитов. Изменение функций мембранных структур клеток печени сопровождается снижением активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы обратно пропорционально к накоплению продуктов перекисного окисления липидов. У высокоустойчивых к гипоксии животных активность ферментной (супероксиддисмутаза) и неферментной (сульфгидрильные, дисульфидные группы и витамин Е) системы антиоксидантной защиты выше, чем у низкоустойчивых, что предупреждает увеличение активации липопереокисления в ткани печени при действии кардиотоксической дозы адреналина.

Выявлено, что преобладание конечного продукта гликолиза - молочной кислоты у низкоустойчивых к гипоксии животных в контроле, а также более интенсивное его накопление и увеличение коэффициента лактат/пируват в условиях действия кардиотоксической дозы адреналина свидетельствует об угнетении аэробного окисления у данной группы животных и накоплении недоокисленных продуктов. Морфологическая перестройка печени на микроскопическом и субклеточном уровнях у животных обеих групп стереотипная, носит обменно-дистрофический характер, который отражает преобладание доминирования в печени катаболических обменных процессов и острый дефицит энергии. Более высокий показатель стромально-паренхиматозного индекса у низкоустойчивых к гипоксии животных указывает на преобладание отека стромы из-за существенного повреждения микроциркуляторного русла, а ядерно-цитоплазматический индекс у высокоустойчивых к гипоксии животных через 24 часа эксперимента указывает на активную внутриклеточную регенерацию.

Доказано, что индометацин значительно увеличивает гепатотоксическое действие адреналина. Более выраженный стромально-паренхиматозный показатель свидетельствует о преобладании поражения микроциркуляторного русла органа низкоустойчивых к гипоксии животных.

Гетерогенность метаболических, альтеративных и компенсаторно-приспособительных процессов, обусловленных кардиотоксической дозой адреналина, а также степень их выраженности в печени низкоустойчивых и высокоустойчивых к гипоксии животных свидетельствует, что на развитие патологического процесса существенно влияет индивидуальная реактивность организма.

Результаты исследований могут быть использованы в практической медицине при проведении профилактических и лечебных мероприятий, а также при выборе методов реабилитации у пациентов с патологией сердца, осложненной нарушением функции печени.

Нерационально применять при стрессорных ситуациях противовоспалительный препарат индометацин, который во взаимосвязи с адреналином потенцирует значительные повреждения печени.

Рекомендовать научно-исследовательским лабораториям, которые проводят эксперименты в отрасли гепатологии разработанную нами модель “Способ моделирования токсического гепатита”, заявка №97105110/8265 от 16.10.97 г.

Ключевые слова: печень, резистентность, гипоксия, адреналин, индометацин.

ANNOTATION

Datsko T.V. Influence of a Cardiotoxic Dose of Adrenaline on Metabolism and Morphology of the Liver in Animals with Various Resistance to Hypoxia.

Thesis for a Master's degree of medicine in Speciality 14.03.04 - pathologic physiology. Ternopil State Medical Academy. - Ternopil, 1999.

The work presents the results of ascertaining the liver metabolism in animals with low and high resistance to hypoxia in stress. The investigation revealed a cardiotoxic adrenaline dose to result in metabolic impairments in the liver with simultaneous developing dystrophic and compensatory - adaptable processes at different levels of its structural - functional organization. In animals with high resistance to hypoxia the activity of enzymic and non-enzymic systems of antioxidant protection is higher than in low-resistant animals. Na^+ , K^+ -ATF amount decreases in inverse ratio to increasing lipid peroxide oxidation activity. Predominant glycolactic acid final products level, its accumulative activity rise as well as lactate-pyruvate ratio elevation in injecting a cardiotoxic adrenaline dose prove aerobic oxidation inhibition and non-oxidated products accumulation in the given animal group. In both animal groups structural hepatic changes at microscopic and subcellular levels are of metabolic - dystrophic character which is the evidence of predominant catabolic metabolic processes in the liver and energy source lack. Comparative analyses of the data in biochemical and morphologic assessing adrenaline influence on the liver against the background of injecting indometacine demonstrated adrenergic hepatotoxicity increase in low-resistant animals. The investigation enabled to conclude an individual organism's reactivity to influence essentially pathologic processes development. Thus the data of the investigation may be the basis for developing prophylaxis of hepatic impairments in species with different resistance to hypoxia in stress.

Key words: liver, resistance, hypoxia, adrenaline, indometacine.

Автор висловлює щирю подяку
завідувачу кафедри патологічної анатомії
з курсом судової медицини,
доктору медичних наук, професору
ЯРОСЛАВУ ЯРОСЛАВОВИЧУ БОДНАРУ
за надану допомогу і консультації
при виконанні морфологічної частини роботи.