Міністерство охорони здоров'я України
Державний вищий навчальний заклад
"Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського"

На правах рукопису

Перепелиця Михайло Петрович

УДК 616.36-008.6-02:616.127-007.17:577.175.522]-053.8/9-092.9

РОЛЬ МЕТАБОЛІЧНИХ, МЕМБРАННИХ ТА ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ В МЕХАНІЗМАХ УШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ДОРОСЛИХ І СТАРИХ ЩУРІВ ЗА АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОПАТІЇ

14.03.04- патологічна фізіологія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Мисула Ігор Романович
доктор медичних наук, професор

Тернопіль-2010

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів і термінів ……. 5
Вступ ……. 7
Розділ 1 Сучасні погляди на патогенез адренергічного ушкодження печінки (огляд літератури)..... 13
1.1. Біохімічні зміни в печінці при адреналіновому дистрофічно-некротичному ушкодженні міокарда ……..……..…….. 13
1.1.1. Патогенез адреналінового ушкодження міокарда ……..... 13
1.1.2. Порушення обмінних процесів у печінці за адреналінового ушкодження міокарда …….….. 18
1.2. Вікові особливості морфологічної структури і метаболічних процесів у печінці ……..... 29
1.2.1. Вікові зміни активності вільнорадикальних процесів та стану антиоксидної системи ……..…….…. 31
1.2.2.Роль печінки в імунологічній реактивності організму у різні вікові періоди ……..…….. 33
1.2.3.Активність процесів мітохондріального енергозабезпечувального окиснення в залежності від віку …..... 37
Розділ 2 Об’єкт і методи дослідження ……...…. 41
2.1. Матеріал дослідження ……..... 41
2.2. Методи визначення активності процесів пероксидного окиснення ліпідів ……. 42
2.2.1. Визначення ТБК-активних продуктів ……..…..... 42
2.2.2. Визначення вмісту гідропероксидів ліпідів ……... 43
2.3.Дослідження стану антиоксидної системи ……..... 44
2.3.1. Визначення активності супероксиддисмутази ……...…..... 44
2.3.2. Визначення активності каталази ……...…..... 45
2.3.3.Визначення вмісту SH-груп ……..……..... 45
2.3.4. Визначення вмісту церулоплазміну в плазмі крові ……..... 46

2.4. Метод визначення активності аспартат- і аланінамінотрансфераз в сироватці крові …….…….. 47
2.5. Методи дослідження показників гуморального імунітету …..... 48
2.5.1. Визначення вмісту імуноглобулінів класів А, М, G в сироватці крові 48
2.5.2. Визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові ……..…. 48
2.6. Метод дослідження фагоцитарної активності лейкоцитів…… 49
2.7. Методи дослідження стану ендогенної інтоксикації ……...……. 49
2.7.1.Визначення вмісту молекул середньої маси ……..…..... 49
2.7.2. Визначення сорбційної здатності еритроцитів ……..…..... 50
2.8. Методи морфологічних досліджень ……...…….. 51
2.9. Методи математичного аналізу ……..... 52
Розділ 3 Динаміка показників пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидної системи, активності амінотрансфераз та ферментів енергозабезпечення в печінці і крові дорослих і старих тварин за розвитку адреналінового ушкодження міокарда ……...…... 53
3.1. Процеси пероксидного окиснення ліпідів ……..… 53
3.2. Стан антиоксидантної системи ……..….60
3.3. Активність амінотрансфераз ……...…….. 69
Розділ 4 Стан імунологічної реактивності, фагоцитозу та ендогенної інтоксикації у тварин різних вікових груп за адреналінового ушкодження міокарда ……..……... 74
4.1. Показники гуморального імунітету ……..…….. 74
4.2. Стан фагоцитозу ……... 81
4.3. Показники ендогенної інтоксикації ……... 85
Розділ 5 Особливості морфологічних змін печінки дорослих і старих тварин за розвитку адреналінового ушкодження міокарда ……..……...…. 91
5.1. Дані світлової мікроскопії ……..……... 92

5.2. Електронномікроскопічні дослідження ……..……..... 98
Розділ 6 Аналіз і узагальнення отриманих результатів …….…… 100
Висновки ……... 120
Список використаних джерел …….. 123
Додатки …… 156

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І ТЕРМІНІВ

АДФ – аденозиндифосфат

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АМФ – аденозинмонофосфорна кислота

АУМ – адреналінове ушкодження міокарду

АОС – антиоксидна система

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфорна кислота

АФК – активні форми кисню

ВЖК – вищі жирні кислоти

ГП – глутатіонпероксидаза

ГПЛ – гідропероксиди ліпідів

ГПТ – глутамат-піруват-трансаміназа

ЕДТА – етилендиамінотетраоцтова кислота

ЕІ – ендогенна інтоксикація

Ig – імуноглобуліни

ІМ – інфаркт міокарда

ІФ – індекс Фултона

КТ – каталаза

КХА – катехоламіни

КФ – креатинфосфат

МДА – малоновий діальдегід

МСМ – молекули середньої маси

МСМ/254 – молекули середньої маси при довжині хвилі 254 нм

МСМ/280 – молекули середньої маси при довжині хвилі 280 нм

МФК – мітохондріальні ферментні комплекси

NOS – синтетаза оксиду азоту

ПІ – планіметричний індекс

ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів

СДГ – сукцинатдегідрогеназа

СЗЕ – сорбційна здатність еритроцитів

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК – тіобарбітурова кислота

ТХО – трихлорооцтова кислота

ФАЛ – фагоцитарна аткивність лейкоцитів

ФН – фосфор неорганічний

ФЧ – фагоцитарна число

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЦП – церулоплазмін

ЦХО – цитохромоксидаза

% ФЛ – відсоток фагоцитуючих лейкоцитів

ВСТУП

Актуальним питанням сучасної патофізіології є вивчення функціонального стану систем і органів організму в умовах стресу, зокрема підвищеного вмісту гормонів стрес-реалізуючої гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи. Однією з експериментальних моделей цього патологічного стану є введення адреналіну в кардіотоксичній дозі [2, 3, 136, 140, 142, 145]. Незважаючи на значну кількість наукових повідомлень, що відображають зміни функціонального стану організму за цих умов [4, 31, 39, 57, 60, 71, 85, 120, 158, 193-197, 236, 300], недостатньо вивченим залишається функціональний стан печінки. Важливим аспектом цієї проблеми є вивчення вікових особливостей формування адаптаційних реакцій організму та реакції печінки на різкі зміни рівня стресорних гормонів, зокрема адреналіну.

В лабораторії кафедри патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського протягом багатьох років проводяться дослідження з вивчення особливостей розвитку адреналінових і стресорних уражень серцевого м'яза в залежності від вікової [156, 157, 159] та індивідуальної [71, 73, 158, 236, 237] 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 [8, 30, 51, 52, 130, 177, 278, 291, 306]. Розвиток дистрофічно-некротичних уражень серцевого м'яза в експерименті і клініці супроводжується загальними розладами гемодинаміки [61,92, 116, 150] і гіпоксією [89, 102, 108, 110, 111, 118, 125, 126]. В результаті страждають всі органи, особливо печінка, котра надзвичайно чутлива до гіпоксії [10, 20, 27, 71, 147, 155, 164, 170, 190, 191, 210, 234, 249, 256], стресорних впливів [23, 173, 181, 187, 189, 203, 235, 250, 251, 252, 253, 255]. Порушується функція, метаболізм і структура цього

органу, який забезпечує життєво важливі функції організму. Водночас треба відмітити, що дослідженню стану мембран гепатоцитів за цих умов присвячені лише окремі роботи, котрі мають фрагментарний характер і не створюють цілісного уявлення.

Актуальність теми. Недостатнє вивчення вікових особливостей 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, спрямоване на порівняльне вивчення метаболічних і структурних змін в печінці при адреналіновій міокардіодистрофії у тварин різних вікових груп. Існують переконливі свідчення, що введення великих доз катехоламінів викликає в серцевому м'язі пошкодження, подібні до стресорних [57, 142, 143].

З огляду на це ми провели комплексне дослідження стану печінки із співставленнями біохімічних даних і морфологічної картини з урахуванням вікових особливостей організму, що дасть можливість глибше вивчити патогенетичні механізми адреналінового ушкодження печінки.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Робота є складовою частиною науково-дослідної роботи Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського "Клініко-патогенетичні та морфофункціональні особливості ішемічної хвороби серця при супутньому хронічному бронхіті, цукровому діабеті, експериментальному гіпертиреозі, гастродуоденальних виразках та їх диференційована терапія" (№ держреєстрації 0103U001017).

Мета роботи. Встановити особливості пошкодження гепатоцитів при експериментальному адреналіновому ушкодженні міокарда у дорослих і старих тварин.

Для реалізації мети ми поставили перед собою наступні завдання:

– з’ясувати вікові особливості перебігу вільнорадикальних процесів у печінці тварин з адреналіновим ушкодженням міокарда;

– дослідити стан антиоксидантної системи у тварин різних вікових груп за умов адреналінового ушкодження міокарда;

– встановити особливості функціональних змін клітинної та гуморальної ланок імунітету в залежності від віку за умов дії адреналіну у кардіотоксичній дозі;

– дослідити вираженість ендогенної інтоксикації у дорослих і старих тварин за дії адреналіну у кардіотоксичній дозі;

– з'ясувати особливості структурних змін гепатоцитів на світлооптичному і субмікроскопічному рівнях при дії адреналіну у кардіотоксичній дозі;

– провести порівняльний аналіз структурно-метаболічних змін у печінці за умов адреналінового ушкодження міокарда в залежності від віку тварин.

Об'єкт дослідження: вікові особливості метаболічних, імунних процесів і морфологічних змін у печінці щурів за умов адреналінового ушкодження міокарда.

Предмет дослідження: активність процесів ліпідної пероксидації, стан антиоксидантної системи, особливості клітинної та гуморальної ланок імунітету, вираженість ендогенної інтоксикації, морфологічні зміни у печінці тварин за дії адреналіну у кардіотоксичній дозі.

Методи дослідження: інтенсивність процесів ліпідної пероксидації оцінювали за концентрацією гідропероксидів ліпідів і ТБК-активних продуктів; стан антиоксидантної системи – за активністю супероксиддисмутази, каталази, вмістом церулоплазміну та SH-груп; про стан плазматичних мембран гепатоцитів судили за активністю аланін- та аспартатамінотрансфераз у сироватці крові; показники гуморального імунітету оцінювали за вмістом імуноглобулінів A, M, G, циркулюючих імунних комплексів, клітинного – за показниками фагоцитарної активності лейкоцитів; вираженість ендогенної інтоксикації характеризували за вмістом молекул середньої маси та ступенем сорбційної здатності еритроцитів; структурні зміни оцінювали за допомогою морфологічних, морфометричних та електронно-мікроскопічних методів. Отримані цифрові результати

опрацьовували статистичними методами.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено, що вікові особливості суттєво впливають на ступінь метаболічних і морфологічних уражень гепатоцитів при дії кардіотоксичної дози адреналіну.

Встановлено, що для старих тварин притаманний високий рівень пероксидації ліпідів при низькій активності антиоксидантної системи.

Доведено, що адреналінове ушкодження міокарда супроводжується суттєвими змінами імунного гомеостазу організму, диспропорційно зростає вміст основних класів імуноглобулінів, рівень циркулюючих імунних комплексів, активність комплементу та знижується фагоцитарна активність лейкоцитів. Ці порушення більш виражені у старих тварин.

Показано, що за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі відбувається посилення ендогенної інтоксикації. Маркери ендогенного токсичного синдрому (молекули середньої маси, сорбційна здатність еритроцитів) наростали інтенсивніше в крові старих тварин і в перші доби адреналінової міокардіодистрофії та не поверталися до норми до кінця періоду спостереження.

Виявлені особливості гуморального імунітету та фагоцитозу в старості, підвищений рівень маркерів ендогенної інтоксикації в інтактних тварин старшої вікової групи є одними з факторів, що визначають кардіотоксичність адреналіну.

За допомогою гістологічного, електронно-мікроскопічного методів вперше встановлено більш виражений пошкоджуючий вплив адреналіну у кардіотоксичній дозі на мембранні структури гепатоцитів старих тварин.

Практичне значення одержаних результатів. Результати комплексного дослідження печінки суттєво доповнюють уявлення про патогенез експериментального стресового ушкодження органів і систем. Виявлені в роботі взаємовідношення метаболічних і структурних змін мають велике практичне значення в плані розуміння механізмів формування дистрофічного

ураження міокарду. В роботі розвивається новий напрямок досліджень в патологічній фізіології – комплексне вивчення патогенезу пошкоджень органів в залежності від віку.

Матеріали досліджень можуть бути використані в навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології та патологічної анатомії медичних ВНЗ України в лекційному курсі і на практичних заняттях при вивченні тем: "Реактивність організму", "Патологія серця", "Патологія печінки". Розроблені інформаційно-аналітичні карти – "Роль вікових особливостей організму в реалізації ушкоджуючого впливу адреналіну на печінку", впровадженні в навчальний процес ряду кафедр Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Івано-Франківського національного медичного університету, Луганського державного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Одеського державного медичного університету, ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія”.

Особистий внесок здобувача. Автору належить самостійна розробка дослідницької програми. Самостійно проведене вивчення літератури по темі. На основі встановлення актуальності та ступеня вивчення проблеми сформульовано мету та завдання роботи, обгрунтовано вибір об'єкта і методів дослідження. Самостійно проведено аналіз та розробку отриманого матеріалу, обговорення результатів дослідження, сформульовано висновки та практичні рекомендації.

В процесі одержання наукових результатів, викладених в дисертації, всі етапи дослідження автор виконав самостійно. Облік, аналіз первинного матеріалу, статистична обробка результатів, формулювання основних положень та висновків роботи виконані дисертантом самостійно.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень, що включені до дисертації, оприлюднені на науково-практичній конференції «Здобутки клінічної і експериментальної медицини» (Тернопіль, 2006), III Міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми та перспективи методичних

підходів до аналізу стана здоров'я» (Луганськ, 2009); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль, 2009); науково-практичній конференції «Гастроентерологія для лікарів-інтерністів: теоретичні та прикладні аспекти» (Донецьк, 2009).

Публікації. За результатами дисертації опубліковані наукові роботи: 3 статті в фахових наукових журналах, рекомендованих ВАК України, 3 роботи в матеріалах наукових конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 155 сторінках і складається із вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаної літератури (256 джерел з країн СНД та 55 - іноземних). Робота ілюстрована 10 таблицями та 26 рисунками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ АДРЕНЕРГІЧНОГО УШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Біохімічні зміни в печінці при адреналіновому ушкодженні міокарда

1.1.1. Патогенез адреналінового ушкодження міокарда

Катехоламіни (КХА) – це важливі нейротрансмітери центральної та периферійної нервової системи, а також гормони мозкового шару надниркових залоз, що беруть участь у регуляції процесів життєдіяльності організму взагалі та функції серцево-судинної системи зокрема [60]. Завдяки модуляторному, самообмежуючому компоненту адренергічного ефекту, в фізіологічних концентраціях вони стимулюють функцію та метаболізм міокарда, не викликаючи патологічних зрушень. При короткочасному стресі КХА діють на β-адренорецептори і викликають дилатацію судин серця. Водночас при значному і тривалому підвищенні рівня цих речовин у крові, модуляторний компонент виявляється недостатньо ефективним, адренергічна реакція з адаптаційно-компенсаторної трансформується в патологічну, внаслідок чого виникають стійкі метаболічні, структурні та функціональні зміни у кардіоміоцитах [71, 73, 118, 132, 136].

Активація симпато-адреналової системи вважається однією з основних патогенетичних ланок у прогресуванні хронічної серцевої недостатності, при якій внаслідок десенситизації або зменшення густини ß1-адренорецепторів, створюються передумови для нагромадження КХА, формування аритмогенної готовності міокарда і змін метаболізму в бік більшого використання кисню [150, 215]. КХА опосередковують свою токсичну дію на кардіоміоцити через ß-адренорецептори, що призводить до активації аденілатциклази і акумуляції циклічного аденозинмонофосфату. Останній активує протеїнкіназу, яка каталізує фосфорування низки ферментів, значно

підсилює обмінні процеси і змінює метаболізм клітин [155, 156, 257, 294, 296, 308].

Відомо, що адреналін, навіть у звичайних концентраціях в крові, збільшує споживання кисню серцевим м'язом, а у великих концентраціях – значно підвищує поглинання кисню міокардом, сприяє розладам кровопостачання навіть в умовах незмінених судин, що на тлі стимульованих серцевої діяльності і обмінних процесів провокує метаболічний дисбаланс. Так, надлишок КХА може на 100 % підвищувати поглинання кисню міокардом, при цьому коронарний кровотік зростає лише на 37 %, а робота серця – лише на 13 % [158]. Тобто, великі дози адреналіну мають кисень-затратну дію, тому що підсилюють обмін речовин значно більше, ніж збільшують коронарний кровоплин. Це призводить до невідповідності між потребами міокарда в кисні і його постачанням коронарним кровотоком та до виникнення відносної гіпоксії міокарда. В умовах дефіциту кисню пригнічується одна з ключових метаболічних ланок життєдіяльності клітин серця – енергетичний обмін, необхідний для реалізації різних енергозалежних функцій: механічної, хімічної, електричної, осмотичної. Опосередкованим доказом цього є те, що саме до мітохондрій кардіоміоцитів спрямований основний потік кисню (близько 80-90 %) з позаклітинного середовища [45, 111]. Ознаки пригнічення енергозалежних процесів з'являються вже при зниженні внутрішньоклітинного вмісту аденозинтрифосфату (АТФ) на 10-15 %, а при зниженні його вмісту на 25-30 % спостерігається їх повне припинення. Пригнічення синтезу енергії, зниження вмісту внутрішньоклітинного АТФ та, відповідно, гальмування енергозалежних процесів є причиною функціонально-метаболічних порушень, характерних для гіпоксії [112].

Порушення процесів енергозабезпечення клітин як при введенні великих доз катехоламінів або їх синтетичних аналогів, так і за умов моделювання стресу, є однією з головних ланок патогенезу пошкоджень серця [40, 46, 126]. Доведено, що адреналін у великих дозах незворотно

роз’єднує процеси окиснення і фосфорування, знижуючи концентрацію АТФ, креатинфосфату і збільшуючи вміст аденозинмонофосфату (АМФ), аденозиндифосфату (АДФ), креатиніну і неорганічного фосфату, що супроводжується зростанням величини потенціалу фосфорування у мітохондріях [42, 124]. Різке збільшення цього коефіцієнту вказує на значну напруженість енергетичних процесів. Оскільки гіпоксія супроводжується зниженням енергетичного потенціалу кардіоміоцитів, а підтримання катіонного градієнта – енергозалежний процес, то відбувається зростання транспорту іонів Ca2+ в клітини і вихід його з внутрішньоклітинних депо. Нагромадження Ca2+ в міоплазмі веде до накопичення його в мітохондріях, що також гальмує синтез АТФ: перевантаження мітохондрій Ca2+ активує фосфоліпазу А2, що приводить до накопичення вищих жирних кислот (ВЖК) і роз’єднання окиснення та фосфорування [109, 115, 160]. АДФ, що нагромаджується в цих умовах, ще більше підвищує здатність мітохондрій акумулювати Ca2+. Таким чином, утворюється замкнене коло: надлишок Ca2+ не може бути відкачений із мітохондрій через нестачу АТФ, яка, в свою чергу, утворюється в обмеженій кількості внаслідок роз’єднаного адреналіном процесу окиснення і фосфорування [138].

Важлива роль у механізмах стресорного та ішемічного пошкодження біомембран кардіоміоцитів і ендотеліоцитів належить активації фосфоліпаз, гідролізуючих гліцеро- та сфінгофосфоліпіди, а також ліпаз, що гідролізують нейтральні ліпіди [132, 295]. Великі дози адреналіну активують ліпазу і ліполіз як у жирових депо, так і в серці, внаслідок чого в плазмі крові збільшується вміст ВЖК, що сприяє посиленому їх надходженню в м’язові клітини серця [148, 149]. В нормі вони використовуються для утворення ацетилкоензиму А, який в циклі трикарбонових кислот Кребса слугує джерелом для утворення основної кількості АТФ з АМФ (т.зв. окиснювальне фосфорування) [111]. Другим важливим джерелом енергії для міокарда є анаеробний гліколіз, в результаті якого глюкоза – екзогенна чи утворена при

розпаді глікогену – перетворюється в піруват, далі за участю піруватдегідрогеназного комплексу в ацетилкоензим А, що є субстратом для утворення АТФ в циклі Кребса. При цьому утворюється невелика кількість АТФ (менше 10 %) [112]. Хоча метаболізм ВЖК є основним джерелом утворення АТФ в міокарді, по своїй економності окиснення ВЖК поступається окисненню глюкози, оскільки на синтез еквівалентної кількості АТФ в першому випадку витрачається більше кисню. В аеробних умовах більша кількість енергії утворюється в процесі окиснення саме ВЖК. Але в умовах наростаючого дефіциту кисню, що виникає при посиленій адренергічній стимуляції, гліколіз і глікогеноліз є більш енергетично вигідними шляхами синтезу АТФ. Тим не менше утилізація обмеженої кількості кисню при патологічних станах, які супроводжуються гіпоксією чи ішемією міокарда, забезпечується головним чином за рахунок окиснення ВЖК [125, 126, 248]. Цей процес, як було показано вище, потребує більшої кількості енергії, що також може бути одним із чинників пошкодження при гіпоксії. До того ж при цьому в міокарді накопичуються проміжні продукти β-окиснення ВЖК, які сприяють деградації клітинних і субклітинних мембран, поглибленню перевантаження клітин іонами Са2+.

