

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

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

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Тернопіль – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Мисула Ігор Романович, державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України, завідувач кафедри медичної реабілітації та спортивної медицини.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Ткачук Світлана Сергіївна**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри фізіології;

доктор медичних наук **Нещерет Олександр Павлович**, Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України, провідний науковий співробітник лабораторії епідеміології цукрового діабету.

Захист відбудеться 30 жовтня 2009 р. о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 28 вересня 2009 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Я.Я. Боднар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Захворювання серцево-судинної системи залишаються найбільш актуальною проблемою у світі, забираючи щорічно 17 млн. життів, а такі, що ускладнюються некрозом міокарда, набувають характеру епідемії (Чазов Е. И., 2002; Оганов Р.Г. и др., 2007). Це зумовлено урбанізацією життя, зростанням ролі постійного стресу, як фактора ризику, посиленням емоційного навантаження на сучасну людину, що призводить до надмірної активації симпатико-адреналової системи, ініціювання пошкодження міокарда (Sato H., 1998; Евсевьева М.Е., 2000, Поливода С.Н. и др., 2005). Шкідлива дія стресу на серце пов'язана з багатьма ефектами адреналіну: активацією перекисного окиснення ліпідів, накопиченням іонів кальцію, тощо (Маркова О.О., 1997; Wong C.K. et al., 2003; Мойбенко А.А., 2007).

Розвиток некротичних змін у міокарді спричиняє його ремоделювання, яке залежить від ступеня деструкції та активності репаративних процесів і тісно пов'язане із запаленням. Відомо, що відхилення від нормального перебігу запальної реакції, яка виникає у відповідь на розвиток інфаркту міокарда, ускладнює репарацію, спричинює розриви серця, аневризми, розвиток постінфарктного синдрому, серцевої недостатності (Малая Л.Т. и др., 1992; Поляков А.Е., 2007). Ускладнене загоєння інфаркту міокарда може бути наслідком гіпер- або гіпоергічного типів запалення. При низькій реактивності організму та, зокрема, реакції лейкоцитів (гіпоергічний перебіг запалення), у зоні пошкодження міокарда сповільнюються деструкція некротизованих клітин та відновні процеси. Надмірна реактивність організму та лейкоцитів зокрема (гіперергічний перебіг запалення) сприяють розширенню зони пошкодження, переважанню процесів деструкції над процесами заживлення міокарда (Непомнящих Л.М. и др., 2000). Крім того, у пацієнтів із нестабільною стенокардією зростання запальної активності асоціюється зі збільшенням тривалості госпіталізації, частоти рецидивів і високою ймовірністю раптової смерті (Коваленко В.М. та ін., 2003; Передерій В.Г. та ін., 2003).

Поряд із відомими концепціями розвитку некротичного пошкодження міокарда останніми роками значна увага приділяється імунній системі, білкам системи комплементу, фагоцитам (нейтрофілам та макрофагам). Вивільнення та утворення значної кількості біологічно активних речовин та накопичення імунних комплексів часто провокують надмірну активацію вільнорадикального окиснення ліпідів, наростання ендотоксемії та системні реакції в організмі (Мойбенко А.А. и др., 2007; Лисенко О.В. та ін., 2002; Manikandan P. et al., 2002). Комплекс таких змін суттєво порушує структурно-функціональну перебудову ушкодженого серцевого м'яза, що призводять до розвитку дистрофії міокарда, а відтак – до важких ускладнень (Гнатюк М.С. та ін., 2000; Непомнящих Л.М. и др., 2000; Червонописька О.М., 2003).

Однак, вивчення особливостей перебігу некротичного процесу в серці з урахуванням змін реактивності організму, зокрема типу запалення, носять фрагментарний, розрізнений характер, не створюють цілісного уявлення, а відтак вимагають подальшого дослідження. Недостатньо вивченими залишаються роль імунної системи та системи комплементу в розвитку дистрофічних змін у серці, спровокованих гіперактивацією симпато-адреналової системи, залежність між типом запальної реакції, ступенем ендогенної інтоксикації та морфоструктурними змінами в пошкодженому міокарді. Проведення таких досліджень дозволить розширити розуміння механізмів розвитку та завершення некротичного процесу в міокарді.

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 статевої 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 типів перебігу запальної реакції.

Методи дослідження: біохімічні (визначення в крові активності аспаратамінотрансферази 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 – аспарат- 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. Визначення показників гуморального імунітету і фагоцитозу та біохімічні дослідження автором особисто виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського». Гістологічні, морфометричні та електронно-мікроскопічні дослідження проводилися в науковій лабораторії навчально-наукового інституту морфології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» за технічної підтримки співробітників лабораторії. 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.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, семи розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків (16 актів впровадження). Дисертація викладена на 210 сторінках комп'ютерного тексту (загальний обсяг викладений на 164 сторінках), ілюстрована 19 таблицями, 22 рисунками. У списку використаних джерел – 258 найменувань, у тому числі 189 – кирилицею та 69 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. 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. Експерименти на тваринах здійснювали у відповідності до Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1986). Комісією з біоетики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» порушень цих принципів не виявлено (протокол № 19 від 19 січня 2009 року). Адреналінову міокардіопатію (АМП) моделювали одномоментним внутрішньочеревинним уведенням 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату («Дарниця», Україна) у дозі 0,5 мг/кг маси тіла (Мисула І.Р., 1996). Гіпоергічний тип (Гіпо) запальної реакції (слабка реакція організму на флогогенний фактор) моделювали внутрішньом'язовим уведенням алкілюючого цитостатика циклофосфану (10 мг/кг маси тіла) за 3 дні до моделювання АМП і щоденно протягом 7 наступних днів (Мисула І.Р. та ін., 2003). Гіперергічний тип (Гіпер) запальної реакції (надмірна реакція організму на флогогенний фактор) моделювали внутрішньом'язовим уведенням пірогеналу на фізіологічному розчині (5-10 мінімальних пірогенних доз на одну тварину) за 1 день до

моделювання АМП і щоденно протягом 7 днів (Мисула І.Р. та ін., 2003). Моделлю нормергічного типу (Норм) запальної реакції (реакція організму на флогогенний фактор, яка спостерігається найчастіше) слугували тварини, яким вводили лише кардіотоксичну дозу адреналіну. Евтаназію в умовах тіопентал-натрієвого знеболення здійснювали через 1 год (період початкових змін в міокарді), 24 год (період максимальних змін в міокарді) та 7 діб (період зменшення ушкоджень, нормалізації змін в міокарді) після ін'єкції адреналіну (Мисула І.Р., 1996; Непомнящих Л.М. и др., 2000). Матеріалами дослідження були плазма і сироватка крові, цільна кров та серце щурів.

Для оцінки особливостей розвитку АМП визначали такі показники крові: активність маркерних ферментів цитолізу аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ); інтенсивність перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) за концентрацією дієнових кон'югатів (ДК) (Гаврилов В.Б. и др., 1983) та малонового диальдегіду (МДА) (Андреева Л.И. и др., 1988); ступінь активності антиоксидантної системи (АОС) за активністю супероксиддисмутази (СОД) (Чевари С. и др., 1985) та вмістом церулоплазміну (Колб В.Г. и др., 1982); загальну кількість лейкоцитів та лейкоцитарну формулу; фагоцитарну активність лейкоцитів (ФАЛ) за їх відсотком та фагоцитарним числом (ФЧ) (Чернушенко Е.Ф. и др., 1978); концентрацію імуноглобулінів А, М та G (Чернушенко Е.Ф. и др., 1978); концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦК) (Гриневич Ю.А. и др., 1981); концентрацію середньомолекулярних пептидів (СМП/254, СМП/280) (Андрейчин М.А. та ін., 1998), сорбційну здатність еритроцитів (СЗЕ) (Андрейчин М.А. та ін., 1998).

Масометричні та планіметричні дослідження включали виділення стінок лівого і правого шлуночків, міжшлуночкової перегородки та обох передсердь, зважування кожного із зазначених відділів, визначення чистої маси серця, абсолютної маси лівого і правого шлуночків із пропорційною частиною міжшлуночкової перегородки, масу передсердь, шлуночковий індекс, відсотки мас кожного зі шлуночків та передсердь, площу ендокардіальної поверхні стінки лівого і правого шлуночків, планіметричний індекс.

Для якісного аналізу стану міокарда поперечні зрізи, 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 (Волкова О.В. и др., 1982), ультраструктуру міокарда вивчали методом електронної мікроскопії (Уикли Б., 1975).

При проведенні гісто-стереометричного дослідження визначали діаметри кардіоміоцитів, ядер кардіоміоцитів, ядерно-цитоплазматичне та стромально-кардіоміоцитарне відношення окремо в лівому та правому шлуночках (Автандилов Г.Г., 2002; Дубчак Б.И. и др., 1980).

Для визначення відносного об'єму уражених кардіоміоцитів у 10 випадково вибраних полях зору мікропрепарату, забарвленого за Гейденгайном, підраховували кількість

некротизованих кардіоміоцитів, що забарвлювалися в чорний колір, суму ділили на 10, визначаючи відсоток некротизованих кардіоміоцитів (Автандилов Г.Г. и др., 1979). При проведенні обрахунків використовували окулярну вимірвальну сітку квадратної форми з десятьма горизонтальними та вертикальними лініями.