Подальше прогресуюче зниження АТФ і креатинфосфату та підвищення концентрації АДФ і АМФ стають сигналами для переорієнтування шляхів синтезу енергії з окиснення ВЖК на окиснення глюкози в пентозофосфатному циклі. Таку активацію гліколізу слід розглядати як важливий компенсаторний механізм при гіпоксії. Проте, вичерпання запасу глікогену і нагромадження піровиноградної і молочної кислот у клітині спричиняє розвиток метаболічного ацидозу, який стає одним із факторів пошкоджуючої дії адреналіну та поглиблює гіпоксію [125, 126, 260, 307].

Не менше значення при гіпоксії мають порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу. Багаторазове збільшення у клітинах серця концентрації ВЖК веде до утворення вільних радикалів і пероксиду водню в

мітохондріях. Це відбувається через взаємодію ВЖК з компонентами дихального ланцюга мітохондрій. ВЖК селективно інгібують І-й і ІІІ-й його комплекси, порушуючи процес переносу електронів і 4-електронне відновлення кисню, що й спричиняє утворення активних форм кисню і пов'язану з цим активацію вільнорадикальних реакцій [214-216, 248]. Ще один механізм утворення кисневих радикалів пов'язаний з метаболічним перетворенням адреналіну. У цьому випадку в результаті окиснення надлишку адреналіну в адренохром утворюється семіхінон адреналіну, який може переносити електрон на кисень і, таким чином, генерувати супероксидрадикал – важливий індуктор пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) [204]. На даний час зібрані експериментальні та клінічні дані, що вказують на суттєву роль у патогенезі гіпоксичного ушкодження міокарда активації процесів ПОЛ у мембранах кардіоміоцитів і ендотеліоцитів, що обумовлює пошкодження їх структури, порушення функції мембранозв'язуючих ферментів, підвищення проникності мембран з наступною дезорганізацією роботи клітин та порушення функцій серця [40, 248, 286]. Причому, ступінь активації ПОЛ вважається об'єктивним критерієм сили стресорного впливу [248].

Відомо, що інтенсивність ПОЛ залежить від співвідношення прооксидантів та ендогенних антиоксидантів, тобто стану антиоксидантно-прооксидантної рівноваги в організмі [11, 175]. Складовою частиною антиоксидантної системи є ферменти, які відповідають за інактивацію інтермедіатів кисню і вільних радикалів, а також ферменти, які беруть участь у розпаді гідропероксидів. Серед представників цієї лімітуючої системи найважливішими визнані ферменти супероксиддисмутаза (СОД) та каталаза (КТ) (так звана перша лінія захисту) [22, 82, 105]. Із недостатністю чи значною депресією цієї ланки, наприклад під впливом сильних і тривалих пошкоджень, пов'язують негативні наслідки ліпопероксидації [72].

Останніми роками з'явились літературні дані про участь системи L-аргінін-NO у функціонуванні серця за умов розвитку гіпоксії чи ішемії

міокарда [36, 59, 88, 89, 94, 112, 160, 192, 206]. Аналіз їх свідчить про неоднозначність поглядів на роль NO в патогенезі гострої гіпоксії міокарда. З одного боку, встановлено, що при гострому гіпоксичному пошкодженні міокарда відбувається зниження потужності систем генерації NO [36, 44, 52, 62, 82, 89, 94, 109, 118-120, 160, 165, 167, 171, 174, 192, 193-197]. Ряд експериментальних досліджень дозволили встановити, що у некротичній та прилеглій до неї ділянках міокарда лівого шлуночка відбувається зниження активності NO-синтази відповідно на 25 та 16 % та кількості продуктів NO (за вмістом $NO2^-$) в декілька разів у порівнянні з неішемізованими ділянками того ж лівого шлуночка [70, 78, 84]. І, навпаки, доведено, що пригнічення активності ендотеліальної синтази оксиду азоту (NOS) є одним із провідних механізмів розвитку ішемічної хвороби серця [61, 78]. Встановлено також, що активність іншого ферменту системи NO-аргінази та її продукту (сечовини) різко підвищується при гіпоксії серця [192], що також може обмежувати продукцію NO внаслідок зменшення пулів ендогенного аргініну.

Ряд дослідників вказують також на значну роль простагландинів, зокрема простагландину Е1 у регуляції судинного тонусу, відмічаючи їх протекторний ефект при кардіоваскулярній ішемії [139, 200, 202, 243, 272]

1.1.2. Порушення обмінних процесів у печінці за адреналінового ушкодження міокарда

Особливістю ураження печінки за умов адренергічного навантаження є те, що остання зазнає як безпосереднього впливу адреналіну, так і дії цілої низки факторів, пов’язаних з впливом адреналіну на серце та судини, перш за все порушенням геодинаміки і розвитку циркуляторної гіпоксії.

Патогенез змін печінки при некротичних ураженнях серця досить окладний і до кінця не вияснений. Це пояснюється як морфо-функціональними особливостями серця і печінки, так і їх значенням в організмі.

Відомо, що печінка має як симпатичну, так і парасимпатичну інервацію [13, 298]. Описаний вплив гіпоталамуса: електрична стимуляція вентро-медіального ядра наркотизованих щурів змінювала системний і печінковий кровообіг, підвищувала споживання кисню печінкою. Симпатичні нерви впливають як безпосередньо на гепатоцити, так і шляхом підвищення утворення неиротрансміттерів та їх впливу на судини печінки. В печінці добре представлені як альфа-, так і бета-адренорецептори. При цьому чутливість гепатоцитів до адренергічних вливів значно залежить від реактивності організму. Зокрема, показано, що печінка новонароджених щурів чітко реагує на стимулюючу дію екзогенних альфа-1-агоністів і інтенсивність зв'язування агоністів збільшується з віком [13, 58].

Катехоламіни, яким належить провідне місце у розвитку стресу, теж негативно впливають на структуру і функцію гепатоцитів. Так, стимуляція катехоламінами спричиняє зростання аденілатциклази в гепатоцитах [257, 282], вмісту циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) в крові і гомогенатах печінки виявило їх збільшення після стимуляції катехоламінами [23, 288].

Встановлено [39], що у кролів через 48 год після внутрішньовенного вливання кардіотоксичної дози норадреналіну (2 мкг/(кг×хв) протягом 90 хв) виникають вогнищеві екстенсивні некрози печінки з масивною мінералізацією кальцієм [287]. При цьому в сироватці значно піддвищувалась активність глутамат-піруват-трансамінази (ГПТ). Попереднє введення альфа-1-блокатора – празозину (200 мг/кг) за 15 хв до інфузії норадреналіну попереджувало некроз печінки і підвищення рівня сироваткової ГПТ [300]. Автори дійшли висновку, що пошкодження печінки виникло в результаті надмірної активізації системи альфа-1-рецептор, наслідком чого є ішемія і некроз [305]. Здатність адреналіну посилювати дихання в ізольованих мітохондріях гепатоцитів білих щурів відмітили [45]. Цей ефект блокувався попереднім введенням тваринам альфа-1-адренергічного антагоніста празозину і не змінювався після попереднього ведення бета-адренергічного антагоніста пропроналолу, з чого зроблено висновок, що дія адреналіну на

окисне фосфорилювання в мітохондріях опосередковується альфа-1-адренорецепторами. Наявність їх у артеріях жовчного міхура людини виявив Wyse George [308]. Ним доведено, що ці судини мають майже виключно альфа-1-адренорецептори в постсинаптичній ділянці і деяку кількість пресинаптичних альфа-2-адренорецепторів, а постсинаптичні бета-рецептори викликали релаксацію. Рефлекторні симпатичні впливи на судинне русло печінки і перфузію печінки у собак вивчали [155]. Активізацію симпатичної системи відтворювали шляхом оклюзії сонних артерій: виявили при цьому значне підвищення норадреналіну, концентрація адреналіну не змінювалась, що свідчило про активізацію периферичних симпатичних волокон. Відмітили за цих умов зменшення судинного об'єму печінки на 40 % і відсутність змін в інтерстиціальному і внутрішньоклітинному об'ємах розподілу крові.

Моделювання у щурів повторних стресорних впливів шляхом створення 60-хвилинної імобілізації на спині впродовж 3-х днів викликало лімфоцитарну інфільтрацію паренхіми печінки, зростання сироваткової активності маркерного фермента пошкоджень гепатоцитів аланін амінотрансферази АлАТ, зниження моноамінооксидазної активності тканини печінки, що свідчить лро неспецифічну гепатитіндукуючу дію повторних епізодів стресу [20]. В умовах гострого стресу спостерігали через 48 год зникнення тлікогену в гепатоцитах, збільшення кількості і розмірів аутофагуючих вакуолей, які містили органели в різних стадіях деградації. Стресорне пошкодження макрофагальної системи печінки відмітили А.А.Ніканоров та співавт. [70], структурні і кількісні зміни лізосомального апарату гепатоцитів – В.А.Шкурупій [50-52].

Дослідженнями на ізольованій печінці щурів доведено наявність залежності між змінами кровообігу в печінці під впливом альфа-адреноміметиків адреналіну і норадреналіну і секрецією жовчі [55]. Внаслідок розкриття шунтів, частина печінкових дольок виключається з кровообігу, що призводить до зниження здатності печінки видобувати з крові різні продукти обміну речовин, лікарські речовини і елімінувати їх у склад

жовчі, а також до зниження інтенсивності жовчоутворення [107].
Стеноз печінкової артерії і портальної вени у щурів супроводжувався швидким зниженням рівня АТФ в клітинах печінки і припиненням виділення жовчі вже через 5 хв [273].

Короткочасна ішемія печінки впродовж 30 або 90 хв призводить до суттєвих ультраструктурних і біохімічних змін у плазматичних мембранах печінки [266, 271, 303]. Вже через 15 хв від початку ішемії автори помітили зникнення мікроворсинок у жовчних протоках; активність 5-мононукклеотидази (функціонального маркеру активності плазматичних мембран) знижувалась на 75 % від вихідного рівня [258].

При гострій ішемії в печінці нагромаджуються продукти ПОЛ, з якими пов'язують пошкодження системи оксигеназ ендоплазматичного ретикулуму [248, 301]. Активізація ПОЛ збільшує транспорт кальцію в ендоплазматичному ретикулумі печінки щурів [82], а інтенсивне входження останнього всередину клітини спричиняє її альтерації.

Існують дані, що надлишок катехоламінів може індукувати процеси пероксидного окиснення ліпідів в мікросомах печінки [248, 255, 256, 289, 310]. Нині загально прийнята точка зору, що при різних за етіологією патологічних станах печінки ключовим внутрішньоклітинним процесом є порушення структури і функції гепатоцитів, універсальним механізмом якого є пероксидне окиснення ненасичених жирних кислот мембранних фосфоліпідів [17, 24, 215, 284]. Поряд з цим велику роль у знешкодженні токсичних речовин екзо- і ендогенного походження відіграє мікросомальна ферментна система печінки [256].

На розвиток експериментального інфаркту міокарда печінка реагує різноманітними змінами обміну речовин, частина з яких нестійка і характерна лише для гострої стадії інфаркту. Але більша частина пошкоджень обмінних процесів зберігається довгий час, що свідчить про стійкість патологічних змін печінкової тканини при пошкодженні серцевого м'яза. Так, вміст глікогену в печінці собак через 3 год від початку досліду

знижується більше, ніж наполовину, а через 1-2 доби його кількість складає тільки одну третю від початкового рівня [304]. Такі зміни з боку печінки є наслідком гіпоксії і рефлекторного подразнення пошкодженого серцевого м'яза. Так як при експериментальному інфаркті розвивається гіпоксія, а іноді і кардіогенний шок, то складаються умови, які пошкоджують метаболізм енергетичних речовин не тільки в серці, але і в усьому організмі, зокрема порушується окисне фосфорилювання в печінці [164]. Крім того гіпоксія знижує активність таких ферментів, як фосфорилаза, амілаза, глікогенсинтетаза, які особливо важливі в метаболізмі глікогену, а також активність фосфофруктокінази, гексокінази, глюкокінази [181].

Результати досліджень останніх років свідчать про наявність порушень монооксигеназної ферментної системи мікросом печінки за умов експериментального інфаркту міокарда [235, 255]. Ці порушення пов'язують із гіпоксією та ішемією, які виникають у результаті застою крові в печінці при інфаркті міокарда. Вивчення в порівняльному аспекті вмісту і активності компонентів монооксигеназної ферментної системи (НАДФН-цитохром Р-450-редуктази і цитохрому Р-450) з активністю ПОЛ в мікросомах печінки при експериментальному інфаркті міокарда, викликаного перев'язкою нисхідної гілки лівої вінцевої артерії [255] виявило, що зниження активності метаболічного стану відбувається внаслідок інтенсифікації процесів ПОЛ у мембранах ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів. Зниження гідроксилюючої активності і кількісного вмісту ферментів монооксидазної системи печінки з одночасним зільшенням малонового діальдигіду впродовж 3-тижневого періоду після перев'язки лівої нисхідної вінцевої артерії спостерігали О.Ф.Грек та співавт. [235].

Через 12 год після відтворення експериментальної ішемії міокарда в печінці кроликів знижувався біосинтез білка [147]. Зміни білкового бміну у вигляді гіпоальбумінемії, підвищення глобулінів, зниження холестерину і холінестерази [116] в гострому періоді експериментального інфаркту міокарда пов'язують з порушенням синтетичної функції печінки. Існують

відомості про несприятливе прогностичне значення раннього і тривалого зниження активності холінестерази сироватки крові. На першу добу експериментального інфаркту міокарда знижується рівень включення радіоактивно мічених амінокислот в загальний білок печінки і сироватковий альбумін, причому синтез альбуміна знижується значно, спостерігається зміна конформації білка з утворенням біологічно неактивних форм, пошкодженням каталітичної активності аміноацил -тРНК-синтетази [207].

Дослідження з моделюванням експериментального інфаркту міокарда кроликів шляхом оклюзії вінцевої артерії виявили зниження біосинтезу білків плазми в печінці. На думку авторів зміни акцепторної активності препаратів транспортної рибонуклеїнової кислоти (тРНК), виділених через 24 год після оклюзії, пов'язані з появою біологічно неактивних конформерів. Поява таких форм характерна для тих тРНК, котрі включають амінокислоти, які складають значний відсоток молекули сироваткового альбуміну, що синтезується в печінці [262]. Описані зміни ізоферментного складу і загальної активності лактатдегідрогенази, зниження активності ферментів вуглеводного обміну в печінці кроликів у динаміці розвитку експериментального некрозу міокарда [207].

При дії стресорних факторів, що супроводжуються гіперкатехоламінемією, спостерігаються структурні і кількісні зміни лізосомального апарату гепатоцитів мишей, пошкодження макрофагальної системи печінки та інші ультраструктурні зміни [252, 274, 285]. Описаний вплив адреналіну на підвищення глікогенолізу у зрізах печінки білих щурів [181].

В стадії ішемічно-дистрофічних змін міокарда гострого періоду експериментального інфаркту міокарда встановлено [271], що регуляція відносин між системою гемодинаміки з одного боку, і внутрішньопечінковим кровообігом і функцією печінки – з іншого, здійснюється нейрорефлекторним і гуморальним шляхом, а з прогресуванням серцевої недостатності змикаються місцеві гемодинамічні механізми [68].

Р.А. Гуревич і співавт. [69] також знайшли найбільш значний вплив центральної гемодинаміки на регіонарний печінковий кровообіг і на функціональний стан печінки у хворих на 28-35 день ІМ. В той же час порушення гемодинаміки і метаболічних функцій печінки при ІМ може погіршувати скоротливу функцію і посилювати зовнішню роботу лівого шлуночка, сповільнювати перебіг репаративних процесів у міокарді.

Клінічні спостереження виявили і зворотний вплив печінки на серце. В літературі існують відомості про взаємозв'язок хронічних захворювань печінки і симптомів пошкодження серця. Описані прояви міокардіодистрофії при хронічних гепатитах у дітей [5].

Враховуючи, що ішемічна хвороба серця має велике не тільки медичне, а і соціальне значення, пов'язане із збільшенням кількості хворих, великою інвалідизацією і смертністю, інтерес вчених до вивчення цієї проблеми постійно зростає. Поряд із змінами в серці при різних формах ішемічної хвороби серця, особливо її найважчої форми – інфаркту міокарда, в літературі описані морфофункціональні зміни і в інших органах, зокрема в печінці. Клінічні спостереження свідчать, що у хворих на інфаркт міокарда різко порушується структура і функція цього органу [58]. До патогенетичних факторів, які обумовлюють клінічні прояви гострого інфаркту міокарда і можуть несприятливо впливати як на кровообіг, так і на функції печінки, належить реакція стресу з підвищенням вмісту катехоламінів у крові, порушення центральної гемодинаміки, гіпоксія, активація ПОЛ тощо. Р.А.Гуревич та співавт. [68] вважають, що важкий стрес за цих умов призводить до зменшення в гепатоцитах запасів білка і лактату, до підвищення активності гідролаз, лабілізації мембран лізосом. Виснаження механізмів, що регулюють активацію лізосомального апарату, веде до ланцюгової лізосомальної цитолітичної реакції, результатом якої є некробіотичні і некротичні зміни в печінці.

ІМ і пов'язані з ним гемодинамічні зміни ведуть до суттєвих порушень поглинальної і в більшій мірі – екскреторної і жовчовидільної функцій

печінки [107]. Автори відмітили, що помірно виражені функціональні зміни печінки в найбільш гострому періоді ІМ обтяжуються в більш пізні строки, що свідчить про недосконаліть компенсаторних механізмів. В.Г.Попов і співавтори [173] спостерігали 5 хворих на крупновогнищевий ІМ з клінічними і біохімічними ознаками печінкової недостатності. При ІМ описані поодинокі випадки пошкодження печінки з жовтяницею, з дуже високим рівнем в крові амінотрансфераз, специфічних печінкових ферментів, загального і зв'язаного білірубіну. В деяких випадках ІМ "печінкова" симптоматика є переважаючою і маскує клінічні прояви основного захворювання.

Пошкодження різних функцій печінки, що виявляються біохімічними тестами, мають різну чутливість і специфічність, спостерігаються у 13-90,6 % хворих в гострому періоді ІМ [238]. Виражені коливання в частоті уражень функцій печінки при ІМ пов'язані також з неоднаковим контингентом обстежених хворих з ускладеним і неускладеним перебігом захворювання, з крупновогнищевим і дрібновогнищевим ІМ, із попередньою патологією і без неї [58, 253].

В гострому періоді ІМ спостерігається порушення пігментного обміну, що проявляється підвищенням рівня загального білірубіну сироватки крові на 34,6-83,5 %, зв'язаного на 50-77,8 % [249]. У деяких випадках гіпербілірубінемія обумовлена, переважно, збільшенням вмісту вільного білірубіну. Гіпербілірубінемія виявлена у багатьох хворих з неускладненим ІМ, але його частота і вираженість корелюють з наявністю таких ускладнень ІМ, як недостатність кровообігу, кардіогенний шок , котрі частіше виникають у хворих похилого і старечого віку [253]. Вважають, що механізмом підвищення рівня загального білірубіну і його фракцій при ІМ є гіпоксичне пошкодження транспортних ферментних систем в печінці на етапі переносу між гепатоцитом і канальцевою жовчю. Т.К.Машанаускас і співавтори [147] приходять до висновку, що причиною виникнення гіпербілірубінемії за

рахунок вмісту вільного білірубіну при ІМ є конкурентне втручання вільних жирних кислот в обмін білірубіну, котре зумовлене підвищенням їх концентрації в плазмі крові і може виникнути на стадії захоплення білірубіну в крові і зв'язування його в гепатоцитах.

Багато дослідників вважають найбільш чутливими тестами гострого пошкодження печінки при ІМ визначення активності індикаторних ферментів, специфічних ферментів печінки [209]. Підвищення активності цих ферментів виявлено у великої кількості хворих ІМ: фруктозо-1-фосфатальдолази – у 51,5-83,5 %, сорбітолдегідрогенази – у 52,6 %, ізофермента лактатдегідрогенази (ЛДГ-5) – у 32,7-75,6 %, орнітинкарбонїлтрансферази – у 45-66,7 % [238]. Знайдена підвищена активність лізосомального ферменту кислої фосфатази, ферментів, що локалізуються переважно в мітохондріях і ядрах гепатоцитів; сироваткових урокінази, гістидази, аргінази, глютаматдегідрогенази (як в клініці, так і при експериментальному ІМ), що свідчить про глибокі пошкодження органел гепатоцитів при ІМ. Частота і рівень гіперферментемії збільшується у хворих ІМ у віці 60 років і при розвитку таких ускладнень, як застійна недостатність кровообігу [58, 253]. У хворих на трансмуральний і крупновогнищевий інфаркт міокарда активність спреціфічних печінкових ферментів корелює з рівнем креатинфосфокінази [129]. Максимальне збільшення активності індикаторних ферментів встановлено одними дослідниками на 1-3 добу ІМ, іншими на 4-8 добу [238]. Ушкодження поглинально-екскреторної функції печінки наступає на фоні значного зниження печінкового кровотоку [249]. Ступінь вираженості пошкодження кровотоку і поглинально-екскреторної функції печінки корелював з обширністю ІМ, наявністю застою в печінці.

Найбільш важкі гепатоцелюлярні пошкодження при таких ускладненнях ІМ як кардіогенний шок [209], гостра лівошлуночкова недостатність, що виникла при інфаркті правого шлуночка, розрив лівошлуночкової перегородки, тромбемболія гілок легеневої артерії рецидивуюча фібриляція шлуночків, шлуночкова тахікардія з тривалою

гіпотонією [190]. Клінічно при цьому спостерігалася жовтяниця, ознаки енцефалопатії, "печінковий запах", а також збільшення вмісту білірубіну, переважно зв'язаного, дуже високий рівень сироваткових трансаміназ, підвищення активності специфічних печінкових ферментів – картина "ішемічного гепатиту".

Найбільш чутливі методи дослідження, такі як визначення активності ПСФ, радіонуклідна гепатографія з бенгальським рожевим міченим I, бромсульфаленова проба, дозволяють спостерігати ушкодження печінки у великої кількості хворих ІМ (в тому числі не ускладнених) при відсутності клінічних ознак недостатності кровообігу. Але механізми цих ушкоджень до кінця не вивчені. В багатьох роботах в якості головної їх причини вказується на гіпоксію гепатоцитів, пов'язаних з ушкодженням кровообігу в печінці внаслідок розладів центральної гемодинаміки [190].

Гістологічні дослідження (в тому числі і прижиттєва черезшкірна біопсія печінки) виявляють некроз гепатоцитів в ценролобулярній зоні, рідше венозне повнокрів'я центральних зон печінкових дольок, білкову і жирову дистрофію, розпад ядер в некротичній зоні, вакуолізацію цитоплазми [57, 173, 261, 270]; електронна мікроскопія [252] – дилятацію ендоплазматичної сітки, дезорганізацію мітохондрій, збільшення числа і розмірів лізосом. Аналіз літератури вказує, що питання про структурні зміни печінки при інфаркті міокарда вивчене недостатньо. Проведене детальне морфологічне дослідження [86] виявило суттєві пошкодження печінки померлих від гострого ІМ, про що свідчать значні дистрофічні, некробіотичні, вогнищеві некротичні і дифузні дисциркуляторні процеси як в паренхимі, так і стромі. Відмічено виражене повнокрів'я, переважно в центрі печінкових дольок, розширення синусоїдних капілярів, центральних вен і заповнення їх кров'ю, місцями руйнування їх стінок. В зоні тріад – набряк, розширення просвіту кровоносних судин і їх повнокрів'я. В паренхімі печінки – зерниста, місцями жирова дистрофії, ділянки некробіозу і некрозу. Печінкові клітини в деяких зонах, особливо в центрі дольок, виглядали атрофованими, з крупними

гіпохромними, зміненими в розмірах ядрами і накопиченням в цитоплазмі зерен ліпофусцину. На периферії дольок виявлялись групи печінкових клітин, збільшених в розмірах, з великими ядрами. Межі клітин виражались нечітко. Зустрічались групи клітин, в яких цитоплазма заповнена великою жировою краплею і відтиснутим ядром на периферію. Місцями ближче до центру в цитоплазмі клітин виявлялись гранули ліпофусцину. В області ділянок некробіозу цитоплазма окремих клітин була вакуолізованою.

При гострому ІМ у тканині печінки спостерігався набряк інтерстиційної тканини, набухання колагенових волокон (розволокнення, в окремих місцях руйнування). Вздовж тріад, менше в середині часточок відмічалися невеликі інфільтрати, які складалися з лімфоцитів, поодиноких нейтрофілів і еозинофільних гранулоцитів. Стінки кровоносних судин потовщені, склерозовані, подекуди розволокнені і повністю зруйновані, в деяких зонах виявлені крововиливи [67].

При забарвленні за методою ван Гізон у печінці при ІМ спостерігалося розростання сполучної тканини частіше периваскуляно, навколо центральних вен, але особливо в структурах тріад. Гістохімічними морфологічними методами дослідження виявлено [86] порушення обміну білковововуглеводних комплексів – накопичення і перерозподіл глікозаміногліканів і глікопротеїдів у структурах проміжної тканини як між дольками, так і між балками всередині них, а також в стінках судин мікроциркуляторного русла, артерій і вен]. При проведенні Шик-реакції було виявлено зменшення вмісту гранулярного глікогену в гепатоцитах, особливо в тих зонах, де спостерігали жирову дистрофію, некробіоз, некроз [181].

Взаємозв’язок уражень печінки і міокарда під впливом адреналіну в кардіотоксичній дозі можна розглядати з таких позицій:

– у печінці можуть виникати структурні і функціональні зміни від безпосередньої дії адреналіну в кардіотоксичній дозі;

– печінка може бути жертвою первинних порушень в міокарді і пов'язаних з цим розладів центральної і регіональної гемодинаміки,

кисневого голодування, нейроендокринних порушень;

– важка патологія печінки може бути в свою чергу важливим фактором виникнення або прогресування уже наявних серцево-судинних порушень, в тому числі метаболічних розладів у серцевому м'язі;

– важливо встановити залежність між інтенсивністю порушень стану клітин печінки і стадією адреналінового ушкодження міокарда, що допоможе опрацювати практичні рекомендації стосовно участі печінки у патологічному процесі.

1.2. Вікові особливості морфологічної структури і метаболічних процесів у печінці

В процесі старіння печінка зазнає суттєвих морфологічних і функціональних змін. Зменшуються її маса і розміри. Якщо у людей зрілого віку печінка важить близько 1600 г, то в старечому віці її маса зменшується до 930-980 г. Не зважаючи на значне загальне зниження маси, в печінці відбувається відносне збільшення вмісту жиру. У стінках кровоносних судин спостерігається різного ступеню вираженості збільшення колагенових волокон, кількість капілярів на одиницю площі печінки після 60 років знижується в 3-4 рази, що приводить до значного зменшення регіонарного кровотоку. Змінюється також вміст ряду найважливіших мікроелементів в печінкових клітинах [23, 95, 268].

Різноманітні і функціональні зміни в печінці при старінні. Знижується її білковоутворювальна функція: зменшується вміст альбуміну, збільшується кількість глобулінів, зменшується синтез нуклеїнових кислот. Слабшає глікогенсинтетична функція печінки [260], знижується її стійкість до дії отрут [66, 309].

В процесі звичної життєдіяльності організму зниження функціональної здатності печінки клінічно не виявляється. Проте в умовах підвищених вимог

до органу його функція порушується [95, 265].

Регенераційна здатність печінки до старості також дещо знижуються. У молодому віці після видалення печінки на 70 % (поранення, травми тощо), печінка через декілька тижнів відновлює втрачену тканину на 113 % (з надлишком) [267]. Така висока здатність до регенерації не властива жодному іншому органу і навіть використовується для лікування важких хронічних захворювань печінки. Так, наприклад, деяким хворим цирозом печінки, її видаляють на 3/4 і вона знову відростає, але виростає вже нова, здорова тканина. З віком печінка вже не відновлюється повністю. У старих осіб вона відростає лише на 91 % (що, в принципі, теж немало).

Синтез альбуміну і глобулінів падає в літньому віці. Переважно падає синтез альбуміну. Проте, це не призводить до яких-небудь порушень в живленні тканин і падінню онкотичного тиску крові, оскільки до старості зменшується інтенсивність розпаду і споживання білків в плазмі іншими тканинами. Таким чином, печінка навіть в старості забезпечує потреби організму в синтезі білків плазми. Здатність печінки до депонування глікогену теж різна в різні вікові періоди. Глікогенна ємкість досягає максимуму до тримісячного віку, зберігається на все життя і лише злегка знижується до старості. Жировий обмін в печінці досягає свого звичайного рівня також в дуже ранньому віці і лише трохи знижується до старості [23].

На різних етапах розвитку організму печінка виробляє різні кількості жовчі, але завжди покриває потреби організму. Склад жовчі впродовж життя декілька разів міняється. Найбільший вміст жовчних кислот в печінковій жовчі спостерігається у період новонародженості, знижуючись до чотирилітнього віку майже в 3 рази, а до 12 років знову дещо підвищується [279].

1.2.1. Вікові зміни активності вільнорадикальних процесів та стану АОС

Однією із найбільш поширених в геронтології є вільнорадикальна теорія старіння [280]. Відповідно до цієї теорії такі молекули як супероксид ($\dot{O}_2^-$, H_2O_2), гідроксильний радикал ($HO^{\cdot}$), і, можливо, синглетний кисень ($\uparrow O_2$), пошкоджують клітинні макромолекули (ДНК, білки, ліпіди) що призводить до мутацій, нестабільності геному в цілому і внаслідок цього до старіння організму і розвитку пов'язаних з віком патологічних процесів. Стосовно того, яким чином вільнорадикальні реакції викликають старіння є багато припущень, однак детально цей процес не розкритий. Вважають, що ці реакції викликають ушкодження мембран, колагену, ДНК, хроматину, структурних білків і спричиняють порушення регуляції внутрішньоклітинного рівня кальцію. Однак. як стверджують багато авторів, з віком активність багатьох процесів, в ході яких генеруються вільні радикали, знижується. Проте, за їх твердженням, знижується і надійність системи антиоксидантного захисту, що може сприяти вільнорадикальному ушкодженню тканин [11, 12].

Дані літератури про динаміку вікових змін окремих показників вільнорадикальних процесів в організмі досить різні, а іноді й протилежні. Відзначають значні розбіжності активності вільнорадикального окиснення в різних органах і системах. Так, показано достовірне зниження у сироватці крові старих тварин активних форм кисню (АФК), шиффових основ, а також продуктів окисненої модифікації білків. Не змінювалась з віком загальна антиоксидантна активність, тоді як активність СОД була достовірно нижчою, ніж у молодих тварин [43]. У печінці також виявлено зниження концентрації АФК та дієнових кон'югат, однак достовірно зростали показники пероксидного окиснення білків та шиффових основ. Знижувалась також активність СОД, а показники загальної антиоксидної активності не змінювались у порівнянні з молодими тваринами [44, 121]. Ряд авторів

вказують, що причиною зниження інтенсивності процесів ліпопероксидації в печінці у процесі старіння є, з одного боку, зменшення активності НАДФН-залежного ланцюга транспорту електронів мембран ендоплазматичного ретикулуму, а з іншого – підвищення активності глутатіонової системи [44]. Іншу динаміку вікових змін параметрів вільнорадикальних процесів спостерігали в сироватці крові тварин. Так, у старих щурів відмічено суттєве зростання вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів та білків з одночасним зниженням активності СОД та загальної антиоксидної активності плазми крові [106]. Аналогічні результати були отримані при обстеженні людей, де було показано що в плазмі крові старих людей (60-97 років) вміст продуктів ліпопереокиснення був суттєво підвищеним, а рівень концентрація глутатіону достовірно знижений порівняно з особами молодого віку (20-39 років) [228, 275].

Найбільш вразливою мішенню дії вільних радикалів при старінні вважають мембранні білки, а також металопротеїни цитоплазми. У ряді публікацій повідомляється про посилення в процесі старіння пероксидного окиснення білків сироватки крові і особливо печінки, причому цей процес більш виражений, ніж пероксидне окиснення ліпідів. Це пов’язують зі значним зниженням активності системи антиоксидантного захисту, особливо СОД. Так, показано, що СОД печінки втрачає свою ферментативну активність з віком [65]. Відносно механізмів зниження активності антиоксидних ферментів з віком, висловлюються різні точки зору. Група дослідників [188], вивчаючи зміни рівнів СОД і КТ в печінці при старінні, встановили, що достовірне падіння їх активності обумовлене зниженням рівня і-РНК при старінні. Припускають також, що ПОЛ може бути первинним механізмом зниження активності антиоксидних ферментів [24]. За мембранною гіпотезою старіння Zs. Nagy [311], зниження активності внутрішньоклітинних ферментів з віком пояснюється їхньою конденсацією і обумовлене підвищенням концентрації іонів калію. Проте, інші дослідники вказують на відсутність змін активності СОД у печінці із віком [95]. У той же

час є роботи, в яких повідомляється про те, що активність багатьох ензимів із віком зростає.

Отже, існуючі в літературі дані про зміни антиоксидантних ферментів в онтогенезі суперечливі. Така суперечливість даних літератури може бути обумовлена дослідженням різного ізоферментного складу ферментів і різної внутрішньоклітинної локалізації їх, особливостями дієти тварин у різних лабораторіях, обраними для порівняння віковими періодами. Неоднозначність даних вікової динаміки показників вільнорадикальних процесів у різних органах вказує на істотні тканинні і органні розходження у чутливості до багатьох шкідливих чинників (хімічні канцерогени, іонізуюча радіація).

1.2.2. Роль печінки в імунологічній реактивності організму у різні вікові періоди

Встановлено, що у крові людей з різними формами патології печінки підвищується рівень імуноглобулінів [114]. При аутоімунному гепатиті кількість його зростає максимально, помірно збільшується при цирозах та мінімально зростає при обмінних пошкодженнях печінки [98].

В процесі органогенезу печінка відіграє роль імунокомпетентного органу. У дорослому організмі печінка практично втрачає цю функцію, проте від її стану значною мірою залежить імунологічна реактивність організму [290]. Особливо це стосується її синтетичної функції, оскільки цей орган здійснює синтез окремих компонентів комплемента [26]. Так, при порушенні пуринового обміну знижується функціональна активність лімфоцитів. Істотну роль у імунореактивності організму відіграє система мононуклеарних фагоцитів печінки. Завдяки цій системі здійснюється утилізація антигенів, які потрапляють у ворітну вену з кров‘ю із шлунково-кишкового тракту, та запобігає підвищенню титру антитіл у крові [187]. Система мононуклеарних фагоцитів бере безпосередню участь у кооперації клітин при гуморальному

та клітинному імунітеті і виконує специфічні функції по відношенню до лімфоцитів. Встановлено відмінності регуляції фагоцитарної активності дорослих і людей похилого віку з гострим коронарним синдромом [276]. Встановлена роль печінки у транспорті імуноглобулінів класу А [106], оскільки значна частина некон‘югованого Ig A потрапляє у печінку і транспортується у жовч. Таким способом видаляються з організму чужорідні антигени. При захворюваннях печінки спостерігається гіперглобулінемія Ig A [34]. У випадках некрозу печінки такий стан пояснюють її регенерацією [293]. Крім цього, причиною гіперглобулінемії Ig A може бути холестаз [283]. При хронічних захворюваннях та цирозах печінки відмічається пригнічення активності комплемента, внаслідок чого збільшується кількість циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і вони відкладаються у тканинах [63]. Тому дефект системи комплементу веде до розвитку хвороби імунних комплексів.

Лізоцим – білок, який має ферментативну активність і проявляє бактерицидну дію. Зниження концентрації лізоциму в сироватці крові більш виражені при цирозі печінки і менше – при хронічному активному гепатиті [114]. Зниження вмісту лізоциму свідчить про пригнічення неспецифічного захисту організму.

ЦІК – один із компонентів нормальної імунної відповіді, яка спрямована на нейтралізацію та елімінацію антигена [297]. Здатність активувати систему комплементу і взаємодіяти з компонентами мембран клітин, є важливою особливістю ЦІК, що визначає їх роль у регуляції функціональної активності імунної системи. На утворення імунних комплексів впливає вік, характер терапії, інфекційні ускладнення. ЦІК містять антигени, антитіла, С1, С3, С4, С5, Ig M, рідше – інші імуноглобуліни Збільшення ЦІК є дефектом фагоцитуючих клітин, які їх елімінують [42]. Збільшення вмісту ЦІК у 2–7 разів при хронічних ураженнях печінки корелює з високою концентрацією імуноглобулінів за рахунок стимуляції лімфоцитів. Патогенність ЦІК значною мірою визначається їхнім розміром,

що зв’язано із кількісним співвідношенням антигену й антитіла [161]. Важливим чинником елімінації ЦІК є фагоцитоз, коли ЦІК, активуючи комплемент, приєднують компоненти комплементу і фагоцитуються мононуклеарними клітинами. Таким чином, у патогенезі ушкодження гепатоцитів при хронічних захворюваннях печінки значну роль відіграють ЦІК, причому їхня дія зв’язана із рівнем їхнього утворення. Зміна властивостей ЦІК при ушкодженні клітинних мембран сприяє збільшенню антитілооутворення.

При захворюваннях печінки вірусної і токсичної природи цікавим є питання, в якій мірі зміни у імунній системі залежать від пошкодження печінки, а в якій мірі від впливу цих чинників безпосередньо на імунну систему. Показано, що в ряді випадків у експериментальних умовах печінка може брати на себе частково імунокомпетентну функцію [187]. Внаслідок деструкції мембран гепатоцитів (при попаданні хімічних речовин) виникають імунні реакції, які Циммерман і співавтори [168] вважають можуть бути трьох видів:

– утворення антитіл проти пошкоджених клітин;

– утворення комплексів антиген-антитіло;

– виділення цитотоксичних факторів стимульованими лімфоцитами.

Ці механізми лежать в основі виникнення розвитку медикаментозних гепатитів [263]. З‘ясовано факт порушення клітинної та гуморальної ланок імунітету при різних захворюваннях печінки та висунуто імунопатологічну концепцію розвитку захворювань печінки. Результати вивчення імунотропності ксенобіотиків одержані головним чином при хронічних інтоксикаціях. Згідно з концепцією С. Н. Голікова [129], ксенобіотик є “токсичним стресом”, якому піддається й імунна система.

У печінці синтезуються компоненти комплементу, від стану її фізіологічної активності залежить фагоцитарна активність та елімінація антигенів й імунних комплексів, тому при патологічних станах печінки

порушується імунний статус організму, формуються аутоімунні реакції [35]. При дії токсичних агентів підвищується антигенна та тетрахлоретанольна активність тканин печінки. Активується лінія Т-ефекторів з цитотоксичними властивостями по відношенню до клітин шлунково-кишкового тракту, в т. ч. тканин печінки [161]. ЦІК, продукти деградації та деструкції тканин є стимулюючими факторами для макрофагів [35]. В результаті розвитку аутоімунних реакцій відбувається деструкція тканин з порушенням функції органа. Активація ефекторних імунокомпетентних клітин у вогнищі запалення за рахунок вироблення хемотаксичного фактора, зміна функціональної активності цитотоксичних Т-лімфоцитів і неспецифічних природніх кілерів, пошкодження монокінами, лімфотоксинами, антитілами, імунними комплексами і комплементом – основні імунопатологічні механізми деструкції тканини печінки. Виражені функціональні зміни виникають в імунній системі при хронічному активному гепатиті [42]. Суттєве підвищення вмісту імуноглобулінів Е та А спостерігається при алкогольному пошкодженні [10].

За останні роки появилися дані, що вказують на обов‘язковий розвиток зсувів імунної відповіді організму при токсичному гепатиті за рахунок підсилення механізмів неспецифічного захисту і специфічної імунної відповіді організму на антигени печінки. Так, при отруєнні тварин тетрахлоретаном уже на 2-гу добу з‘являються ознаки клітинної сенсибілізації до печінкової тканини, які виникають після розвитку морфологічних змін [34, 35].

Таким чином, у організмі існує складний двобічний зв‘язок печінки та імунної системи, що потребує глибокого і всестороннього аналізу у експерименті та клініці.

1.2.3. Активність процесів мітохондріального енергозабезпечувального окиснення в залежності від віку

Центральну роль в енергетичному метаболізмі клітини відіграють мітохондрії – генетично напівавтономні органели, біогенез яких знаходиться під контролем власного і ядерного геномів [121]. Основною протонрушійною силою, яка забезпечує енергізацію мітохондріальної мембрани, є електрохімічний потенціал водню [218], який забезпечується окисненням субстратів у дихальному ланцюгу та гідролізом АТФ. У старих тварин енергізація мембран за рахунок роботи дихального ланцюга виражена менше, ніж у дорослих та молодих, а за рахунок гідролізу АТФ – більше [219]. Ці результати свідчать про те, що при старінні основна функція мітохондрій – ресинтез АТФ – порушується, внаслідок чого мітохондрії не стільки забезпечують клітину АТФ, скільки використовують АТФ для власних потреб. Ймовірно, ця обставина лежить в основі зниження в клітинах печінки старих щурів концентрацій АТФ, АДФ та сумарного пулу аденозинфосфатів при збереженні величини енергетичного заряду. Вікові зміни в дихальному й АТФ-гідролітичному механізмах генерування мембранного потенціалу можуть бути обумовленими змінами активності ферментних систем, які забезпечують ці механізми [292]. Рядом дослідників показано зниження в мітохондріях печінки старих щурів активності НАДН-дегідрогенази й цитохромоксидази, тоді як сукцинатдегідрогеназна активність залишалась незмінною [302]. Такі ж вікові зміни відмічають і в активності певних сегментів дихального ланцюга – НАДН-цитохром С і сукцинат-цитохром С-редуктаз, в склад яких входить цитохром b. Звертає на себе увагу той факт, що при старінні знижуються активності тих парціальних ферментних реакцій дихального ланцюга і тих його сегментів, у складі яких знаходяться субодиниці, що є продуктами експресії мітохондріальної ДНК. Ці результати дозволяють передбачити, що лімітуючими ланками роботи дихального ланцюга мітохондрій старих тварин є ті його ділянки, де розміщені поліпептиди, що кодуються мітохондріальним геномом, кількість яких при старінні зменшується.

Як вказують ряд дослідників, в процесі старіння у мітохондріях печінки знижуються інтенсивність дихання й окисного фосфорилювання, величина дихального контролю за Чансом при використанні як субстратів інтермедіатів циклу трикарбонових кислот, глутамату і β-оксибутирату. Показано [219], що при старінні в мітохондріях печінки знижується активність цитохромоксидази – тієї ділянки дихального ланцюга, яка включає третій пункт поєднання дихання і окисного фосфорилювання. Оскільки три субодиниці цитохромоксидази кодуються і синтезуються білоксинтетичною системою самих мітохондрій, вважають, що зниження активності ензиму обумовлено пригніченням генетичних і білоксинтетичних систем мітохондрій у процесі старіння.

Ресинтез АТФ в мітохондріях здійснюється шляхом трансформації енергії мембранного потенціалу у хімічну енергію зв'язків АТФ за участю протонної АТФ-ази (H^+-АТФ-ази) [218]. Активність даного ферменту у мітохондрія старих тварин виявилась вищою, ніж у дорослих, однак використання роз'єднувача дихання і окисного фосфорилювання – 2,4-динітрофенолу, достовірно підвищуючи швидкість поглинання кисню мітохондріями дорослих тварин, не змінювало її у старих. Вважають, що цей феномен обумовлений нездатністю мітохондрій старих тварин утримувати енергетичний потенціал, внаслідок чого енергія АТФ використовується на підтримування його критичного рівня, а H^+-АТФ-аза в цьому випадку виконує функцію не синтезу, а розпаду АТФ із вивільненням енергії для підтримки протонного потенціалу внутрішньої мітохондріальної мембрани.