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 $P \leq 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Внутрішньоочеревинне уведення адреналіну (0,5 мг/кг маси тіла) спричиняло різної інтенсивності пошкодження міокарда, про що свідчило зростання активності АсАТ та АлАТ у крові тварин. На 1 год розвитку АМП найбільший приріст активності АсАТ спостерігали за гіперергічного перебігу запальної реакції (у 2,8 раза), на 24 год АМП – за нормергічного (у 2,4 раза), на 7 добу – за гіпоергічного (у 2 рази). Зміни активності АлАТ були подібними за спрямуванням, але менш інтенсивними. Найбільше зростання аналізованого показника на 1 та 24 год АМП відбувалося за гіперергічного перебігу запальної реакції і становило відповідно 71,1 % та 86,7 %, а на 7 добу – за гіпоергічного, активність ферменту в крові тварин перевищувала значення інтактних тварин на 93,0 % (табл. 1).

Таблиця 1

Показники активності трансаміназ, ПОЛ та АОС у крові щурів при розвитку адреналінової міокардіопатії за різних типів запальної реакції (n=6, M±m)

Показ- ник	Інтак- тні	1 год АМП			24 год АМП			7 діб АМП		
		Типи запальної реакції								
		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
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 **
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 ***

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 ***
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
ЦП, 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
Примітки. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ (відносно інтактних тварин). Норм – нормергічний перебіг запальної реакції, гіпо – гіпоергічний перебіг запальної реакції, гіпер-гіперергічний перебіг запальної реакції										

Різний ступінь мембраноруйнівних процесів в міокарді тварин підтвердився динамікою показників активності ПОЛ. Концентрація ДК та МДА в крові за нормергічного перебігу запальної реакції достовірно збільшилася лише на 24 год розвитку АМП з наступною до 7 доби нормалізацією вмісту ДК та суттєвим зменшенням вмісту МДА. За гіперергічного перебігу запальної реакції вже на 1 год АМП відбувалося збільшення концентрації ДК (в 2,6 раза) та МДА (у 3 рази). До 7 доби спостереження відмінність від показника інтактних тварин зменшилася і за показником вмісту МДА становила 23,3 %, а ДК – 44,0 %. За гіпоергічного перебігу запальної реакції накопичення продуктів ПОЛ у динаміці розвитку АМП було повільнішим, проте на 7 добу вміст ДК та МДА в крові тварин виявився найбільший. Зокрема, концентрація ДК переважала це значення в інтактних тварин в 3,8 раза, а МДА – у 3,4 раза, що відображало пролонгацію мембраноруйнівних процесів.

Реакція АОС на розвиток АМП також була відмінною при різних типах запальної реакції. Так, за норм- та гіперергічного перебігів запальної реакції на 1 год дослідження активність СОД зменшилася відповідно в 3,5 та в 3,1 раза, а вміст ЦП зріс на 28,0 та 48,7 % відповідно. На 24 год спостереження в крові цих тварин активність СОД зросла до вихідного рівня, а вміст ЦП зменшився, проте аналізовані значення залишалися в межах показника інтактних тварин. Дана тенденція зберігалася до 7 доби. У тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції на 1 год АМП будь-які зміни, що відображали б реакцію АОС, були відсутні. Лише через 24 год у крові тварин зменшилися активність СОД (у 3,1 раза) та вміст ЦП (на 25,7 %). Ця негативна тенденція поглиблювалася до 7 доби. Зважаючи на те, що за гіпо- та гіперергічного перебігу запальної реакції вміст ДК та МДА на даному етапі розвитку АМП залишався значно більшим, ніж за

нормергічного, що свідчило про наявність деструктивних процесів в міокарді, слід розглядати дану динаміку як негативну і таку, що відображає недостатню активність АОС.

Дослідження динаміки кількості лейкоцитів, які є головною ефекторною ланкою запалення, показало, що загальна їх кількість у крові тварин збільшувалася. Найбільший приріст на 1 год АМП реєстрували за гіперергічного перебігу запальної реакції (32,9 %, $p < 0,001$), на 24 год АМП – за нормергічного (42,3 %, $p < 0,001$). На 7 добу експерименту лейкоцитоз супроводжував розвиток АМП лише у тварин із гіпо- та гіперергічним перебігом запальної реакції, що свідчило про антигенну стимуляцію продуктами некротизування міокарда. Лейкоцитоз за нормергічного перебігу запальної реакції супроводжувався збільшенням відсотка лімфоцитів у периферичній крові тварин. Таку реакцію на розвиток АМП реєстрували на всіх етапах спостереження.

У тварин зі зміненою реактивністю на 1 год розвитку АМП відбулося суттєве і аналогічне за ступенем збільшення відсотка сегментоядерних нейтрофілів. Прогресування патологічних змін в міокарді (24 год АМД) характеризувалося збільшенням відсотка лімфоцитів відносно попереднього етапу спостереження: за гіпоергічного перебігу запальної реакції – у 2,8 раза ($p < 0,001$), а за гіперергічного – у 2,1 раза ($p < 0,001$). 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 цих груп, можна диференціювати як лімфоцитарний, адже відсоток сегментоядерних нейтрофілів залишався суттєво меншим.