Як відомо, мітохондрії мають власний геном й власну систему синтезу білка [121]. Показано, що біля 10 % білків мітохондрій кодується мітохондріальним геномом, а інші – ядерним. Мітохондріальний геном кодує ряд субодиниць ферментів дихального ланцюга і протонної АТФ-ази. Встановлено певні вікові особливості мітохондріального геному. Виявилось, що в печінці старих щурів знижена швидкість синтезу мітохондріальної ДНК (на 40 %), хоча активність мітохондріальної полімерази, яка синтезується під

контролем ядерного геному, не змінюється. Причиною зниження швидкості синтезу мітохондріальної ДНК, за даними автора, є сповільнення процесу реплікації.

Основною причиною змін в структурі мітохондріального геному можуть бути вільнорадикальні реакції [121]. Продукти цих реакцій, порушуючи структуру матриці, знижують швидкість реплікації і експресії мітохондріального геному, що, в свою чергу, приводить до зниження рівня енергетичного метаболізму клітин зі всіма наслідками для їх функції і розвитку патології.

При старінні змінюється співвідношення окисного і гліколітичного шляхів в забезпеченні електогенного транспорту іонів. Зниження величини мембранного потенціалу при дії фтористого натрію замітніше виражене у старих щурів, а 2,4-динітрофенолу, який роз'єднує дихання і фосфорилювання – у дорослих [95].

Таким чином, у старих тварин баланс між процесами генерування і споживання енергії в формі АТФ підтримується на нижчому рівні, ніж у молодих та дорослих тварин, що знижує функціональні можливості і звужує діапазон адаптації організму не тільки на рівні клітин, але й на більш високих ієрархічних рівнях. Це, ймовірно, у значній мірі обумовлено віковими змінами в генетичній і білоксинтетичній системах мітохондрій.

Проведений аналіз літератури засвідчує значний інтерес науковців до даної проблеми. З наведених даних можна констатувати, що катехоламінові стресорні пошкодження міокарда, супроводжуються вираженими змінами функції, обміну речовин і структури печінки. Ці зміни залежать від важкості пошкодження серцевого м'яза, тривалості процесу, реактивності організму. В той же час вікові особливості змін у печінці за умов адреналінових пошкоджень міокарда до кінця не вивчені. Залишаються не з'ясованими особливості порушень окиснювальних процесів, стану атиоксиданної та імунної систем, енергетичного метаболізму у печінці в залежності від віку, не

досліджені зміни структури органу за цих умов. Зважаючи на це, ми поставили собі за мету дослідити особливості біохімічних і структурних змін печінки у тварин різного віку за умов розвитку у них адреналінового ушкодження міокарда.

РОЗДІЛ 2
ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал дослідження

Експерименти проведено на 229 білих нелінійних щурах-самцях, яких утримували в звичайних умовах та на стандартному раціоні віварію. Кожна експериментальна група нараховувала 6-10 тварин. Адреналінове ушкодження міокарда (АУМ) моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату ("Дарниця", Україна) з розрахунку 0,5 мг/кг маси тіла [142].

Експерименти проводили на щурах таких вікових періодів: дорослі (8-10 місячні, маса 180-220 г) та старі (18-24 місячні, масою 300 г і більше). Було проведено три серії дослідів. У щурів з першої серії експерименту забирали кров для визначення показників гуморального імунітету, фагоцитозу та ендогенної інтоксикації, а також печінку для гістологічного дослідження. Наступну серію дослідів проводили з біологічним матеріалом – печінку і кров піддавали біохімічному дослідженню для визначення показників пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи, активності енергозабезпечувальних ферментів та амінотрансфераз. Макроморфометрія печінки щурів проводилась в самостійній серії експерименту. Декапітацію в умовах тіопентал-натрієвого знеболювання здійснювали через 1, 3 (період розвитку максимальних порушень), 7 та 14 (період зменшення ушкоджень, віддалені терміни) діб після ін'єкції адреналіну [71]. Субстратами дослідження були плазма крові, сироватка крові, цільна кров, гомогенати печінки та печінка тварин.

Кров забирали у дві пробірки, попередньо додавши на дно однієї з них 5 % розчин цитрату натрію. Для отримання сироватки цільну кров центрифугували при частоті обертання 3000 об./хв протягом 20 хв. Вийняту печінку відмивали від крові у фізіологічному розчині натрію хлориду,

висушували фільтрувальним папером і подрібнювали ножицями на дрібні шматки. Всі маніпуляції проводили при охолодженні, витримуючи температуру 0 – 4 ºС. Тканину зважували на торсійних терезах, переносили в гомогенізатор Поттера-Ельвегейма, наливали туди фізіологічний розчин у співвідношенні 1:10 і гомогенізували протягом 2 хв. Одержаний гомогенат відразу досліджували.

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

2.2. Методи визначення активності процесів ПОЛ

2.2.1. Визначення вмісту ТБК-активних продуктів

Принцип методу полягає у здатності малонового діальдегіду (МДА) при взаємодії з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) в кислому середовищі утворювати забарвлений комплекс, інтенсивність якого адекватна вмісту МДА. Вміст ТБК-активних продуктів визначали в плазмі та 10 % гомогенаті печінки [222].

У звичайні центрифужні пробірки наливали по 1 мл дистильованої води, 1 мл 10 % гомогенату або 0,5 мл плазми, 2 мл 30 % р-ну трихлороцтової кислоти (ТХО), 0,2 мл розчину HCl молярною концентрацією 5 моль/л, 2 мл ТБК і витримували 15 хв на водяній бані при температурі 100 °С. Проби охолоджували, осад відділяли центрифугуванням при частоті обертання 3000 об./хв. Проби центрифугували 10 хв і вимірювали оптичну густину надосадової рідини на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 535 нм проти води. Розрахунок проводили, враховуючи коефіцієнт молярної екстинкції для МДА, який дорівнює $1{,}56 \times 10^5$ моль × $см^{-1}$.

Концентрацію виражали в мкмоль/л у плазмі крові та мкмоль/кг в гомогенаті печінки [9].

2.2.2. Визначення вмісту гідропероксидів ліпідів

Концентрацію гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) визначали за методом [50], який грунтується на тому, що екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю гідропероксиди мають відповідний максимум поглинання при довжині хвилі 233 нм.

До 0,2 мл плазми або 10 % гомогенату додавали 4 мл суміші гептан-ізопропанолу (1:1) і струшували 15 хв на лабораторному струшувачі. Потім у пробірки додавали по 1 мл розчину HCI (pH=2,0) і 2 мл гептану, інтенсивно струшували і після відстоювання та розшарування суміші (через 30 хв) відбирали гептановий шар і вимірювали його оптичну щільність на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 233 нм. Як контроль використовували пробу, яка містила 0,2 мл дистильованої води замість досліджуваного матеріалу. Розрахунок вмісту ГПЛ проводили у відносних одиницях за формулами:

для плазми:

$$C = 10 \times E \times V_1 : V_2, \text{ ум. од./мл}, \quad (2.1)$$

для печінки:

$$C = E \times V_1 : V_2, \text{ум. од./г}, \quad (2.2)$$

де C – концентрація ГПЛ;

E – оптична густина гептанового шару проби;

V_1 – кінцевий об’єм гептанового екстракту (4 мл);

V_2 – об’єм досліджуваного матеріалу (2 мл).

Вміст ГПЛ виражали в ум.од./л у плазмі крові та ум. од./кг в гомогенаті печінки [221].

2.3. Дослідження стану антиоксидантної системи

2.3.1. Визначення активності супероксиддисмутази

Активність СОД визначали за відомим методом [244] . В основі методу лежить здатність СОД конкурувати з нітротетразолієм синім за супероксидні аніони, які утворюються в результаті взаємодії відновленої форми нікотинамідаденіндинуклеотиду і феназинметасульфату. В результаті цієї реакції нітротетразолій синій відновлюється з утворенням гідразинтетразолія. В присутності СОД відсоток відновлення нітротетразолію синього знижується.

Для досліджень брали 1 мл 10 % гомогенату печінки, приготовленого на фосфатному буфері (pH 7,4). Попередньо досліджуваний матеріал обробляли хлороформ-спиртовою сумішшю і KH_2PO4 з наступним центрифугуванням при частоті обертання 6000 об./хв протягом 30 хв при температурі 4 °С. До 0,2 мл супернатанту додавали 1,3 мл 0,1-молярного фосфатного буфера (pH 8,3), 1 мл розчину нітротетразолію синього, 0,3 мл розчину феназинметасульфату і 2 мл 0,2 мМ розчину $НАДН_2$. Проби 10 хв витримували в темноті й фотометрували (СФ-46, 540 нм) в кюветі проти проб, до яких не додавали $НАДН_2$. Контролем служили проби, в яких замість гомогенату знаходилося 0,2 мл фосфатного буферу. Про активність ферменту робили висновок за його здатністю інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Відсоток інгібування розраховували за формулою:

$$(E_к–E_д)\times100/E_д, \qquad (2.3)$$

де $E_к$ – екстинкція контрольної проби;

$E_д$ – екстинкція дослідної проби.

Кількість ферменту, який здатний інгібувати відновлення нітротетразолію синього на 50 %, приймали за 1 ум. од. активності.

2.3.2. Визначення активності каталази

Активність КТ визначали за методом [152]. Принцип методу грунтується на здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна кількості пероксиду водню.

Каталазну активність визначали в плазмі крові і тканинах печінки, з якої на холоді готували 10 % гомогенат на тріс-буфері з молярною концентрацією 0,05 моль/л (pH 7,8). Реакцію запускали додаванням 0,1 мл плазми або гомогенату до 2 мл 0,03 % розчину пероксиду водню. Паралельно готували порівняльну пробу, в яку замість досліджуваного матеріалу вносили 0,1 мл дистильованої води. Через 10 хв реакцію зупиняли додаванням 1 мл 4 % молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби, в яку замість пероксиду водню додавали 2 мл води. Активність КТ виражали в каталах і розраховували за формулою:

$$A=(E_x–E_д)/Vtk, \qquad (2.4)$$

де A – активність ферменту;

E_x і $E_д$ – екстинкція порівняльної і дослідної проб;

t – час інкубації, с;

k – коефіцієнт молярної екстинкції пероксиду водню, який дорівнює $22,2\times10^3$моль$^{-1}\times$см$^{-1}$.

2.3.3. Визначення вмісту SH-груп

Принцип методу полягає в тому, що при взаємодії 5,5-дитіобіс (2-нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) з вільними SH-групами відновленого глутатіону відбувається утворення тіонітрофенільного аніону, кількість якого прямо пропорційна вмісту SH-груп.

До 0,2 мл крові або 10 % гомогенату печінки додавали 1,6 мл H_2O і

0,2 мл 25 % сульфосаліцилової кислоти. Центрифугували 15 хв при частоті обертання 3000 об./хв, потім до 0,5 мл центрифугату додавали 2,5 мл тріс-буферу з молярною концентрацією 0,2 моль/л (pH 8,4) і 0,05 мл 0,04 % розчину реактиву Елмана. В контрольну пробірку замість досліджуваного матеріалу вносили 0,2 мл води. Через 10 хв проби фотометрували на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 412 нм проти контролю. Концентрацію відновленого глутатіону розраховували, виходячи з коефіцієнта молярної екстинкції для тіонітрофенільного аніону, який дорівнює $1,14\times10^4$ моль$^{-1}$ см$^{-1}$.

2.3.4. Визначення вмісту церулоплазміну в плазмі крові

Вміст церулоплазміну (ЦП) визначали за методом [99]. Принцип методу базується на тому, що окиснення п-фенілендіаміну в присутності ЦП призводить до утворення забарвлених продуктів. Концентрація ЦП прямопропорційна інтенсивності забарвлення.

Дослідженню піддавали плазму крові без слідів гемолізу. В пробірки вносили 0,1 мл плазми крові. В контрольну пробірку додавали 1 мл 0,5 % розчину гідроксиламіну солянокислого з метою інактивації ферменту.

У всі пробірки вносили по 1 мл 0,5 % розчину гідроксиламіну солянокислого з метою інактивації ферменту. Потім додавали по 8 мл розчину ацетатного буферу з молярною концентрацією 0,4 моль/л (pH 5,5) і по 1 мл п-фенілендіаміну. Пробірки закривали корками і витримували в термостаті при температурі 37 ºС протягом 1 год. Потім у кожну пробірку, крім контролю, додавали по 1 мл гідроксиламіну солянокислого. Проби витримували 30 хв при температурі 4 ºС і потім визначали їх оптичну густину проти контролю на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 530 нм.

Розрахунок проводили за формулою:

$$C=E\times 875, \qquad (2.5)$$

де С – вміст ЦП плазми, мг/л;

Е – екстинкція проби.

2.4. Визначення активності аспартат- і аланінамінотрансфераз в сироватці крові

Для визначення активності аспартат амінотрансферази (АсАТ) і аланін амінотрансферази (АлАТ) використовували метод Райтмана і Френкеля [99], який базується на здатності 2,4-динітрофенілгідразину в лужному середовищі утворювати гідразон піровиноградної кислоти, за інтенсивністю забарвлення якого роблять висновок про активність амінотрансфераз.

Для дослідження брали 0,1 мл сироватки крові. В пробірки наливали по 0,5 мл відповідного субстрату і суміш інкубували 30 хв для АлАТ і 30 хв для АсАТ при температурі 37 °С. Після інкубації додавали 0,5 мл 2,4-динітрофенілгідразину і витримували 20 хв при кімнатній температурі. Припиняли реакцію внесенням у пробу 5 мл розчину NaOH з молярною концентрацією 0,4 моль/л. Через 15 хв проби колориметрували на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 545 нм в кюветі довжиною оптичного шляху 10 мм проти порівняльної проби. Порівняльну пробу готували аналогічно дослідним, але сироватку вносили після інкубації.

Розрахунок активності ферменту проводили за допомогою калібрувального графіку, побудованого для піровиноградноkислого натрію і виражали в мккат/л.

2.5. Методи дослідження показників гуморального імунітету

2.5.1. Визначення вмісту імуноглобулінів класів А, М, G в сироватці крові

Принцип методу визначення кількості імуноглобулінів полягає у фракціонуванні білків сироватки крові органічними розчинниками і буферними розчинами. Білково-буферні комплекси, які утворюються, змінюють оптичну щільність середовища [114].

Для сироватки крові однієї тварини використовували 4 пробірки. В 1-у пробірку вносили 1,1 мл деліпідованої сироватки, в 2-у, 3-ю і 4-у – по 0,05 мл цільної сироватки (для приготування деліпідованої сироватки до 0,2 мл цільної сироватки крові додавали 2 мл 10 % розчину хлориду кальцію і 0,04 мл 1 % гепарину, суміш залишали в холодильнику на 30 хв і центрифугували. Надосадову рідину використовували для досліду. Потім до першої пробірки додавали 5 мл цинк-саліцилового реактиву (1,875 г $ZnSO_4$ і 57,14 саліцилату натрію доводили до 1 л водою, pH 7,3), до другої – 6 мл тимолового реактиву (1 мл 10 % розчину тимолу доводили до 100 мл веронал-мединаловим буфером, pH 7,5), до третьої – 6 мл цинкового реактиву (24 мг $ZnSO_4$ доводили до 1 л веронал-мединаловим буфером, pH 7,5) і до четвертої – 6 мл сульфату амонію (189 г сульфату амонію і 29,3 г хлориду натрію доводили до 1 л водою). Витримували всі 4 пробірки 30 хв при кімнатній температурі і фотометрували на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 420 нм проти води. Розрахунок концентраціїі імуноглобулінів проводили за калібрувальною таблицею і виражали у г/л.

2.5.2. Визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові

Концентрацію ЦІК визначали преципітацією їх розчином ПЕГ-6000 [246]. До 0,3 мл сироватки додавали 0,6 мл боратного буферу з молярною концентрацією 0,1 моль/л (pH 8,4). Суміш розливали в 2 пробірки по 0,3 мл і

додавали до 1-ї пробірки того ж боратного буферу, а до 2-ї – 2,7 мл розчину ПЕГ-6000 (10 г ПЕГ в 240 мл боратного буферу). Проби інкубували 60 хв при кімнатній температурі і фотометрували на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 450 нм.

Розрахунок концентрації ЦІК проводили за формулою:

$$C= (E_д–E_к)×1000, \quad (2.6)$$

де C – концентрація ЦІК, ум. од ;

$E_д$– екстинкція 2-ої пробірки;

$E_к$ – екстинкція 1-ої пробірки.

2.6. Метод дослідження фагоцитарної активності лейкоцитів

У відалівську пробірку наливали 0,1 мл 2 % цитрату натрію, 0,2 мл досліджуваної цільної крові і 0,1 мл завісі теста-мікроба (добова культура лабораторного штаму стафілокока № 209, розведена до 400 млн мікробних тіл в 1 мл). Всі компоненти ретельно змішували і пробірку поміщали на 30 хв у термостат (37 ^oC). Після інкубації її центрифугували протягом 3 хв при частоті обертання 1000 об./хв, потім з верхнього шару осаду готували мазки, які фіксували сумішшю Нікіфорова (одинаково рівні частини спирту і ефіру) і фарбували за Романовським-Гімза. Під мікроскопом проглядали 100 лейкоцитів (нейтрофілів) і знаходили кількість поглинутих ними мікробів. Визначали 2 показники: фагоцитарне число – число мікробів, поглинутих в середньому одним лейкоцитом, і відсоток фагоцитуючих лейкоцитів – кількість лейкоцитів із ста, що проявили фагоцитарну активність [46].

2.7. Методи дослідження стану ендогенної інтоксикації

2.7.1. Визначення вмісту молекул середньої маси

Визначення вмісту молекул середньої маси (МСМ) проводили згідно з методом [176]. З сироватки крові виділяли кислоторозчинну фракцію, яку

отримували шляхом додавання до 1,0 мл сироватки 0,5 мл 10 % розчину ТХО. Центрифугування проводили при частоті обертання 3000 об./хв протягом 30 хв. Виділену фракцію в об'ємі 0,5 мл розводили дистильованою водою у співвідношенні 1:10 і визначали оптичну густину при довжині хвилі 254 нм та 280 нм проти дистильованої води на спектрофотометрі
СФ-46. Результати виражали в одиницях, чисельно рівних показникам екстинкції, помножених на 1000.

2.7.2. Визначення сорбційної здатності еритроцитів

Сорбційну здатність еритроцитів (СЗЕ) визначали згідно з методичними рекомендаціями М.А. Андрейчина і співавт. [10]. В основу методу покладено уявлення про еритроцит як універсальний адсорбент. В пробірку, яка містила 1 мл 3,8 % розчину натрію цитрату, відбирали 4 мл крові, перемішували і відділяли еритроцити шляхом центрифугування протягом 10 хв при частоті обертання 3000 об./хв. Плазму видаляли. 1мл еритроцитарної маси переносили в пробірку, яка містила 3 мл розчину метиленового синього (0,025 %), приготованого на фізіологічному розчині. Перемішували і інкубували протягом 10-12 хв при кімнатній температурі. Далі центрифугували протягом 10 хв при частоті обертання 3000 об./хв. Надосадову рідину переносили в кювету фотоелектроколориметра КФК-2. Визначали оптичну густину вихідного розчину і надосадової рідини в одиницях екстинкції колориметричним методом по відношенню до фізіологічного розчину при довжині хвилі 630 нм.

Кількість поглинутого барвника (у відсотках) вираховували за формулою:

$$A = 100 - C \times 100/B, \qquad (2.7)$$

де A – кількість поглинутого барвника, %;

В – оптична густина вихідного розчину, ум. од. екстинкції;

С– оптична густина розчину барвника після інкубації з еритроцитами, ум. од. екстинкції.

2.8. Методи морфологічних досліджень

Тварин декапітували, швидко видаляли печінку, вирізали невеликий кусочок, промивали його від крові в охолодженому фізіологічному розчині. Робили поперечний зріз товщиною 0,4-0,5 см. Зрізи фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну на протязі 2 тижнів. Після промивання у проточній водопровідній воді, зневоднення у спиртах зростаючої концентрації, тканину ущільнювали в парафіні, після чого виготовляли гістологічні препарати. Зрізи фарбували гематоксиліном і еозином. Морфометрично визначали діаметр гепатоцитів та їх ядер, індекси ядерно-цитоплазматичного та стромально-паренхіматозного співвідношення [1, 54].

Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином з метою виявлення загальної структури патологічних змін печінки, гістотопографічних взаємовідношень між стромою та паренхімою [41].

Найбільш демонстративні гістологічні препарати фотографували за допомогою універсального мікроскопа "МБИ-15" та мікроскопа МБД-6.

Для електронно-мікроскопічних досліджень кусочки тканини розміром 1 х 1 мм занурювали у 3 % розчин глютаральдегіду з активною реакцією середовища 7,3-7,4 на фосфатному буфері Міллоніга [1]. Фіксований в глютаральдегіді матеріал через 50-60 хвилин переносили в буферний розчин і промивали протягом 20-30 хв. Дофіксація матеріалу проводилась у 1 % розчині чотирьохокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин. Подальша обробка матеріалу (дегідратація в спиртах і ацетоні, фарбування уранілацетатом і заливка в епоксидні смоли) проводилась за загальноприйнятою методикою. Готові блоки

ультрамікротоміювали на приладах "УМТП-7" і "ЛКБ-Ш". Напівтонкі зрізи, виготовлені з тканини печінки, наносили на предметні скельця і фарбували за допомогою толуідинового синього на 1 % розчині бури і проглядали у світловому мікроскопі. Ультратонкі зрізи монтували на електролітичні сіточки, контрастували уранілацетатом і цитратом свинцю за Рейнольдсом.

Вивчення і фотографування препаратів проводили за допомогою електронних мікроскопів ЕМВ-100ЛМ і ЕМ-125К

2.9. Методи математичного аналізу

Результати досліджень піддавали статистичному аналізу [64]. Достовірність одержаних результатів визначали, використовуючи критерій Стьюдента. Зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

Для розрахунків використовували комп’ютерну програму Excel (Microsoft, США).

Дослідження проведені на базі центральної науково-дослідної лабораторії і кафедри гістології та ембріології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

РОЗДІЛ 3
ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, АНТИОКСИДНОЇ СИСТЕМИ, АКТИВНОСТІ АМІНОТРАНСФЕРАЗ ТА ФЕРМЕНТІВ ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧЕННЯ В ПЕЧІНЦІ І КРОВІ ДОРОСЛИХ ТА СТАРИХ ТВАРИН ЗА РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОГО УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

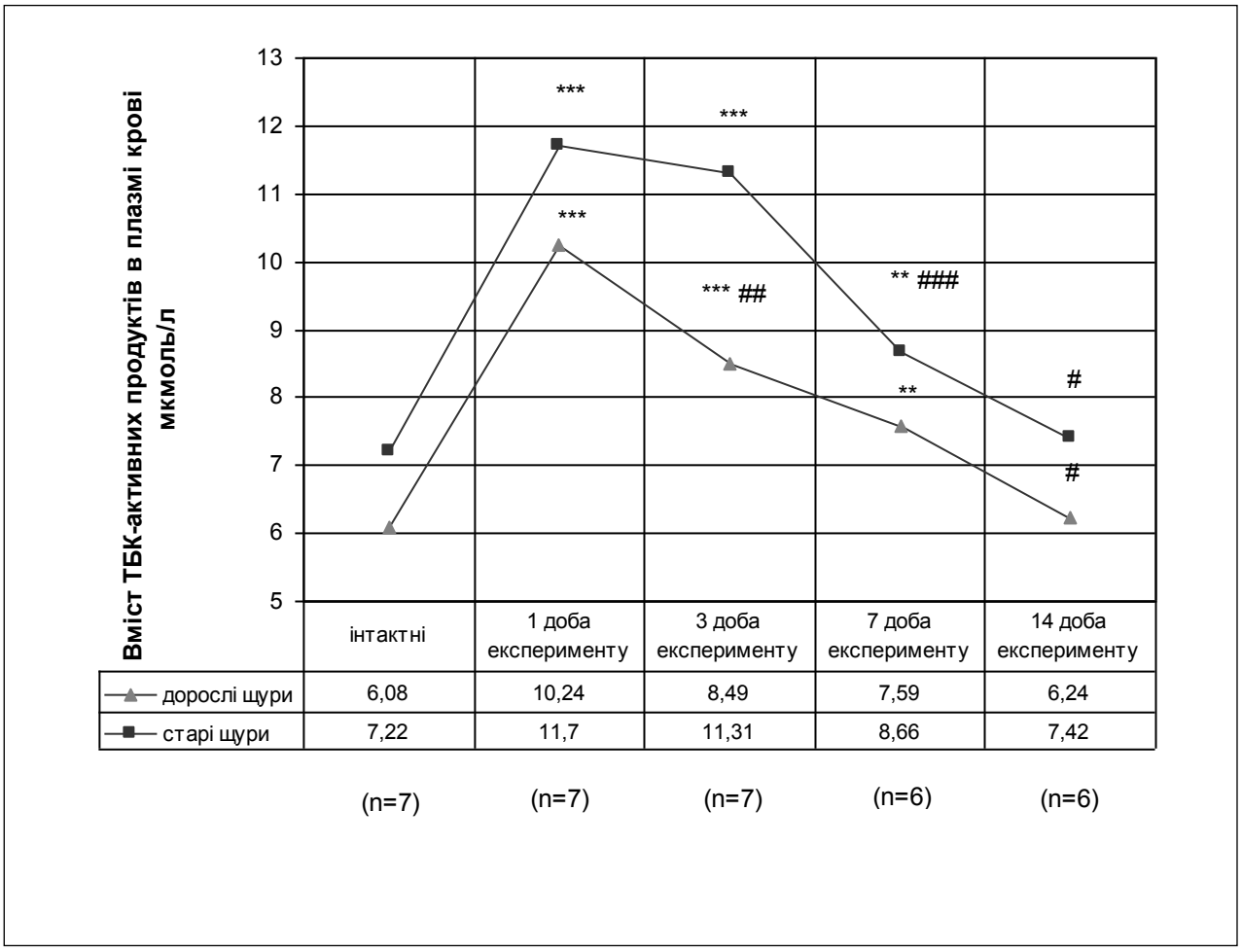
Відомо, що в реалізації механізмів адренергічного ушкодження печінки чільне місце відводиться активації вільнорадикального окиснення ліпідів, зміні потужності АОС та порушенню активності ферментів енергозабезпечення в гепатоцитах. Дослідження вказаних процесів в тканинах печінки проводилося в перші години і доби за умов сильного адренергічного впливу, проте дослідники мало уваги приділяють вивченню метаболізму в гепатоцитах у віддаленні терміни розвитку даної патології. На сьогодні недостатньо з’ясовано роль вікової реактивності в динаміці розвитку адренергічного ушкодження печінки при дії адреналіну у кардіотоксичній дозі, хоча відомо про особливості перебігу вільнорадикального та енергозабезпечувального окиснення в старості. Існуючі дані літератури щодо порушень прооксидно-антиоксидного гомеостазу за розвитку адренергічного пошкодження часто є суперечливими. Тому важливо з’ясувати характер змін показників ПОЛ, АОС та активності мітохондріальних ферментів гепатоцитів дорослих і старих щурів в різні терміни дії адреналіну у кардіотоксичній дозі.

3.1. Процеси пероксидного окиснення ліпідів

Для оцінки стану ліпопероксидації ми обрали показники, якими найчастіше користуються в експерименті та клініці: вміст продуктів ПОЛ – ТБК-активних продуктів і ГПЛ.

На рис. 3.1.-3.4. представлені результати дослідження вмісту ТБК-

активних продуктів у плазмі крові і гомогенаті печінки інтактних та уражених адреналіном дорослих і старих тварин.



Примітка. Тут і надалі: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 – зміни достовірні, порівняно з інтактними тваринами; # - p<0,05, ## - p<0,01, ### - p<0,001 – зміни достовірні, порівняно з даними попереднього терміну спостереження.

Рис. 3.1. Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів в плазмі крові піддослідних груп дорослих та старих щурів за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі.

Як видно з наведених на рисунках результатів, вміст ТБК-активних продуктів у здорових тварин з віком збільшується. Так, рівень його в гомогенаті печінки контрольних старих щурів, порівняно з дорослими, був більшим на 19,0 % (p<0,001), а в плазмі крові – на 18,7 % (p<0,001).

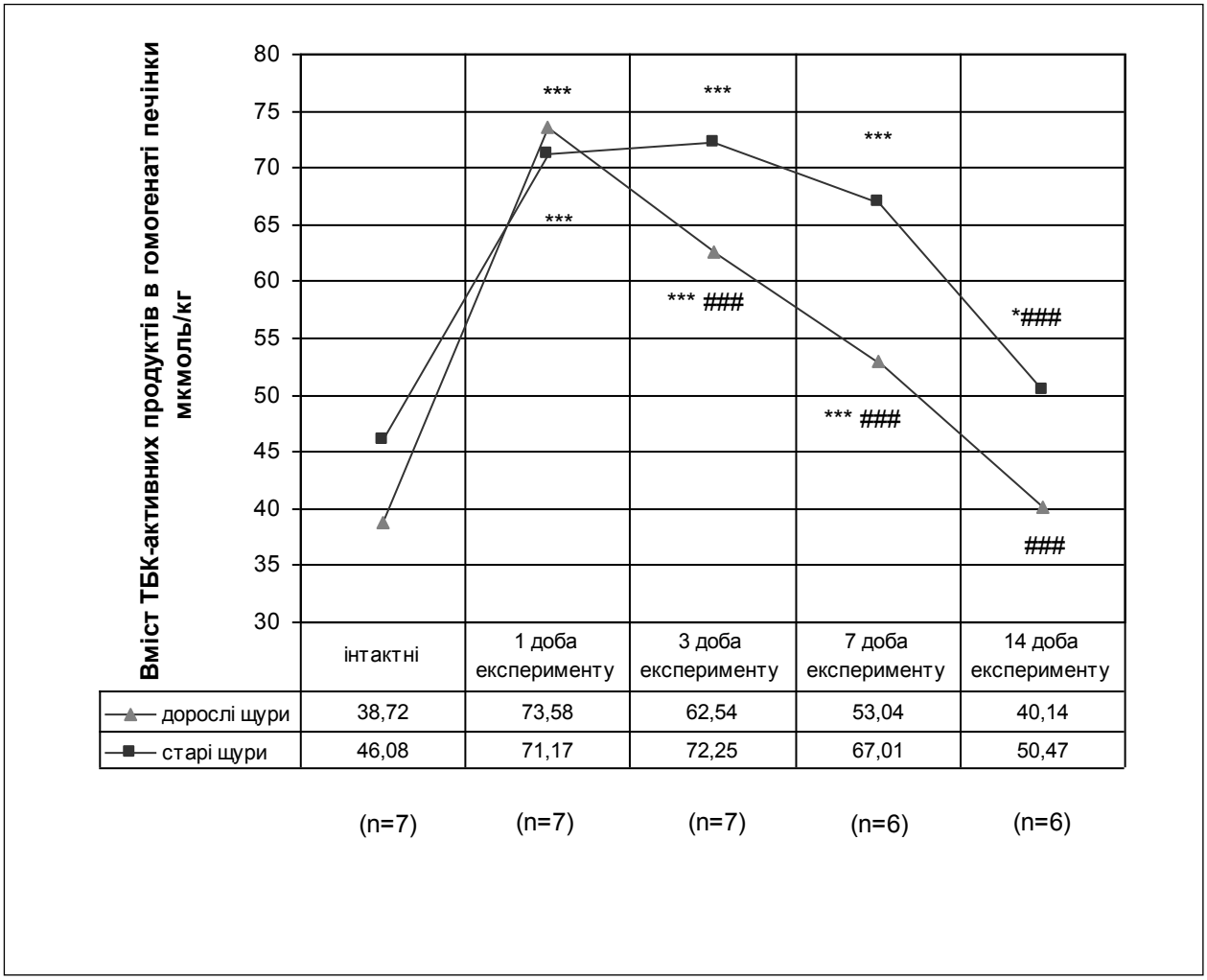


Рис. 3.2. Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів в гомогенаті печінки піддослідних груп дорослих та старих щурів за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі.

Введення щурам адреналіну у кардіотоксичній дозі зумовлювало істотне підвищення ТБК-активних продуктів в печінці та крові тварин, причому більше у старих і в перші доби досліду. Так, у створених експериментальних умовах (3-я доба) рівень ТБК-активних продуктів в печінці дорослих щурів становив (62,54±1,19) мкмоль/кг, в плазмі крові – (8,49±0,32) мкмоль/л, що перевищувало показники даної інтактної групи, відповідно, в 1,61 ($p<0,001$) та 1,39 ($p<0,001$) раза. Водночас вміст ТБК-активних продуктів в печінці і в плазмі старих піддослідних тварин відносно інтактних щурів був більшим, відповідно, в 1,57 ($p<0,001$) в обох серіях. Характерним було те, що, порівняно з попереднім терміном, рівень ТБК-

активних продуктів у печінці старих щурів збільшився на 1,5 % ($p<0,001$), та зменшився в крові – на 3,3 % ($p>0,05$), а у дорослих знизився на 15,0 % ($p<0,001$) та 17,1 % ($p<0,01$) відповідно.

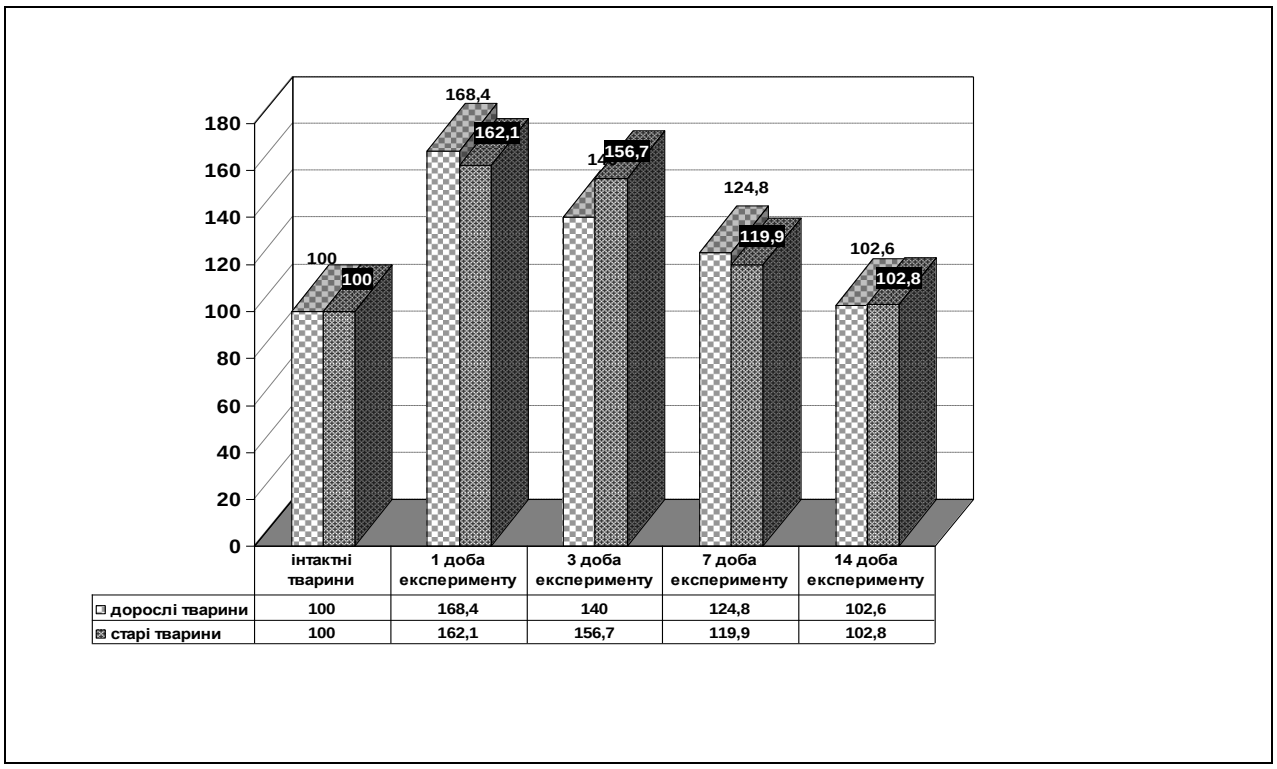


Рис. 3.3. Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів у плазмі крові піддослідних дорослих і старих щурів за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі у відсотках до інтактних тварин.

У наступні терміни спостереження вміст нагромаджених ТБК-активних продуктів в плазмі крові поступово знижувався і наближався до кінця досліду контрольних значень в обох групах щурів. Разом з тим в гомогенатах печінки станом на 14-у добу АУМ нами встановлено підвищений рівень досліджуваного показника як у дорослих (на 3,7 %, $p>0,05$), так і у старих (на 9,5 %, $p<0,05$) тварин. При цьому, вміст ТБК-активних продуктів в печінці старих щурів на 25,7 % ($p<0,001$) перевищував аналогічний показник у дорослих.

Варто відзначити, що на всіх етапах дослідження, рівень ТБК-активних продуктів у плазмі крові старих експериментальних тварин, порівняно з молодшою віковою групою, був достовірно вищим. Найбільш виражене

підвищення вмісту ТБК-активних продуктів в плазмі крові у старих тварин на 33,2 % (p<0,001), відносно дорослих, було виявлено через 3 доби після введення адреналіну.

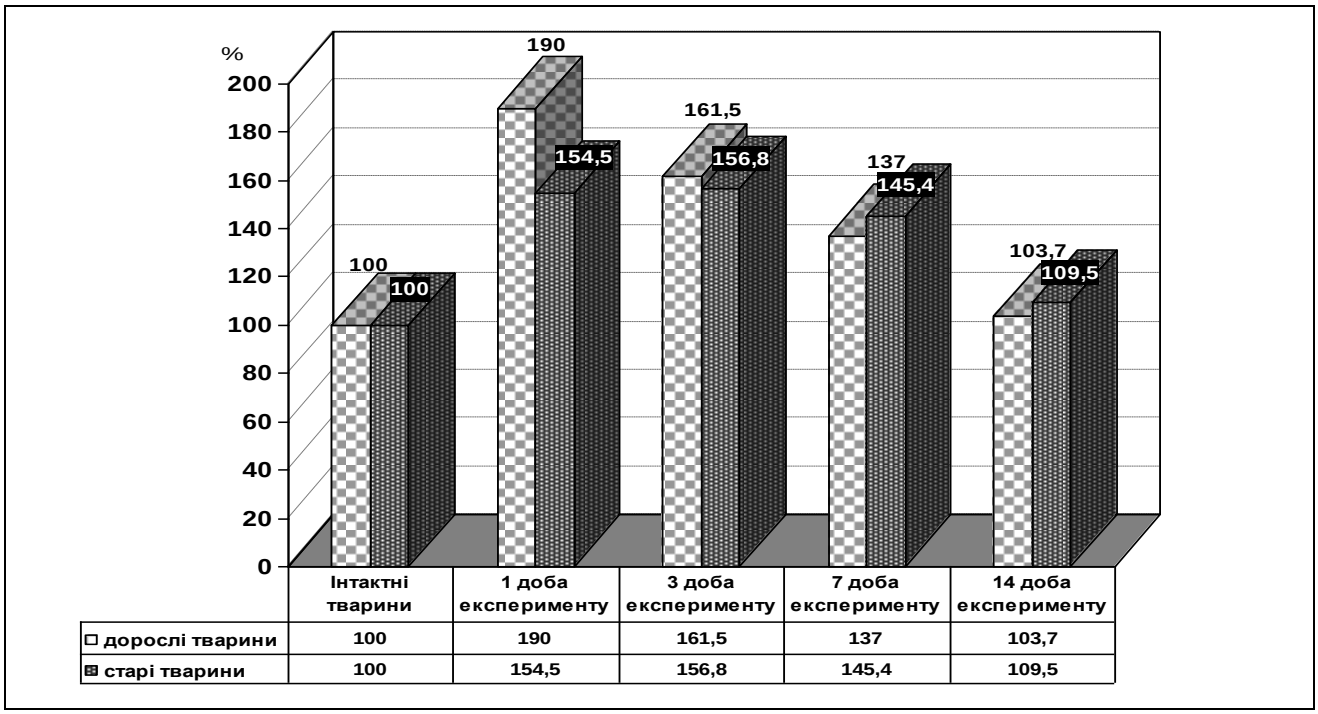


Рис. 3.4. Динаміка вмісту ТБК-активних продуктів у гомогенаті печінки піддослідних дорослих і старих щурів за дії адреналіну у кардіотоксичній дозі у відсотках до інтактних тварин.

Концентрація ТБК-активних продуктів в гомогенаті печінки на 1-шу добу експерименту був вищим у дорослих тварин на 3,4 % порівняно із старшою віковою групою, але починаючи уже з 3-тьої доби рівень ТБК-активних продуктів в гомогенаті печінки старих тварин є вищим на усіх етапах експерименту.

ТБК-активні продукти є прикінцевими продуктами ліпопероксидації, які можуть підлягати подальшому метаболізму, тому ми вважали за доцільне провести дослідження вмісту проміжних продуктів ПОЛ – ГПЛ.

Дані, наведені в табл. 3.1, рисунках 3.5. та 3.6. підтверджують наведені вище результати про підвищення у здорових тварин у процесі старіння вмісту продуктів ПОЛ.

Рівень ГПЛ в плазмі крові старих інтактних щурів перевищував аналогічний показник у дорослих на 13,0 % ($p<0,05$), а в печінці – на 7,7 % ($p<0,05$).

Таблиця 3.1

Динаміка вмісту ГПЛ в плазмі крові та печінці дорослих і старих щурів за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі (M±m)

Дослідний матеріал	Група тварин	Інтактні щури (n=7)	Час після введення адреналіну в кардіотоксичній дозі			
			1 доба (n=7)	3 доби (n=7)	7 діб (n=6)	14 діб (n=6)
Плазма крові, $\times10^3$ ум. од./л	Дорослі	1,23± 0,04	1,76± 0,06***	1,58± 0,06***	1,45± 0,03**	1,24± 0,05##
	Старі	1,39± 0,04	1,83± 0,04***	1,77± 0,06***	1,62± 0,06**	1,47± 0,04
p		<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,01
Печінка, $\times10^3$ ум. од./кг	Дорослі	6,06± 0,14	8,93± 0,45***	8,03± 0,21***	6,84± 0,17**##	6,15± 0,37
	Старі	6,53± 0,12	9,08± 0,16***	8,77± 0,28***	7,49± 0,20**#	6,73± 0,37
p		<0,05	<0,01	<0,01	>0,05	<0,05
Примітка. Тут і у наступних таблицях даного розділу: p – зміни достовірні за досліджуваним показником дорослих і старих тварин в термін спостереження						

Дослідження вмісту ГПЛ за умов розвитку АУМ показало, що рівень останніх підвищується протягом усього експерименту як у крові, так і в печінці піддослідних груп тварин. Проте порушення були більш значними у тварин старшої вікової групи. Так, вміст ГПЛ у печінці старих щурів зріс на 1-у добу в 1,39 ($p<0,001$) раза відносно рівня інтактних тварин, а у дорослих – в 1,47 ($p<0,001$) раза і становив $(9,08\pm0,16)\times10^3$ ум.од.$\times$кг$^{-1}$ та $(8,93\pm0,45)\times10^3$ ум.од.$\times$кг$^{-1}$ відповідно. Через 3 доби після введення адреналіну концентрація ГПЛ в печінці старих щурів становила 134,3 % ($p<0,001$), а в дорослих – 132,5 % від норми, і, порівняно з попереднім терміном, знизилась на 4,8 % ($p>0,05$) і 14,9 % ($p<0,05$) відповідно. При цьому показник ГПЛ гомогенату печінки старих піддослідних щурів на 3-ю

добу експерименту був більшим на 9,2 % (p<0,01), ніж у тварин молодшої вікової групи.