Відсоток фагоцитуючих лейкоцитів на 24 год розвитку АМП достовірно змінився лише у тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції, а саме – відбулося його зменшення на 9,4 % ($p < 0,02$). На 7 добу експерименту даний показник зменшувався не тільки за гіпо- (на 14,8 %, $p < 0,02$), але й за нормергічного перебігу запальної реакції (на 10,6 %, $p < 0,02$). За гіперергічного перебігу запальної реакції відсоток фагоцитуючих лейкоцитів залишився незмінним на всіх етапах спостереження.

У ході досліджень виявили, що розвиток АМП спричиняв пригнічення фагоцитарної активності лейкоцитів. На 1 год АМП така закономірність виявилася лише у тварин зі зміненою реактивністю. Зокрема, за гіпоергічного перебігу запальної реакції ФЧ зменшилося на 12,5 % ($p < 0,01$), а за гіперергічного – на 7,2 % ($p < 0,05$). Прогресування патологічних змін у міокарді (24 год АМП) спричиняло пригнічення фагоцитарної активності лейкоцитів ще й за нормергічного перебігу запальної реакції, ФЧ зменшилося на 11,6 %, $p < 0,01$). У цей час за гіпоергічного перебігу запальної реакції ФЧ зменшилося на 33,6 % ($p < 0,001$), а за гіперергічного – лише на 5,3 % ($p < 0,05$). За норм- та гіперергічного перебігу запальної реакції фагоцитарна активність лейкоцитів на 7 добу спостереження відновилася, а за гіпоергічного – залишилася на 20,2 % ($p < 0,001$) меншою, що свідчило про значну депресію даної ланки реалізації запальної реакції.

Відомо, що висока активність трансаміназ, накопичення продуктів ліпопероксидації, мембранодеструктивні явища викликають розвиток синдрому ендогенної інтоксикації, який суттєво ускладнює клінічний перебіг некротичного процесу в міокарді (Р.И Микунис и др., 1990). 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. У наших експериментах найбільший приріст концентрації СМП/254 та СМП/280 на 1 год АМП спостерігали за гіперергічного перебігу запальної реакції ((відповідно на 59,6 % ($p < 0,001$) та в 2,0 раза ($p < 0,001$)), на 24 год – за нормергічного ((на 72,4 % ($p < 0,001$) та на 71,8 % ($p < 0,001$)), а на 7 добу – за гіпоергічного ((в 2,1 раза ($p < 0,001$) та на 75,9 % ($p < 0,001$)). На даному етапі розвитку АМП відновлення концентрації СМП не відбулося в жодній з експериментальних груп, що свідчило про збереження ознак ендотоксемії.

Достовірне збільшення величини СЗЕ у тварин усіх експериментальних груп реєстрували вже на 1 год розвитку АМП. Найбільшими в цей період були зміни за гіперергічного перебігу запальної реакції, СЗЕ зросла на 59,9 % ($p < 0,001$). На 24 год та 7 добу АМП максимум приросту даного показника реєстрували за гіпоергічного перебігу запальної реакції. Така закономірність свідчить про інтенсивніші зміни аналізованої величини в особин зі зміненим перебігом запальної реакції, що є додатковим підтвердженням суттєвішого накопичення токсичних продуктів порушеного метаболізму. Збереження на 7 добу експерименту вищих за показник інтактних тварин значень СЗЕ в тварин із гіпоергічним перебігом запальної реакції свідчить про пролонгацію процесу руйнації кардіоміоцитів, переважання катаболічних процесів і співпадає з динамікою активності трансаміназ, продуктів ПОЛ.

Високі значення вмісту СМП і СЗЕ в крові цих тварин показали, що недостатня активність механізмів розрешення некротичного процесу в міокарді, в тому числі й за участі лейкоцитів, фагоцитарна активність яких також була суттєво зниженою, порушують процес детоксикації організму. Загалом динаміка концентрації СМП і СЗЕ свідчить про те, що і гіпер- і гіпоергічний перебіг запальної реакції є підґрунтям для накопичення токсичних метаболітів в організмі та пролонгації руйнівних процесів в міокарді, спровокованих адреналіном.

Реакція імунної системи на пошкодження міокарда адреналіном проявилася нерівномірним та диспропорційним збільшенням концентрації основних класів імуноглобулінів (А, М, G). Інтенсивність динаміки залежала від трьох чинників: тривалості процесу, класу імуноглобулінів та типу запальної реакції. Суттєвіше змінився вміст імуноглобулінів класів А та М. За нормергічного перебігу запальної реакції на 1 год АМП вміст Ig А зріс у 2,2 раза, Ig М – на 94,9 %, Ig G – на 30,8 %. Збільшення аналізованих параметрів зберігалось на 24 год та 7 добу спостереження, однак концентрація Ig G на 7 добу АМП зменшилася до величини інтактних тварин (табл. 2).