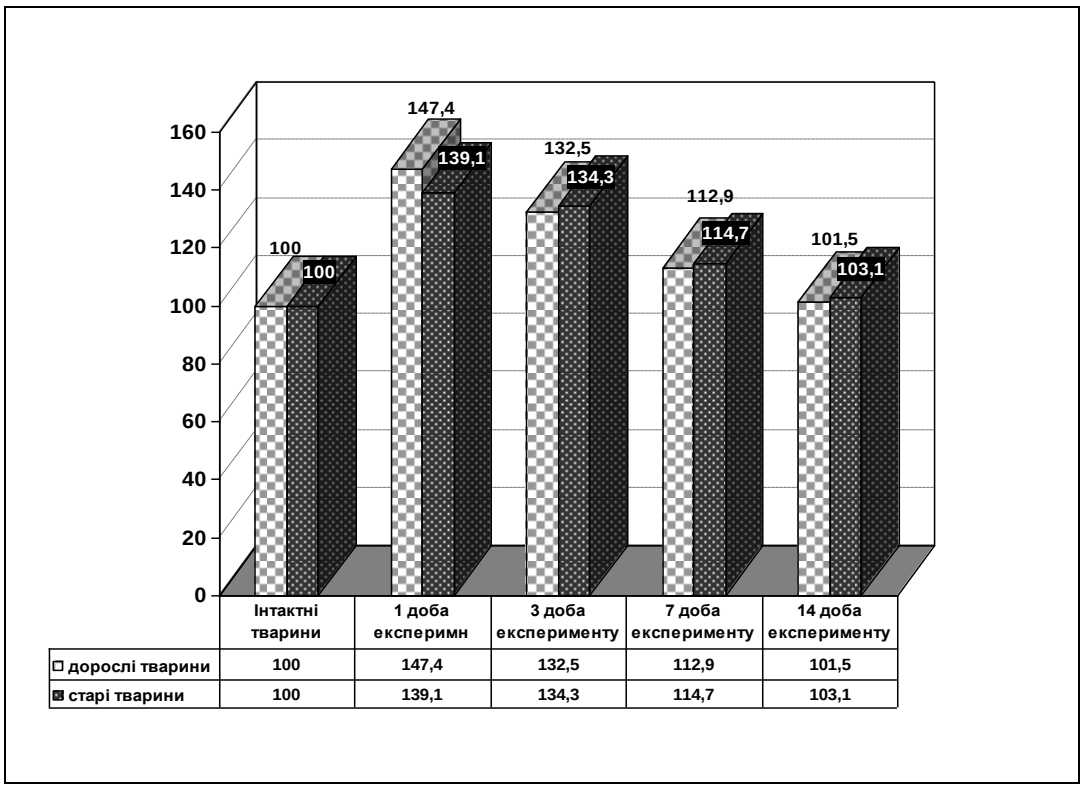


Рис. 3.5. Динаміка вмісту ГПЛ у гомогенаті печінки піддослідних дорослих і старих щурів за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі у відсотках до інтактних тварин.

У віддалені терміни дослідження вміст ГПЛ у гомогенаті печінки обох груп щурів знижувався, але рівня інтактних не досягав. На 14-у добу АУМ концентрація ГПЛ у гомогенаті печінки старих тварин, порівняно з дорослими, була вищою на 9,4 % (p<0,01).

У плазмі крові динаміка вмісту ГПЛ мала аналогічну тенденцію (рис. 3.6.). Таким чином, максимальний рівень проміжних продуктів ПОЛ в уражених тварин спостерігався на 1-у – 3-ю доби експерименту.

Отримані результати свідчать, що при АУМ відбувається активація вільнорадикального окиснення ліпідів, що підтверджується накопиченням в печінці і крові піддослідних тварин проміжних (ГПЛ) та одного з кінцевих (ТБК-активних продуктів) продуктів ПОЛ. Активація реакцій ПОЛ у крові та

печінці щурів за дії адреналіну у кардіотоксичній дозі максимальна в перші доби експерименту і більша у тварин старшої вікової групи. Це вказує на значнішу ушкоджуючу дію адренергічних факторів на печінку старих щурів.

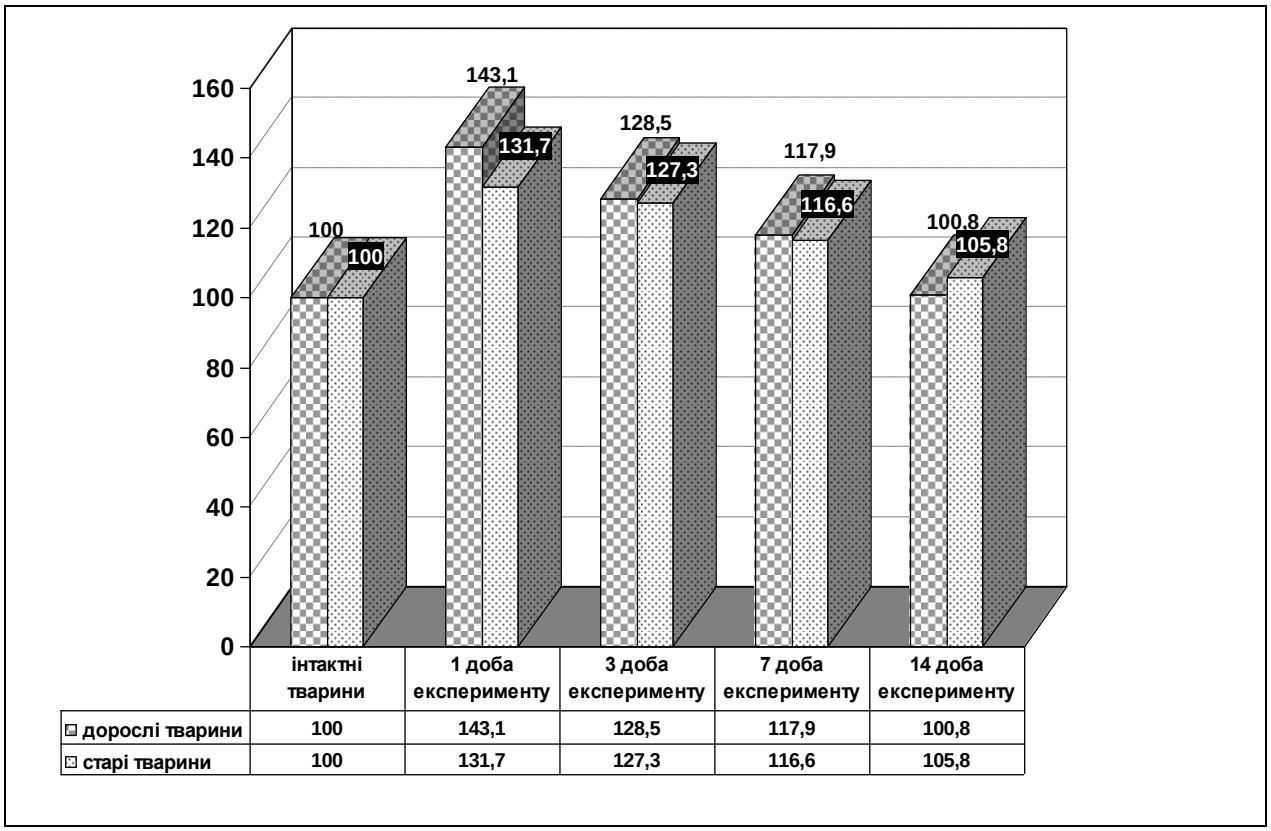


Рис. 3.6. Динаміка вмісту ГПЛ у плазмі крові піддослідних дорослих і старих щурів за дії адреналіну у кардіотоксичній дозі у відсотках до інтактних тварин.

У зв’язку із зростанням ліпопероксидації важливо виявити, як змінюється стан АОС у дорослих і старих тварин у динаміці розвитку адреналінового пошкодження серця. Результати цих дослідів наведені нижче.

3.2. Стан антиоксидантної системи

Із показників АОС ми визначали активність СОД, КТ, вміст ЦП та концентрацію SH-груп.

Зміни активності СОД і КТ у плазмі крові та гомогенатах печінки

дорослих і старих здорових тварин та за розвитку АУМ представлені в таблицях 3.2 і 3.3, рисунках 3.7., 3.8.

Таблиця 3.2

Динаміка активності СОД та КТ у плазмі крові піддослідних груп тварин за дії адреналіну у кардіотоксичній дозі (M±m)

Вікова група	Показ-ник	Інтактні щури (n=7)	Час після введення адреналіну у кардіотоксичній дозі			
			1 доба (n=7)	доби (n=7)	7 діб (n=6)	14 діб (n=6)
Дорослі	СОД, $\times 10^3$ ум. од./л	6,29± 0,14	3,72± 0,16***	4,37± 0,20***#	6,04± 0,08###	6,23± 0,24
Старі	СОД, $\times 10^3$ ум. од./л	5,59± 0,15	3,63± 0,16***	4,43± 0,23**#	4,54± 0,19**	5,37± 0,18##
p		<0,01	>0,05	>0,05	<0,001	<0,05
Дорослі	КТ, мккат/л	0,215± 0,005	0,277± 0,009***	0,254± 0,010**	0,171± 0,004***###	0,195± 0,005*##
Старі	КТ, мккат/л	0,207± 0,004	0,255± 0,011**	0,211± 0,005##	0,165± 0,003***###	0,186± 0,005**##
p		>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05

Порівняльний аналіз наведених вище показників АОС у інтактних щурів обох вікових груп виявив наступне. Активність СОД в печінці старих тварин, порівняно з дорослими, була нижчою на 22,3 % ($p<0,001$), в плазмі крові – на 12,5 % ($p<0,01$). Активність КТ в печінці досліджуваних груп тварин вірогідно не відрізнялася, а в плазмі крові старих піддослідних щурів відмічалася тенденція до її зниження відносно молодшої вікової групи.

Введення тваринам адреналіну в кардіотоксичній дозі зумовлювало суттєве зменшення активності СОД в печінці щурів обох вікових груп вже на 1-у добу експерименту. Проте, активність СОД в печінці старих тварин у цей період була на 13,4 % ($p>0,05$) нижчою від аналогічної величини у дорослих та на 18,0 % порівняно з інтактними тваринами, а станом на 3-ю добу АУМ – на 29,0 % ($p<0,001$), та на 21,6 % відповідно. У плазмі крові у ці ж терміни

активність СОД мала аналогічну спрямованість.

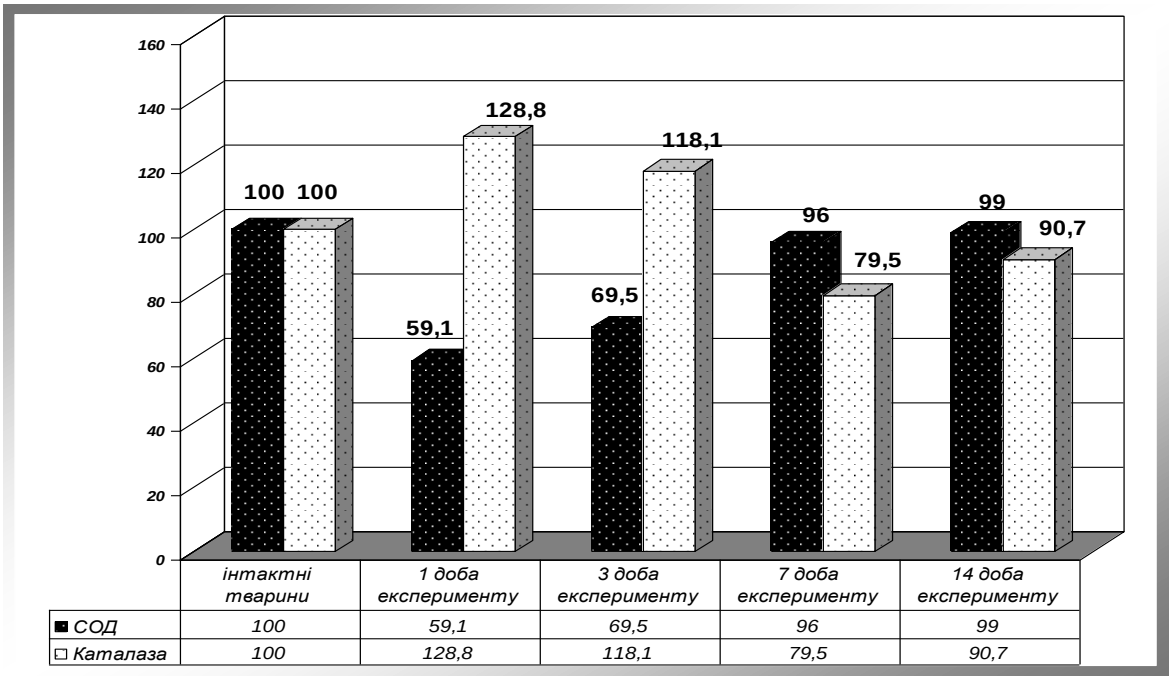


Рис. 3.7. Динаміка змін стану антиоксидної системи у плазмі крові піддослідних дорослих щурів за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі у відсотках до інтактних тварин.

У створених експериментальних умовах (3-я доба) активність КТ в печінці дорослих тварин становила (8,98±0,19) кат/кг, що було нижчим від показника даної інтактної групи в 1,11 ($p<0,001$) раза, а у старих – (8,04±0,36) кат/кг, тобто в 1,23 ($p<0,001$) раза нижче. При цьому достовірність відмінностей за активністю КТ між дорослими і старими щурами зберігалася і становила 11,7 % ($p<0,05$). Водночас у плазмі крові в перші доби експерименту нами встановлено достовірне підвищення активності КТ як у дорослих, так і у старих піддослідних щурів. Так, активність КТ плазми крові дорослих тварин на 1-у добу досліду була вищою за контрольні значення на 28,8 % ($p<0,001$), на 3-ю добу – на 18,0 % ($p<0,01$). Активність цього ферменту у крові старих щурів на 1-у добу АУМ перевищувала значення інтактної групи на 23,2 % ($p<0,01$), а через 3 доби – вірогідно не відрізнялася від контрольних величин.

Таблиця 3.3

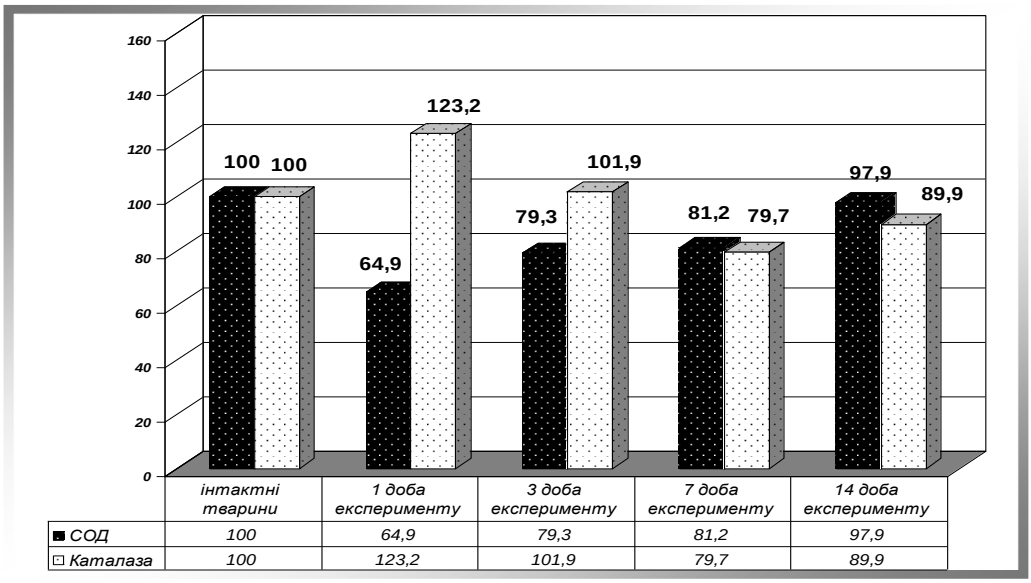
Динаміка активності СОД та КТ в печінці піддослідних груп тварин за дії адреналіну у кардіотоксичній дозі (M±m)

Вікова група	Показник	Інтактні щури (n=7)	Час після введення адреналіну в кардіотоксичній дозі			
			1 доба (n=7)	3 доби (n=7)	7 діб (n=6)	14 діб (n=6)
Дорослі	СОД, $\times 10^4$ ум. од./кг	65,85±0,63	50,07±0,46***	54,49±1,43***#	60,33±3,68	65,11±1,12
Старі	СОД, $\times 10^4$ ум. од./кг	53,85±0,83	44,17±1,35***	42,22±0,91***	47,14±1,21***##	51,89±1,01#
p		<0,01	>0,05	>0,05	<0,001	<0,05
Дорослі	КТ, кат/кг	10,04±0,24**	8,45±0,35**	8,98±0,19**	9,22±0,19*	9,88±0,42
Старі	КТ, кат/кг	10,42±0,25	8,23±0,39***	8,04±0,36***	8,59±0,44**	9,26±0,40*
p		>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05

Через 7 діб після введення адреналіну у кардіотоксичній дозі активність СОД в печінці і плазми крові дорослих піддослідних тварин, порівняно з попереднім терміном, суттєво зросла – на 10,7 % ($p<0,001$) і 38,2 % ($p<0,01$) відповідно, хоча і була нижчою від аналогічної величини інтактної групи і становила 91,62 % і 96,0 %. Водночас у старих тварин, станом на 7-у добу експерименту, активність СОД підвищилась в печінці на 11,6 % ($p<0,01$), в плазмі крові на 2,5 % ($p>0,05$) і становила 87,5 % ($p<0,01$) і 81,2 % ($p<0,01$) від норми. До 14-ї доби АУМ показник СОД у печінці і крові досліджуваних груп тварин наближався до рівня контрольних значень, однак активність СОД у старих щурів, відносно молодшої вікової групи, була нижчою в 1,25 ($p<0,001$) і 1,14 ($p<0,05$) раза відповідно.

Активність КТ у більш пізні терміни спостереження в печінці мала аналогічну тенденцію, що й активність СОД, причому порушення особливо були вираженими в тварин старшої вікової групи. Активність КТ в печінці у

цих тварин станом на 14-добу досліду істотно (на 11,1 %) була нижчою від показника інтактних щурів і на 6,6 % ($p<0,05$) – відносно дорослих. Разом з тим у плазмі крові обох груп експериментальних тварин на 7-у добу АУМ відбувалося різке зниження активності КТ, порівняно з попереднім терміном спостереження і контрольними значеннями. В подальшому (14-а доба) нами встановлено зростання активності КТ у крові щурів, яка становила в дорослих 90,7 % ($p<0,05$), в старих – 89,9 % ($p<0,01$) від норми.



	інтактні тварини	1 доба експерименту	3 доба експерименту	7 доба експерименту	14 доба експерименту
СОД	100	64,9	79,3	81,2	97,9
Каталаза	100	123,2	101,9	79,7	89,9

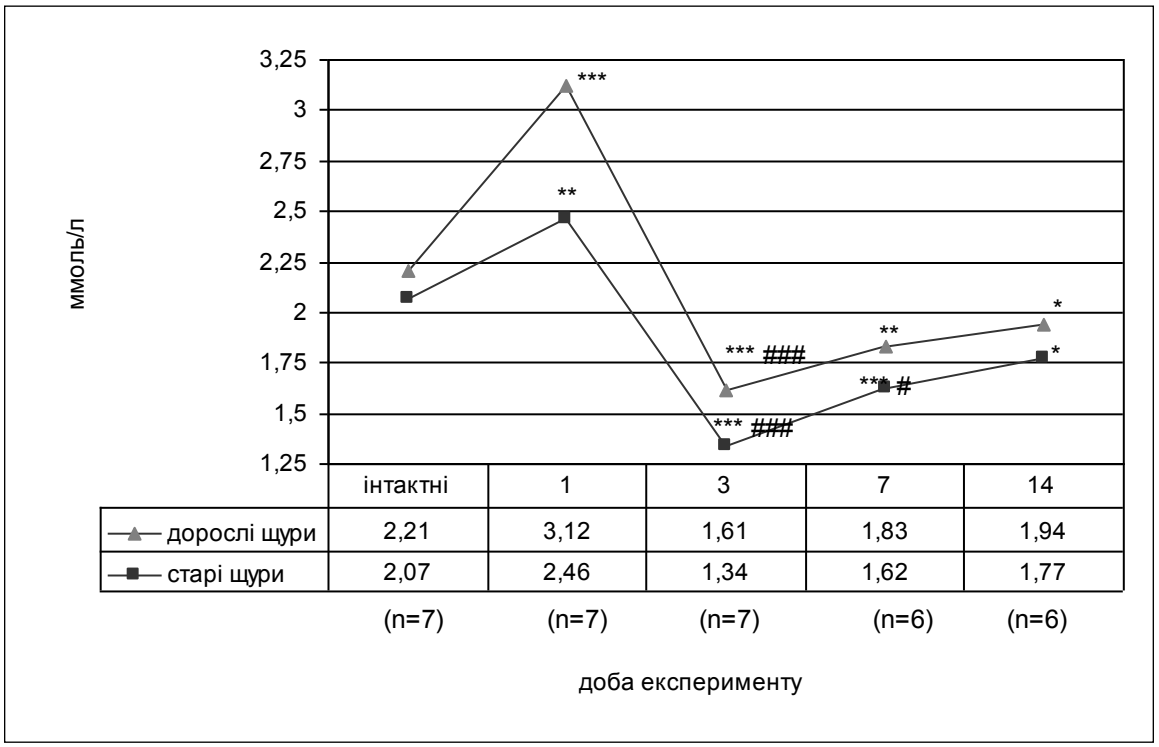
Рис. 3.8. Динаміка змін стану антиоксидної системи у плазмі крові піддослідних старих щурів за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі у відсотках до інтактних тварин.