За гіперергічного перебігу запальної реакції вже на 1 год розвитку АМП концентрація Ig A збільшилася в 3,3 раза, Ig M – в 2,2 раза, Ig G – на 97,5 %. На наступних етапах спостереження концентрація Ig A та G зменшилася і на 7 добу була на рівні інтактних тварин. При цьому вміст Ig M в крові цих тварин залишився у 2,2 раза більшим.

Таблиця 2

Показники концентрації Ig, циркулюючих імунних комплексів та активності комплементу в крові щурів при розвитку адреналінової міокардіопатії за різних типів запальної реакції (n=6, M±m)

Показник	Інтактні	1 год АМП			24 год АМП			7 діб АМП		
		Типи запальної реакції								
		Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер	Норм	Гіпо	Гіпер
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
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 ***
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
ЦК, 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
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 **
Примітка. * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 (відносно інтактних тварин). Норм – нормергічний перебіг запальної реакції, гіпо – гіпоергічний перебіг запальної реакції, гіпер- гіперергічний перебіг запальної реакції										

Гіпоергічний перебіг запальної реакції не спричиняв достовірних змін концентрації Ig A та G. Разом із тим, концентрація Ig M на 1 год АМП зросла на 66,7 %, на 24 год спостереження – на 92,3 %, а на 7 добу переважала вихідне значення на 44,2 %. Отримані дані свідчать про суттєве порушення реакції гуморальної ланки імунної системи на розвиток некротичного процесу в серці,

що доводить важливу роль узгодженої активації як специфічних, так і неспецифічних компонентів запальної реакції. Недостатня ефективність останніх підтвердилася суттєвим зменшенням кількості та активності фагоцитуючих клітин.

Пошкодження міокарда адреналіном супроводжувалося також зростанням вмісту ЦІК. За нормергічного перебігу запальної реакції на 1 та 24 год АМП величина даного показника збільшилася у 2,2 та в 3,9 раза відповідно. До 7 доби спостереження концентрація ЦІК зменшилася, проте залишалася більшою за вихідне значення у 2,8 раза. За гіпоергічного перебігу запальної реакції на 1 год АМП концентрація ЦІК зросла в 1,8 раза, на 24 год АМП – у 3,4 раза, а на 7 добу – у 4,5 раза, що свідчило про недостатню їх елімінацію. Важливо, що за гіперергічного перебігу запальної реакції динаміка вмісту ЦІК була найменшою. Достовірне збільшення показника у 2,7 раза на тлі значного зростання концентрації IgA та Ig M реєстрували лише на 24 год АМП. Однак, на 7 добу розвитку модельованої патології концентрація ЦІК в крові тварин даної групи зменшилася до рівня в інтактних тварин, незважаючи на збереження високої концентрації Ig M.

Зміни активності комплементу на 1 год розвитку АМП відбулися лише за норм- та гіпоергічного перебігу запальної реакції: даний показник збільшився на 18,5 % та 32,2 %, а на 24 год – на 37,9 % та на 48,8 % відповідно. Через 7 діб за нормергічного перебігу запальної реакції цей показник зріс до 56,1 %, за гіпоергічного – до 49,2 %. Збільшення активності комплементу у тварин із гіперергічним перебігом запальної реакції (на 47,1 %) було єдиною реакцією даної системи на розвиток АМП. Загалом, комплементарна активність сироватки крові у тварин із різним типом запальної реакції змінилася односпрямовано, абсолютні її значення у тварин різних експериментальних груп достовірно не відрізнялися, що свідчить про меншу залежність даного компонента реалізації запальної реакції від зміни реактивності організму.

У комплексній оцінці патологічних змін, які виникали в міокарді тварин після уведення кардіотоксичної дози адреналіну і проявлялися різним, залежно від типу перебігу запальної реакції, ступенем метаболічних та функціональних зрушень в організмі, були використані дані морфологічних досліджень.

Моделювання АМП не вплинуло на масометричні параметри серця тварин усіх експериментальних груп.

При аналізі планіметричних параметрів серця встановили достовірні зміни лише площі ендокардіальної поверхні стінки правого шлуночка (ПСПШ) та планіметричного індексу (ПІ). Загалом, отримані дані показали, що динаміка зазначених параметрів була більшою у тварин зі зміненим перебігом запальної реакції. За гіпоергічного перебігу запальної реакції ПСПШ була збільшена на всіх етапах розвитку АМП, зокрема на 1 год – на 7,2 % ($p < 0,05$) на 24 год – на 12,0 %

($p < 0,01$), на 7 добу – на 8,2 % ($p < 0,05$), а за гіперергічного – на 7,9 % ($p < 0,01$), 12,3 % ($p < 0,001$) та на 8,6 % ($p < 0,01$) відповідно. Достовірне зменшення ПІ відбувалося лише на 24 год АМП.