Активність пероксидаз тісно пов’язана з вмістом відновленого глутатіону.

Зміни вмісту SH-груп у плазмі крові і печінці інтактних та уражених адреналіном дорослих і старих тварин наведені на рис. 3.9., 3.10.

У плазмі крові через 1-у добу після введення адреналіну в кардіотоксичній дозі відбувалося зростання вмісту SH-груп як у дорослих (на 41,2 %, $p<0,001$), так і у старих (на 18,8 %, $p<0,001$) експериментальних тварин. В подальшому спостерігалося достовірне зниження рівня

сульфгідрильних груп нижче від контрольних значень в обох групах щурів. Вміст SH-груп плазми крові (3-я доба) у старих піддослідних щурів становив 64,7 % ($p<0,001$), а у дорослих 72,8 % ($p<0,001$) від норми. Суттєво нижча концентрація тіолових груп у плазмі крові експериментальних тварин відносно рівня інтактних щурів встановлена нами і на 14-у добу АУМ.



	інтактні	1	3	7	14
дорослі щури	2,21	3,12	1,61	1,83	1,94
старі щури	2,07	2,46	1,34	1,62	1,77
	(n=7)	(n=7)	(n=7)	(n=6)	(n=6)

Рис. 3.9. Динаміка вмісту SH-груп у плазмі крові піддослідних груп дорослих і старих щурів за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі.

Рівень SH-груп (рис.3.10.) в печінці контрольних старих щурів був нижчим, порівняно з дорослими, на 14,3 % ($p<0,05$) і становив (2,80±0,08) ммоль/кг, у плазмі крові – на 10,2 % ($p>0,05$) і становив (2,07±0,07) ммоль/л. Ці дані підтверджують наведені вище результати про зниження з віком активності ферментів АОС. В умовах розвитку АУМ вміст сульфгідрильних груп в гомогенатах печінки обох груп щурів був нижчий порівняно з аналогічними показниками інтактних тварин. Через 1-у добу після введення адреналіну в печінці старих тварин вміст SH-груп становив (1,94±0,10) ммоль/кг, що було нижчим показника даної інтактної групи в 1,44 ($p<0,01$) раза. Водночас концентрація тіолових груп в печінці дорослих тварин у цей

же термін становила (2,30±0,12) ммоль/кг і була нижчою від показника інтактної групи в 1,42 ($p<0,05$) раза. На 3-ю, 7-му і 14-ту добу АУМ рівень SH-груп в печінці піддослідних щурів був нижчий показника інтактних тварин відповідних вікових груп, а у експериментальних тварин старшої вікової групи, порівняно з молодшою, був суттєво нижчим, хоча відзначалася стійка тенденція до зростання вмісту толових груп у печінці дорослих і старих тварин на 3-ю, 7-му і 14-ту добу експерименту.

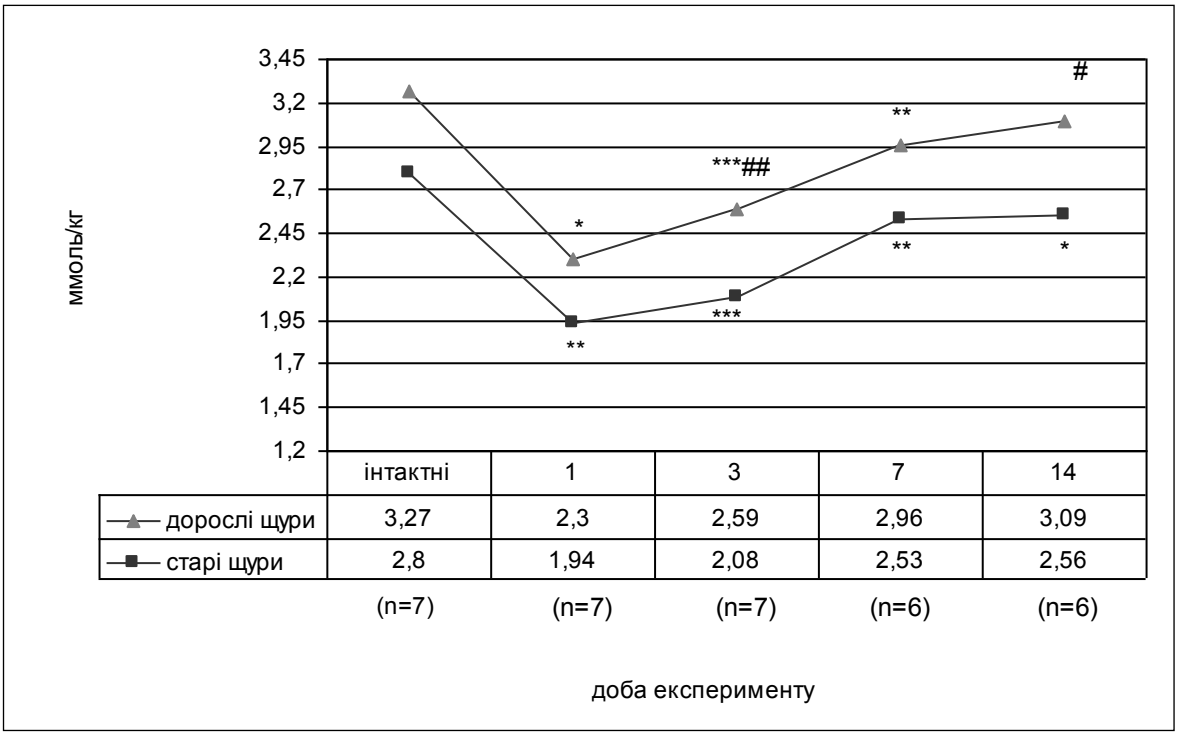


Рис. 3.10. Динаміка вмісту SH-груп у печінці піддослідних груп дорослих і старих щурів за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі (M±m).

Динаміка вмісту SH-груп в печінці дорослих і старих піддослідних тварин у віддалені терміни адреналінового пошкодження серця мала тенденцію, аналогічну змінам у плазмі крові. Станом на 14-у добу АУМ рівень тіолових груп в печінці старих щурів (2,56±0,05) ммоль/кг, порівняно з молодшою віковою групою (3,09±0,17) ммоль/кг, був нижчим на 17,2 % ($p<0,01$).

Цікаві результати ми одержали при дослідженні у інтактних тварин та з АУМ основного антиоксиданта плазми крові – ЦП, який відіграє важливу роль у знешкодженні супероксиданіонрадикалів. Так, вміст ЦП в плазмі

крові здорових дорослих щурів істотно не відрізнявся від такого у старих.

За розвитку АУМ встановлено суттєве зростання концентрації ЦП в плазмі дослідних тварин, причому більше у дорослих щурів і в перші доби експерименту (табл. 3.4, рис. 3.11.).

Таблиця 3.4

Динаміка вмісту ЦП в плазмі крові дорослих і старих щурів за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі (M±m)

Дослідний патеріал/показник	Вікова група	Інтактні щури (n=7)	Час після введення адреналіну в кардіотоксичній дозі			
			1 доба (n=7)	3 доби (n=7)	7 діб (n=6)	14 діб (n=6)
Плазма крові, мг/л	Дорослі	229,3± 7,0	335,4± 13,4***	317,5± 13,2***	272,2± 7,4**#	247,5± 11,8
	Старі	214,9± 9,8	272,0± 12,5**	264,5± 12,5**	254,8± 9,1*	240,8± 9,5
p		>0,05	<0,01	<0,05	>0,05	<0,01

Через 1-у добу від введення адреналіну у кардіотоксичній дозі рівень ЦП в плазмі крові дорослих тварин становив (335,5±13,4) мг/л, що перевищувало показники даної інтактної групи в 1,46 ($p<0,001$) раза, а в старих – (272,0±12,5) мг/л – в 1,26 ($p<0,01$) раза.

Ця тенденція спостерігалася і на 3-ю добу експерименту, і вміст вказаного мідьвмісного ферменту в зазначений період у старих піддослідних щурів був на 20,0 % ($p<0,05$) меншим, порівняно з дорослими тваринами. У наступні терміни розвитку АУМ концентрація ЦП знижувалась в обох групах тварин, але рівня інтактних не досягла.

Таким чином, розвиток АУМ спричиняє суттєві зрушення в АОС тварин: змінюється активність ферментативної та неферментативної ланок АОС (знижується активність СОД, КТ, рівень SH-груп в печінці та підвищується вміст ЦП з фазними змінами активності КТ і вмісту SH-груп в

крові). Вплив адреналіну у кардіотоксичній дозі є більш вираженим в перші доби експерименту і більше у старих тварин, що підтверджувалося неповною нормалізацією показників АОС в печінці до кінця досліду.

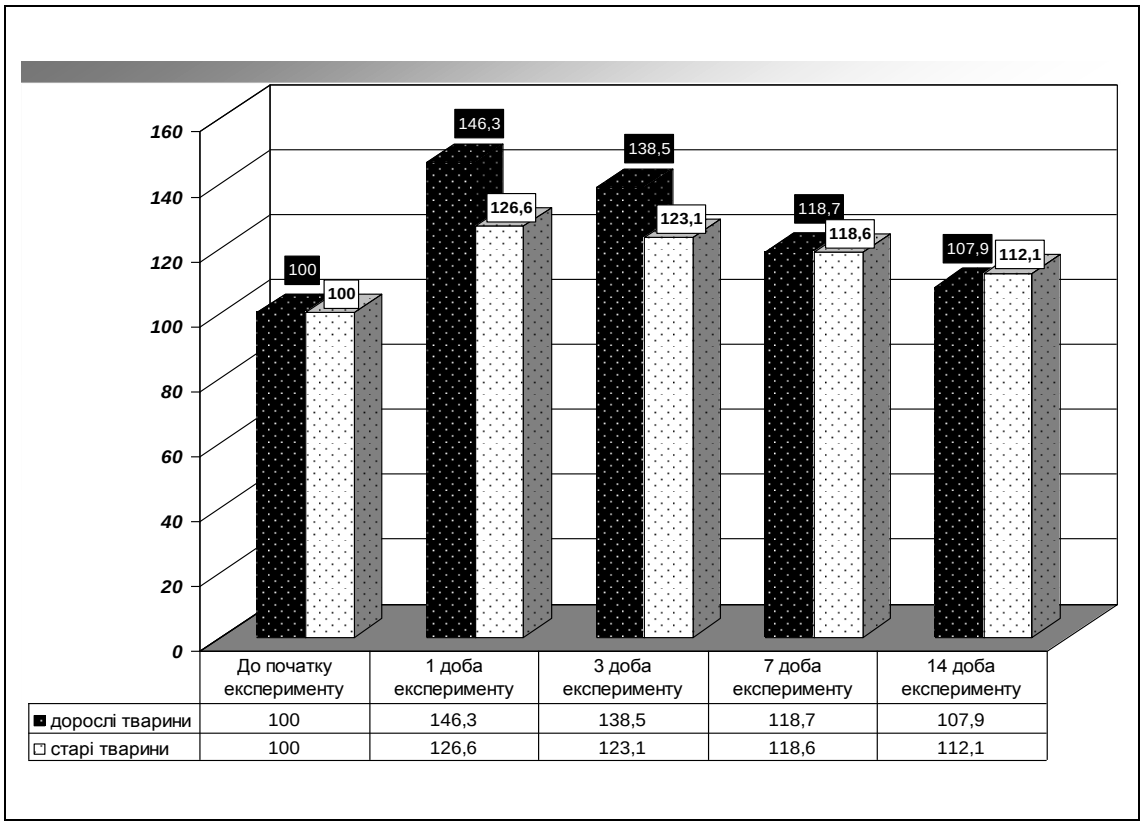


Рис. 3.11. Динаміка показників вмісту ЦП у крові піддослідних дорослих і старих щурів за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі у відсотках до інтактних тварин.

Нагромадження продуктів ПОЛ, яким притаманні мембранотоксичні властивості, може зумовлювати ушкодження плазматичних і мітохондріальних мембран гепатоцитів, що в свою чергу відбивається на стані окисно-відновних процесів.

В зв’язку з цим важливо було з’ясувати, як змінюється активність трансаміназ у сироватці крові дорослих і старих тварин за розвитку адренергічного пошкодження. Це й стало метою наступних етапів нашої роботи.

3.3.Активність амінотрансфераз

На порушення структури і функції клітинних мембран за умов розвитку АУМ залежно від віку тварин вказують результати досліджень активності цитозольних ферментів (АсАТ і АлАТ) у сироватці крові.

Динаміка активності АсАТ у здорових щурів та за дії адреналіну у кардіотоксичній дозі представлена у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Активність АсАТ у сироватці крові піддослідних груп тварин у різні терміни дії адреналіну у кардіотоксичній дозі (M±m)

Вікова група	Показник	Інтактні щури (n=7)	Час після введення адреналіну у кардіотоксичній дозі			
			1 доба (n=7)	3 доби (n=7)	7 діб (n=6)	14 діб (n=6)
Дорослі	АсАТ, мккат/л	0,140± 0,005	0,269± 0,009***	0,194± 0,005***###	0,164± 0,005**##	0,140± 0,009#
Старі	АсАТ, мккат/л	0,143± 0,004	0,367± 0,013***	0,254± 0,010***###	0,170± 0,006**###	0,163± 0,007*
p		>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05

Активність АсАТ у сироватці крові інтактних дорослих і старих тварин вірогідно не відрізнялася.

За дії адреналіну у кардіотоксичній дозі активність ферменту в сироватці крові зростала в перші доби експерименту і більше у тварин старшої вікової групи. Так, активність АсАТ сироватки крові у дорослих тварин на 1-у добу АУМ зросла і становила 192,1 % ($p<0,001$), на 3-ю добу – 138,6 % ($p<0,001$) від норми. Водночас у старих щурів, активність вказаного цитозольного ферменту становила 256,6 % ($p<0,001$) і 177,6 % ($p<0,001$) від норми відповідно. При цьому відмінності між дорослими і старими тваринами в зазначені періоди досліду були істотними, і рівень АсАТ (3-я

доба) у старих щурів у 1,31 (p<0,001) раза переважав аналогічну величину у дорослих. У наступні терміни дослідження активність АсАТ у сироватці крові щурів знижувалася, досягаючи до 14-ї доби АУМ рівня інтактних у дорослих і перевищуючи контрольні значення у старих експериментальних тварин (на 14,0 %, p<0,05). Виразних змін в процесі адреналінового пошкодження серця зазнав ще один фермент цитолізу – АлАТ.

Як видно з таблиці 3.6, активність АлАТ сироватки крові у здорових дорослих тварин була на 16,5 % (p<0,05) вищою, ніж у старих.

Таблиця 3.6

Активність АлАТ у сироватці крові піддослідних груп тварин у різні терміни дії адреналіну у кардіотоксичній дозі (M±m)

Дослідний матеріал/показник	Вікова група	Інтактні щури (n=7)	Час після введення адреналіну у кардіотоксичній дозі			
			1 доба (n=7)	3 доби (n=7)	7 діб (n=6)	14 діб (n=6)
Сироватка крові, мккат/л	Дорослі	0,103± 0,005	0,136± 0,009**	0,128± 0,002***	0,105± 0,005##	0,100± 0,006
	Старі	0,086± 0,004	0,134± 0,008***	0,133± 0,008***	0,108± 0,005**#	0,096± 0,005
p		<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

При вивченні динаміки активності цього ферменту сироватки крові в уражених адреналіном тварин встановлена аналогічна АсАТ спрямованість змін протягом досліду. Так, у створених експериментальних умовах (3-я доба), рівень АлАТ у сироватці крові дорослих щурів становив (0,128±0,002) мккат/л, а у старих – (0,133±0,007) мккат/л, що перевищувало показники інтактних груп у 1,24 (p<0,001) і 1,55 (p<0,001) раза відповідно.

До 14-ї доби АУМ відбулася нормалізація активності АлАТ сироватки крові у тварин молодшої вікової групи. Разом з тим у старих

експериментальних тварин активність ферменту була вищою відносно контрольних щурів на 11,6 % ($p<0,05$).

Варто відзначити, що активність цитолітичних процесів у сироватці піддослідних груп тварин протягом досліду у переважній більшості була виражена за рахунок фракції АсАТ (рис. 3.12. та 3.13.).

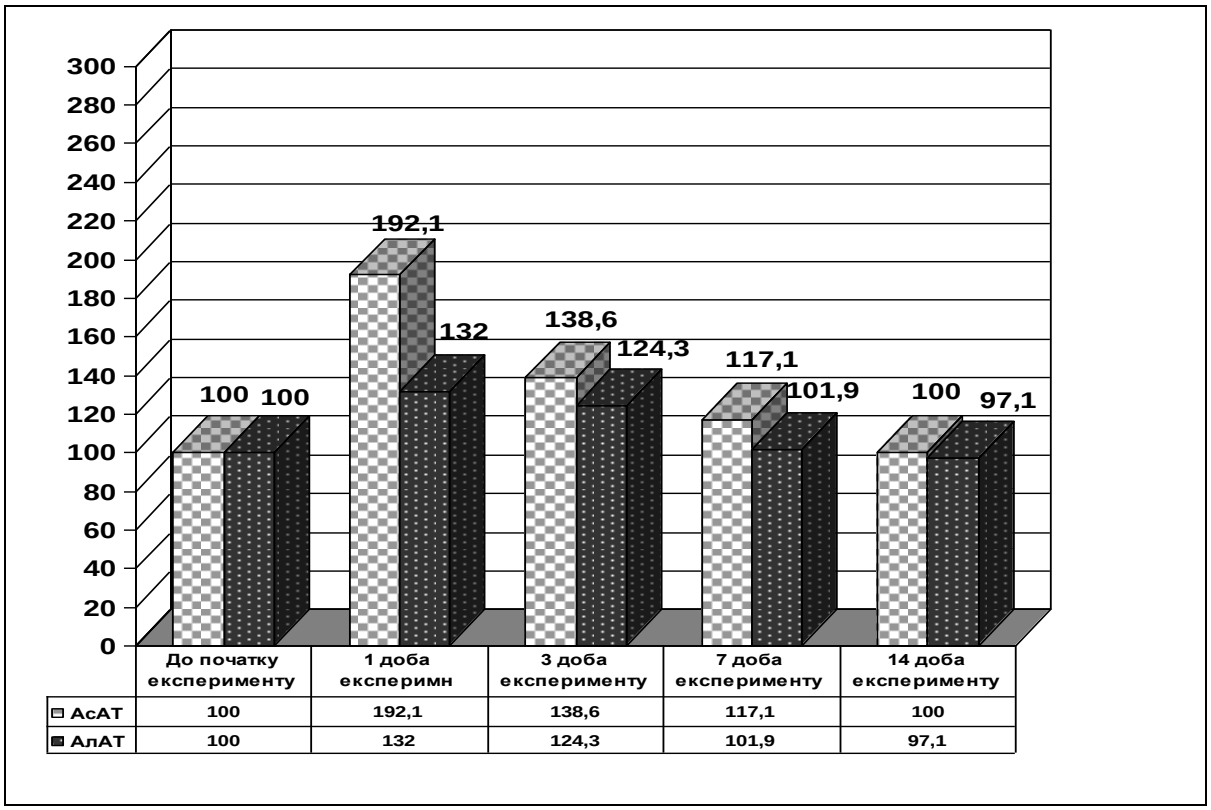


Рис. 3.12. Зміна активності АсАТ і АлАТ у сироватці крові (у відсотках до інтактних тварин) піддослідної групи дорослих щурів у різні періоди розвитку АУМ.

Таким чином, введення тваринам адреналіну у кардіотоксичній дозі призводить до суттєвого зростання активності маркерних ферментів цитолізу – амінотрансфераз сироватки крові, причому більше у старих тварин і в перші доби експерименту.

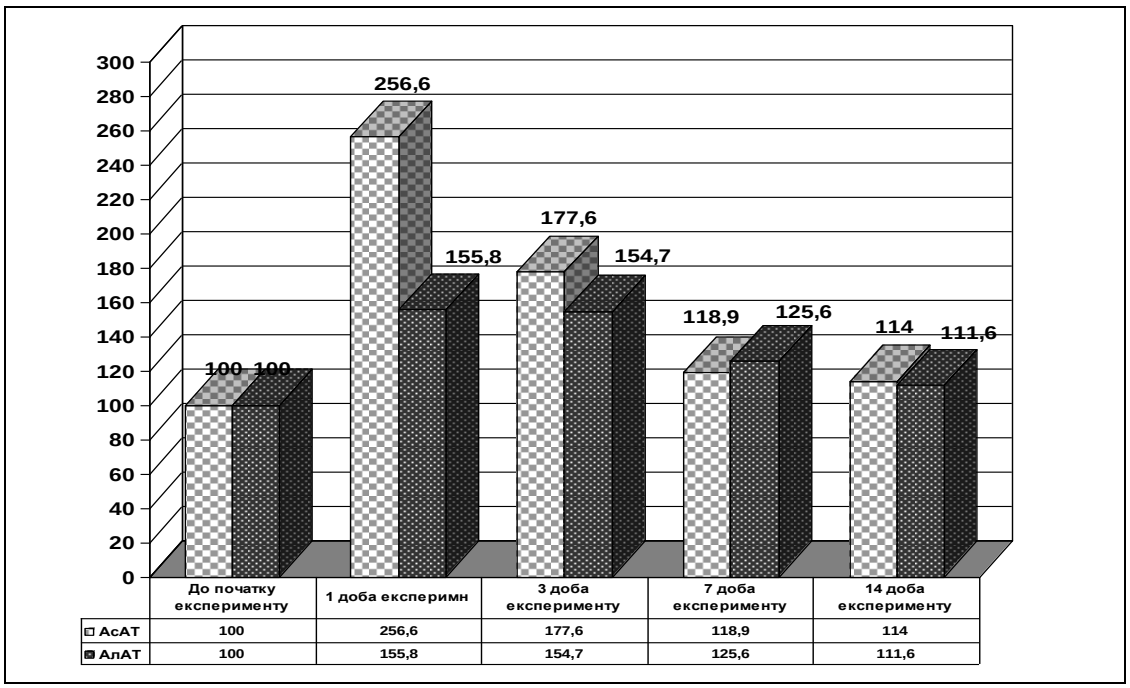


Рис. 3.13. Зміна активності АсАТ і АлАТ у сироватці крові (у відсотках до інтактних тварин) піддослідної групи старих щурів у різні періоди розвитку АУМ.