Значні порушення структурної організації кардіоміоцитів були виявлені при аналізі гісто-стереометричних показників шлуночків. Незалежно від типу запальної реакції характерним для розвитку АМП було збільшення діаметра кардіоміоцитів шлуночків та їхнього ядра, ядерно-цитоплазматичного та стромально-кардіоміоцитарного відношень, особливо в лівому шлуночку. Інтенсивність виявлених змін була максимальною на 24 год розвитку АМП. Хоча ознаки структурних змін зменшилися до 7 доби спостереження, повного відновлення зазначених величин не відбувалося незалежно від типу запальної реакції. Гісто-стереометричні параметри шлуночків інтенсивніше змінилися у тварин із гіпо- та гіперергічним перебігом запальної реакції. Це 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. Так, за нормергічного перебігу запальної реакції на 1 год АМП об'ємний відсоток пошкоджених кардіоміоцитів зріс в 5,6 раза ($p < 0,001$), на 24 год – в 12,1 раза ($p < 0,001$), на 7 добу – в 7,9 раза. За гіпоергічного перебігу запальної об'ємний відсоток ушкоджених кардіоміоцитів зріс на 1 год АМП у 6,5 раза ($p < 0,001$), на 24 год – в 13,5 раза ($p < 0,001$), на 7 добу – у 8,8 раза ($p < 0,001$), а за гіперергічного – відповідно у 6,6 раза ($p < 0,001$), у 15,3 раза ($p < 0,001$) та в 7,6 раза ($p < 0,001$). Характерно, що на етапі початкових та максимальних змін в міокарді (1 та 24 год АМП) ступінь пошкодження міокарда шлуночків був більший за гіперергічного, а на 7 добу – за гіпоергічного перебігу запальної реакції.

Структурними ознаками пошкодження міокарда на ранніх етапах спостереження були дрібновогнищеві некрози, міофібрилярна дегенерація, гіперскорочення ділянок серцевого м'яза з вираженими смугами скорочення міофібрил і появою гранулярності. На 1 год АМП за нормергічного перебігу запальної реакції в міокарді шлуночків 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.

На 24 год розвитку АМП, особливо за гіперергічного перебігу запальної реакції, спостерігали незворотний фрагментарний розпад міофібрил, інфільтрацію строми гранулоцитами, гістіоцитами та лімфоцитами; за нормергічного – на тлі дрібновогнищевих метаболічних уражень серцевого м'яза відбувалися регенераторні процеси, а за гіпоергічного дистрофічно-некротичні зміни були менш виражені, що можна пояснити меншим, ніж у тварин інших експериментальних груп, накопиченням токсичних метаболітів на даному етапі розвитку АМП. Інтенсивність

описаних порушень і на 1 і на 24 год АМП була найбільшою за гіперергічного перебігу запальної реакції.

На 7 добу експерименту за нормергічного перебігу запальної реакції осередків міоцитолізу вже не спостерігали, прояви інтерстиційного та периваскулярного набряку зменшилися, спостерігали вогнища сполучної тканини, компенсаторну гіпертрофію окремих кардіоміоцитів, інфільтрацію лімфо- та гістіоцитами тканини, яка оточувала некрози. Однак, за гіперергічного перебігу запальної реакції в міокарді шлуночків виявляли зміни кардіоміоцитів за типом контрактур і скибчастого розпаду, стаз, незначний периваскулярний набряк та лімфо-гістіоцитарну інфільтрацію. Набряк поширився на паренхіму тканини і проявився незначним, але дифузним її розволокненням. У міокарді тварин із 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, вогнищеві деструктивні ураження м'язових волокон, зокрема міоцитоліз із порушенням їх тинкторіальних властивостей, помірна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація.

Загалом, аналіз стану міокарда показав, що процес відновлення зруйнованого міокарду за гіпо- та гіперергічного перебігу запальної реакції був порушений.

При аналізі результатів ультрамікроскопічних досліджень виявлена суттєва різниця в ступені пошкодження міокарда тварин різних експериментальних груп. Ознаки пошкодження наростали до 24 год із наступним зменшенням до 7 доби після уведення адреналіну. На ранніх стадіях розвитку АМП (1 та 24 год) найбільш суттєві зміни ультраструктурної організації кардіоміоцитів були у тварин із гіперергічним перебігом запальної реакції. Виявлені значні порушення скоротливого апарату у вигляді контрактур, міоцитолізу і фрагментарного розпаду міофібрил, порушення ультраструктури мітохондрій, лізосом, ядер, саркоплазматичного ретикулуму. На 7 добу АМП зміни ультраструктурної організації кардіоміоцитів були найменшими у тварин з нормергічним перебігом запальної реакції. Відсутність вогнищ некрозу та наявність ділянок сполучно-тканинних волокон свідчили про достатню активність репаративних процесів, чого не спостерігали у тварин з гіпер- та гіпоергічним перебігом запальної реакції.

У тварин з гіпоергічним перебігом запальної реакції на 7 добу розвитку АМП зміни ультраструктури кардіоміоцитів були найбільшими. Мали місце порушення мітохондрій, однак домінуючими все ж таки були зміни судинного русла, які проявлялися розширенням просвітів капілярів, набуханням ендотеліоцитів, розширенням периваскулярного простору. Зміни ультраструктури кардіоміоцитів тварин із 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 відображали порушення внутрішньоклітинної регенерації кардіоміоцитів.

У тварин із гіперергічним перебігом запальної реакції субмікроскопічно спостерігали картину альтеративної недостатності серця, про що свідчили руйнування ядерної оболонки, глибока деструкція ядра та цитоплазми частини кардіоміоцитів. Надмірна активність механізмів запалення ініціювала накопичення великої кількості токсичних продуктів, розлади гемоциркуляції, замикання хибного кола і пролонгацію альтеративних процесів.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про суттєвий вплив типу запальної реакції на розвиток АМП. На ранніх етапах пошкоджувальної дії адреналіну ознаки порушень метаболізму та структурної організації кардіоміоцитів, ступінь ендогенної інтоксикації та зміни функціонального стану імунної системи більш виражені за гіперергічного перебігу запальної реакції, а на 7 добу – за гіпоергічного. Крім того, за зміненої реактивності розвиток некротичного процесу в міокарді відбувається в умовах порушеного взаємозв'язку між процесами деструкції і відновлення.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке полягає в з'ясуванні особливостей розвитку адреналінової міокардіопатії залежно від типу запальної реакції, базується на результатах дослідження ступеня метаболічних та структурних змін у 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 діальдегіду. 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 рази ($p < 0,001$)). 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 наростають 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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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. (Здобувач виконала дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала отримані результати, підготувала статтю до друку).
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.
3. 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.
4. 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.
5. 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. (Здобувач виконала дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала отримані результати, підготувала статтю до друку).
6. 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.
7. 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.

8. 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. (Здобувач виконала дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала отримані результати, зробила висновки).

9. 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. (Здобувач виконала дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала отримані результати, підготувала тези до друку).

10. 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.

АНОТАЦІЯ

Бойків А.Б. Перебіг адреналінової міокардіопатії при різних типах запальної реакції. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України. Тернопіль, 2009.

Дисертація присвячена вивченню особливостей розвитку некротичного процесу в міокарді, спричиненого адреналіном, залежно від типу запальної реакції.

Встановлено, що розвиток адреналінової міокардіопатії супроводжується підвищенням у крові щурів активності трансаміназ, концентрації продуктів ліпопероксидації, середньомолекулярних пептидів, імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів, сорбційної здатності еритроцитів, кількості лейкоцитів. У ранні терміни спостереження (1 год після введення адреналіну) встановлені зміни є найбільш інтенсивним за гіперергічного перебігу запальної реакції, а у віддалені (7 доба) – за гіпоергічного. За гіпоергічного перебігу запальної реакції, незважаючи на розвиток лейкоцитозу, активність фагоцитуючих клітин суттєво зменшується. Реакція системи комплементу за таких умов не залежить від типу запалення. Розвиток адреналінової міокардіопатії супроводжується порушеннями структурної та ультраструктурної організації міокарда шлуночків. Ознаки пошкодження кардіоміоцитів нарастають впродовж першої доби та є інтенсивнішими за гіперергічного типу запалення.

Репаративні процеси в міокарді (7 доба після уведення адреналіну) за зміненої реактивності порушуються і за гіпоергічного типу запальної реакції супроводжуються вогнищевою деструкцією м'язових волокон, а за гіперергічного – переважанням гострих розладів кровообігу в судинах дрібного калібру, появою свіжих осередків некрозу. Об'ємний відсоток ушкоджених кардіоміоцитів на 1 та 24 год адреналінової міокардіопатії є найбільшим за гіперергічного, а на 7 добу – за гіпоергічного типу запальної реакції.

Ключові слова: адреналін, міокардіопатія, типи запальної реакції, імунна система, ендогенна інтоксикація.

АННОТАЦІЯ

Бойків А.Б. Течение адреналиновой миокардиопатии при различных типах воспалительной реакции. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского» МЗ Украины. Тернополь, 2009.

Диссертация посвящена изучению особенностей развития некротического процесса в миокарде, вызванного адреналином, в зависимости от типа воспалительной реакции.

В опытах на 144 белых крысах-самцах исследована интенсивность структурных и ультраструктурных изменений в миокарде, проведен анализ показателей деструкции клеточных мембран, количества и фагоцитарной активности лейкоцитов, реакции гуморального звена иммунитета, показателей эндогенной интоксикации в динамике развития адреналиновой миокардиопатии при норм-, гипо- и гиперэргическом течении воспалительной реакции.

На основании экспериментов впервые установлено, что развитие адреналиновой миокардиопатии сопровождается увеличением в крови крыс активности маркерных ферментов цитолиза (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы), концентрации диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Наиболее интенсивные изменения этих показателей через 1 час после введения кардиотоксической дозы адреналина (0,5 мг/кг) возникают при моделировании гиперэргического течения воспалительной реакции, через 24 часа – нормэргического, на 7 сутки – гипозэргического. Повреждение миокарда адреналином вызывает увеличение количества лейкоцитов. Интенсивность изменений в ранний период развития некротического процесса в миокарде наибольшая при гиперэргическом течении воспалительной реакции, а в отдаленные сроки – при гипер- и гипозэргическом. Обнаружено, что наибольшая

степень угнетения активности фагоцитов возникает при гипоэргическом течении воспалительной реакции.

Впервые установлено, что развитие адреналиновой миокардиопатии вызывает увеличение концентрации среднемoleкулярных пептидов (СМП/254, СМП/280) и сорбционной способности эритроцитов. Установленные изменения свидетельствуют о том, что развитие некротического процесса в миокарде, вызванного адреналином, сопровождается признаками эндогенной интоксикации. Интенсивность эндотоксемии к 1 часу наблюдения наибольшая при гиперэргическом течении воспалительной реакции, через 24 часа и 7 суток после моделирования некротического процесса – при гипоэргическом. При всех типах воспалительной реакции на 7 сутки развития адреналиновой миокардиопатии содержание среднемoleкулярных пептидов остается увеличенным.

Выяснено, что выраженность реакции гуморального звена иммунитета на повреждение миокарда адреналином существенно зависит от типа воспалительной реакции. Об этом свидетельствует умеренное увеличение концентрации Ig A, M и G при нормэргическом течении воспалительной реакции. Оно становится особенно интенсивным в ранние сроки некротизирования миокарда – при гиперэргическом и незначительным – при гипоэргическом. Увеличение в крови животных концентрации иммуноглобулинов сопровождается накоплением циркулирующих иммунных комплексов, которое прогрессирует наиболее интенсивно при гипоэргическом течении воспалительной реакции, несмотря на незначительные изменения концентрации иммуноглобулинов. Развитие адреналиновой миокардиопатии сопровождается активацией системы комплемента, реакция которой отображает меньшую зависимость данного механизма реализации воспалительного ответа от типа воспаления.

Впервые доказано, что развитие адреналиновой миокардиопатии сопровождается нарушением структуры и ультраструктуры миокарда желудочков более интенсивно при гипо- и гиперэргическом течении воспалительной реакции. При этом процент поврежденных кардиомиоцитов на всех этапах развития адреналиновой миокардиопатии также значительно выше контрольных величин.

Таким образом, более существенные метаболические и структурные изменения миокарда, нарушения в реагировании специфических и неспецифических компонентов воспалительной реакции, эндотоксемия, которые сопровождают развитие адреналиновой миокардиопатии у животных с гипо- и гиперэргическим течением воспалительной реакции указывают на существенную роль реактивности организма в изменениях сердца при повреждении его адреналином.

Ключевые слова: адреналин, миокардиопатия, типы воспалительной реакции, иммунная система, эндогенная интоксикация.

SUMMARY

Boykiv A.B. The course of adrenalin myocardiopathy in case of different types of inflammatory reaction. – Manuscript.

The thesis for a Candidate Degree in Medical Sciences by speciality 14.03.04. – pathological physiology. – The State Higher Educational Establishment «I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University» Ministry of Public Health of Ukraine, Ternopil, 2009.

This thesis is devoted to the study of the peculiarities of necrotic process development in myocardium caused by adrenalin depending on the type of inflammatory reaction.

It has been established that the development of adrenalin myocardiopathy is accompanied by the elevation of transaminases activity, concentration of lipid peroxidation metabolites, medium molecular weight blood peptides, immunoglobulins, circulating immune complexes, absorption capability of erythrocytes and number of leucocytes in rats' blood. At early stages of observation (1 hour after adrenalin injection) established changes are the most intensive in case of hyperergic course of inflammatory reaction, and at far-off stages (7 days) – in case of hypoergic one. In case of hypoergic course of inflammatory reaction despite of the leucocytosis development the phagocyte cells activity decreases substantially. Under such conditions complement activity growth doesn't demonstrate clear dependence on inflammation type. Development of adrenalin myocardiopathy is accompanied by disturbance of structural and ultra structural organization in ventricles' myocardium. The signs of cardiomyocytes lesion increase during 24 hour and are more intensive in case of hyperergic type of inflammation. The process of myocardium restoring (7th day after adrenalin injection) in case of changed reactivity is disturbed. In case of hypoergic type of inflammatory reaction this disturbance is confirmed by focal destruction of muscular fibers. In case of hyperergic type of inflammatory reaction this disturbance is confirmed by domination of acute blood disorders in small vessels, appearance of new areas of necrosis. Volume percentage of damaged cardiomyocytes during 1 and 24 hours of adrenalin myocardiopathy manifestation is the highest in case of hyperergic type of inflammatory reaction and on 7th day – in case of hypoergic one.

Key words: adrenalin, myocardiopathy, types of inflammatory reaction, immune system, endogenous toxemia.