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

– за адреналінового ушкодження міокарда відбувається активація вільнорадикального окиснення ліпідів в печінці та крові експериментальних тварин, що виявляється у зростанні вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-активних продуктів, гідропероксидів ліпідів) та зміні активності ферментативної та неферментативної ланок антиоксидної системи (знижується активність супероксиддисмутази, каталази, рівень SH-груп в печінці та підвищується вміст церулоплазміну з фазними змінами активності каталази і рівня SH-груп в крові). Прояви дії адреналіну у кардіотоксичній дозі більш виражені у перші доби експерименту і більше у старих тварин;

– за дії адреналіну у кардіотоксичній дозі значно зростає активність маркерних ферментів цитолізу (аспартатамінотрансфераза,

аланінамінотрансфераза) у сироватці крові дорослих і старих щурів. Найбільших змін вони зазнають в тварин старшої вікової групи в перші доби експерименту;

– вищий ступінь метаболічних змін гепатоцитів після введення адреналіну у кардіотоксичній дозі у старих тварин, порівняно з дорослими, свідчить про значну роль вікової реактивності організму у розвитку патологічного процесу.

Власне, виявленні особливості порушень про-, антиоксидних процесів та функціонального стану мембран гепатоцитів в старості знижують функціональні та адаптивні можливості організму за умов сильного адренергічного впливу.

Основні наукові положення розділу викладені у наукових працях [183,184].

Відомо, що зміни метаболізму, як основи пошкодження гепатоцитів, впливають і на функціональну активність компонентів імунної системи, експериментальні дослідження якої наведені в наступному розділі дисертації.

РОЗДІЛ 4
СТАН ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ, ФАГОЦИТОЗУ ТА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ТВАРИН РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ЗА АДРЕНАЛІНОВОГО УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

Печінка відіграє важливу роль в підтриманні як імунологічної так і неспецифічної реактивності організму. Разом з тим проблематика патогенезу імунних порушень за розвитку дистрофічно-некротичних уражень потребує подальшого вивчення. Актуальним є дослідження цього питання у віковому аспекті, оскільки відомо, що реактивність організму значною мірою залежить від стану імунної системи. Важливо й те, що імунній системі відводиться важлива роль у підтриманні гомеостазу за дії надзвичайних подразнень.

Характер змін гуморальної та фагоцитарної ланок імунологічної реактивності за розвитку адренергічного та некротичного пошкодження серця, їх динаміка, особливо у віковому аспекті, на сьогодні вивчені недостатньо. Істотний вплив на стан імунного гомеостазу за цих умов справляє розвиток синдрому ендогенної інтоксикації. Зважаючи на це, становило інтерес дослідити особливості змін показників гуморального імунітету, фагоцитозу та ендогенної інтоксикації у дорослих і старих тварин в різні періоди дії адреналіну в кардіотоксичній дозі.

4.1. Показники гуморального імунітету

Характер впливу адреналіну в кардіотоксичній дозі на гуморальну ланку імунної системи оцінювали за вмістом у сироватці крові імуноглобулінів основних класів – Ig A, Ig M, Ig G, концентрацією ЦІК та активністю комплементу.

Порівняльний аналіз концентрації сироваткових імуноглобулінів класів A, M, G інтактних тварин обох вікових груп показав, що в старих щурів, на відміну від дорослих, рівень Ig A був вищим на 21,9 % ($p<0,05$), Ig G – на

17,0 % (p<0,01). Поряд із цим рівень Ig M в сироватці крові згаданих вище груп тварин суттєво не відрізнявся (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

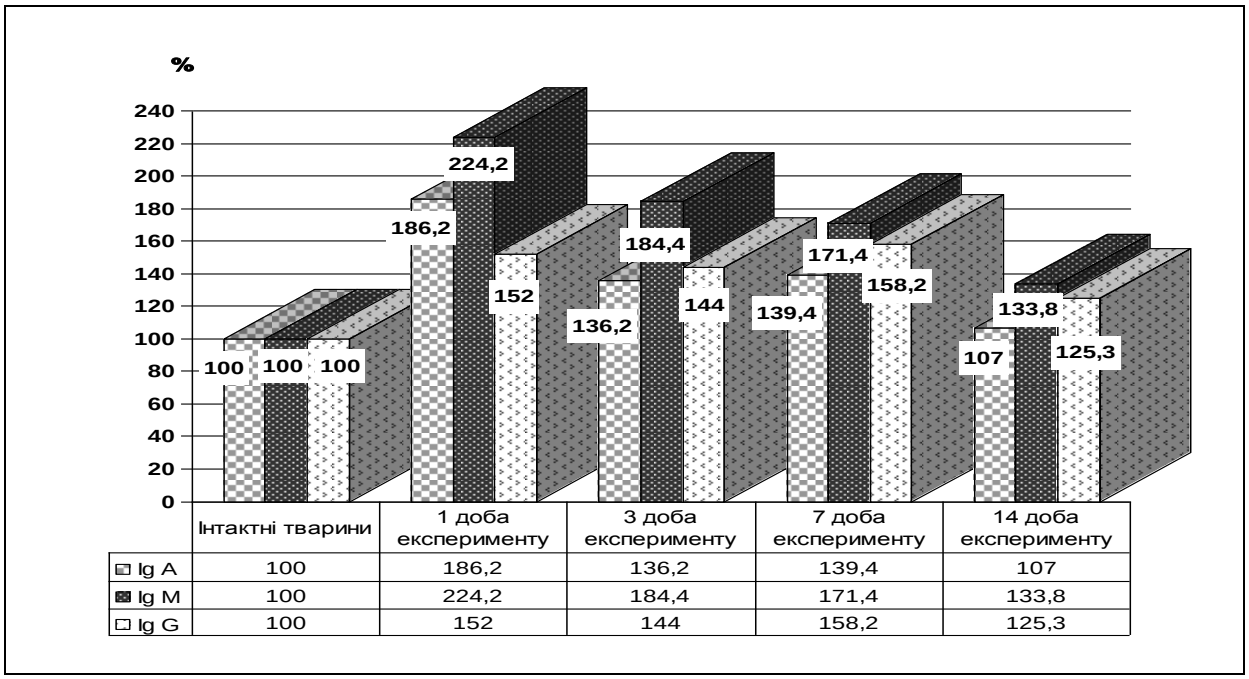
Динаміка вмісту імуноглобулінів основних класів у сироватці крові піддослідних груп тварин за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі (M±m)

Вікова група	Показ-ник	Інта-ктні щури (n=10)	Час після введення адреналіну в кардіотоксичній дозі			
			1 доба (n=10)	3 доби (n=10)	7 діб (n=10)	14 діб (n=10)
Дорослі	Ig A, г/л	0,470± 0,029	0,875± 0,042***	0,640± 0,036**###	0,655± 0,034***	0,503± 0,031##
Старі	Ig A, г/л	0,573± 0,033	0,765± 0,047**	0,735± 0,043**	0,790± 0,048**	0,680± 0,041
p		<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01
Дорослі	Ig M, г/л	0,385± 0,025	0,863± 0,050***	0,710± 0,033***	0,660± 0,042***	0,515± 0,033**
Старі	Ig M, г/л	0,403± 0,015	0,523± 0,035**	0,708± 0,044***##	0,725± 0,038***	0,625± 0,030***
p		>0,05	<0,001	>0,05	>0,05	<0,05
Дорослі	Ig G, г/л	3,173± 0,092	4,822± 0,257***	4,570± 0,134***	5,019± 0,290***	3,975± 0,135***##
Старі	Ig G, г/л	3,711± 0,131	5,157± 0,322***	5,234± 0,292***	5,305± 0,306***	5,033± 0,161***
p		<0,01	>0,05	<0,05	>0,05	<0,001

Розвиток АУМ спричиняв суттєві зміни вмісту імуноглобулінів сироватки крові щурів уже на 1-у добу досліду, причому найбільш істотні з них стосувалися тварин старшої вікової групи (рис. 4.1., 4.2.). Так, у створених експериментальних умовах (1-а доба), концентрація Ig A в сироватці крові дорослих тварин становила (0,875±0,042) г/л, Ig M – (0,863±0,050) г/л, Ig G – (4,822±0,257) г/л, що перевищувало показники даної інтактної групи відповідно в 1,86 (p<0,001), 2,24 (p<0,001) та 1,52 (p<0,001) раза. Водночас рівень сироваткового Ig A у старих щурів становив

(0,765±0,047) г/л, Ig M – (0,523±0,035) г/л, Ig G – (5,157±0,322) г/л, що перевищувало показники інтактної групи відповідно в 1,34 (p<0,01), 1,30 (p<0,01) та 1,39 (p<0,001) раза.

Через 3 доби після введення адреналіну в кардіотоксичній дозі у дорослих піддослідних щурів нами встановлено зниження вмісту імуноглобулінів у сироватці крові порівняно з попереднім терміном, причому істотних змін зазнав лише Ig A, рівень якого знизився на 26,8 % (p<0,001). Порівняно з вихідними даними, станом на 3-ю добу АУМ, концентрація Ig A становила 136,2 % (p<0,01), Ig M – 184,4 % (p<0,001), а Ig G – 144,0 % (p<0,001).



	Інтактні тварини	1 доба експерименту	3 доба експерименту	7 доба експерименту	14 доба експерименту
Ig A	100	186,2	136,2	139,4	107
Ig M	100	224,2	184,4	171,4	133,8
Ig G	100	152	144	158,2	125,3

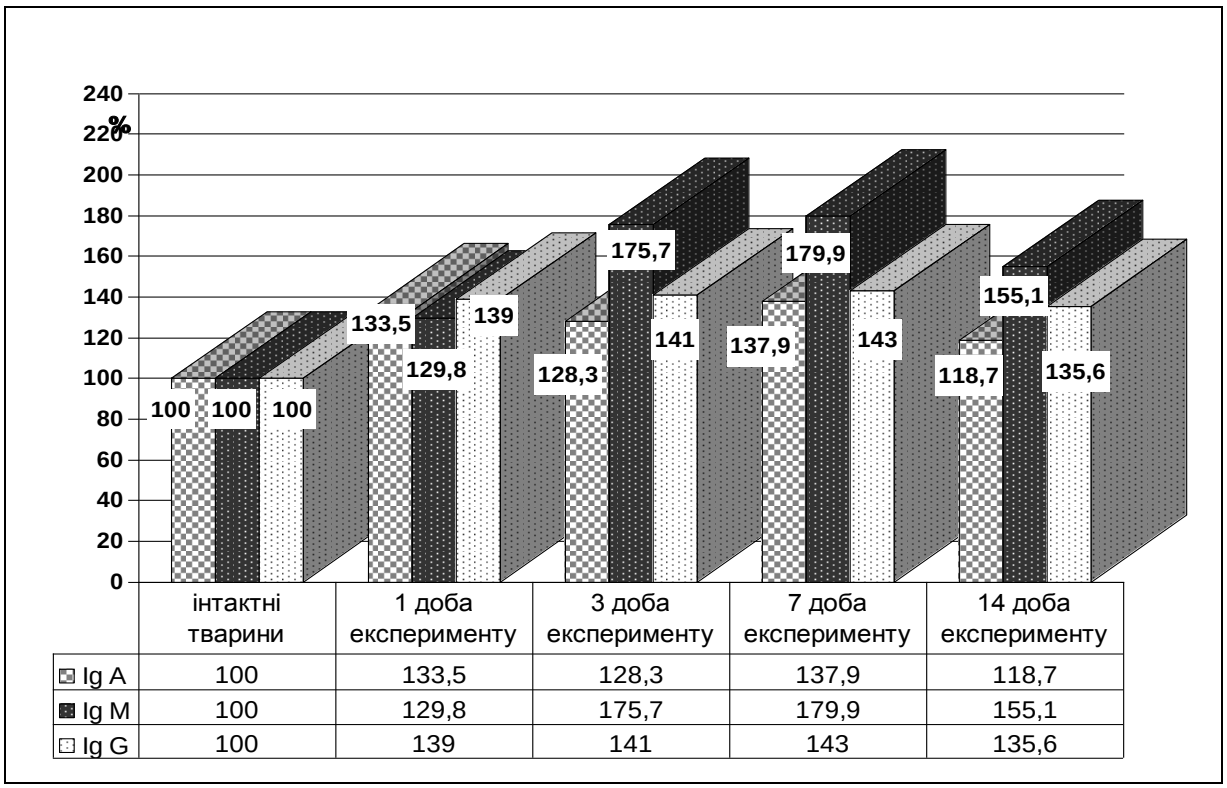
Рис. 4.1. Динаміка зміни показників імуноглобулінів у дорослих тварин у різні періоди дії кардіотоксичної дози адреналіну у відсотках до інтактних тварин.

Дещо відмінною була динаміка вмісту імуноглобулінів у вказаний період експерименту у щурів старшої вікової групи. Рівень Ig M, порівняно з попереднім терміном, зріс на 35,4 % (p<0,01), а концентрація Ig A, Ig G достовірно від значень 1-ї доби АУМ не відрізнялася. Станом на 3-ю добу досліду у старих тварин вміст Ig A становив 128,3 % (p<0,01), Ig M – 175,7 % (p<0,001), а Ig G – 141,0 % (p<0,001) від норми. Слід вказати, що рівень Ig G в сироватці крові старих щурів у зазначений термін відносно

дорослих був вищим на 12,7 % (p<0,05).

Високий вміст сироваткових імуноглобулінів у щурів обох груп встановлено і через тиждень від введення адреналіну. Концентрація останніх істотно перевищувала показники відповідних інтактних груп. При цьому вміст Ig A у старих тварин, порівняно з дорослими щурами, був вищим на 17,1 % (p<0,05). Значення інших двох класів імуноглобулінів у старих піддослідних тварин відносно дорослих мали тенденцію до підвищення.

До 14-ї доби АУМ відбувалося зниження концентрації сироваткових імуноглобулінів у дорослих і старих експериментальних тварин, проте вірогідних змін зазнали лише показники Ig A, Ig G у щурів молодшої вікової групи. Станом на 14-у добу вміст Ig A в сироватці крові дорослих щурів перевищував аналогічну контрольну величину на 7,0 % (p>0,05), Ig M – на 33,8 % (p<0,01), Ig G – на 25,3 % (p<0,001), а у старих – на 18,7 % (p>0,05), 55,1 % (p<0,001), 35,6 % (p<0,001) відповідно. В зазначений період відмінності між дорослими і старими тваринами зберігалися. Так, рівень Ig A у старих щурів відносно дорослих був вищим у 1,35 (p<0,01), Ig M – у 1,21 (p<0,05), а Ig G – у 1,27 (p<0,001) раза.



	інтактні тварини	1 доба експерименту	3 доба експерименту	7 доба експерименту	14 доба експерименту
Ig A	100	133,5	128,3	137,9	118,7
Ig M	100	129,8	175,7	179,9	155,1
Ig G	100	139	141	143	135,6

Рис. 4.2. Динаміка зміни показників імуноглобулінів у старих тварин у різні періоди дії кардіотоксичної дози адреналіну у відсотках до інтактних тварин.

Рівень ЦІК великою мірою залежить від рівня самих імуноглобулінів. Як видно з табл. 4.2, вміст ЦІК у сироватці крові старих інтактних тварин, порівняно з дорослими, був вищим у 1,62 ($p<0,001$) раза.

Таблиця 4.2

Динаміка вмісту ЦІК у сироватці крові піддослідних груп тварин за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі (M±m)

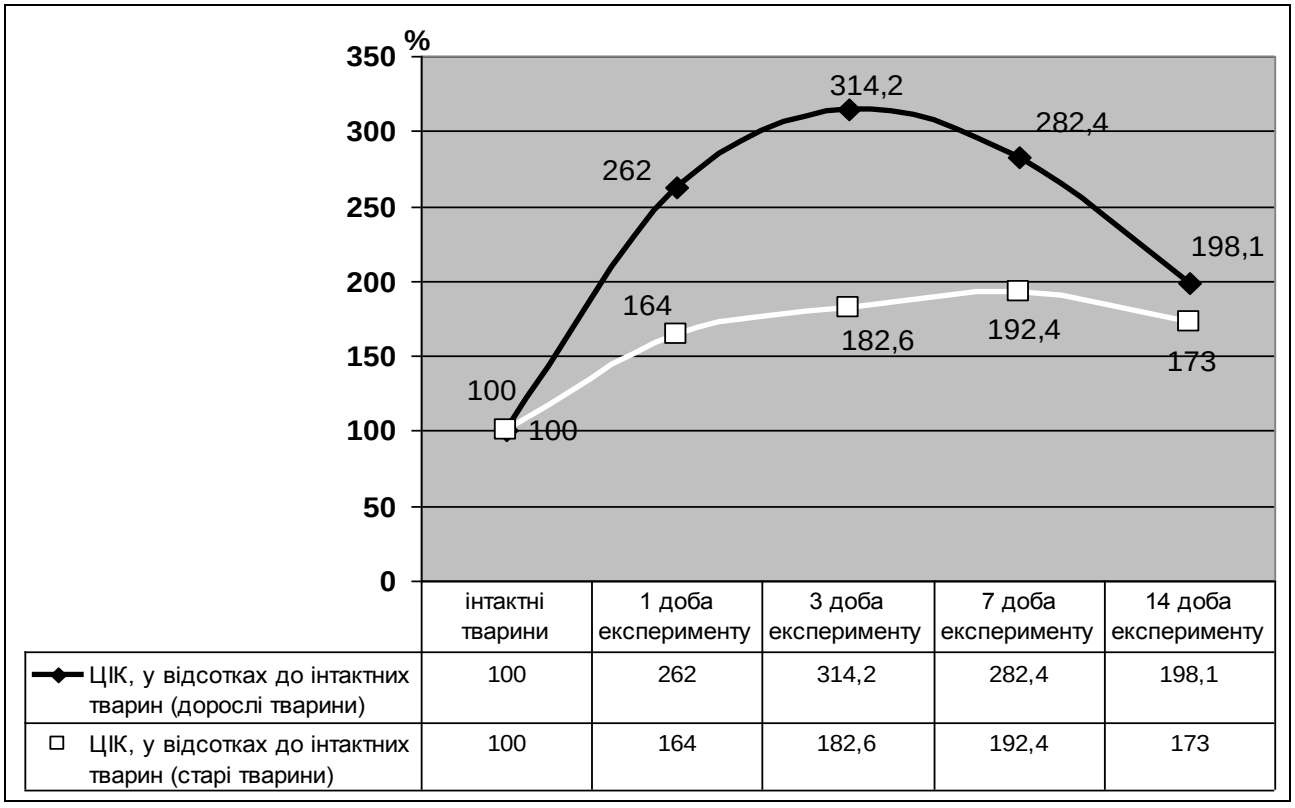
Вікова група	Показник	Інтактні щури (n=10)	Час після введення адреналіну в кардіотоксичній дозі			
			1 доба (n=10)	3 доби (n=10)	7 діб (n=10)	14 діб (n=10)
Дорослі	ЦІК, ум. од	37,40± 1,80	98,80± 5,27***	117,50± 5,70***#	105,60± 6,08***	74,10± 4,48***###
Старі	ЦІК, ум. од	60,80± 3,61	99,70± 6,18***	111,00± 7,08***	117,80± 6,51***	105,20± 6,08***
p		<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001

В умовах розвитку АУМ (1-а доба) рівень ЦІК в сироватці крові дорослих щурів зростав від (37,40±1,80) ум. од. до (98,80±5,27) ум. од. (на 164,2 %, $p<0,001$), а у старих тварин – від (60,80±3,61) ум. од. до (99,70±6,18) ум.од. (на 64,0 %, $p<0,001$). Через 3 доби після введення адреналіну концентрація ЦІК сироватки крові у досліджуваних групах тварин наростала і становила в дорослих щурів 314,2 % ($p<0,001$), а у старих – 182,6 % ($p<0,001$) від норми.

Аналізуючи динаміку ЦІК в більш пізні терміни спостереження (7-14-а доба експерименту), варто відзначити достовірно вищі значення цього показника, порівняно з контрольними даними, в обох групах тварин. Так, станом на 14-у добу АУМ, вміст ЦІК в сироватці крові дорослих щурів становив (74,10±4,48) ум. од., перевищуючи аналогічний показник інтактної групи на 98,1 % ($p<0,001$), у старих – (105,20±6,08) ум. од. – на 73,0 %. Проте, рівень останніх у вказаний період експерименту, у тварин старшої вікової

групи, порівняно з дорослою, був вищим на 42,0 % ($p<0,001$). Слід вказати, що концентрація ЦІК у дорослих щурів з 7-ї до 14-ї доби досліду знизилася на 29,8 % ($p<0,001$). Водночас у старих експериментальних тварин у ці ж терміни встановлено лише тенденцію до зниження ЦІК.

Менш значне зростання вмісту ЦІК у старих тварин ми спостерігали у всі періоди дії адреналіну в кардіотоксичній дозі. Порівняльний аналіз динаміки показників ЦІК дорослих і старих тварин у різні періоди дії кардіотоксичної дози адреналіну наведений на рис. 4.3.



	інтактні тварини	1 доба експерименту	3 доба експерименту	7 доба експерименту	14 доба експерименту
ЦІК, у відсотках до інтактних тварин (дорослі тварини)	100	262	314,2	282,4	198,1
ЦІК, у відсотках до інтактних тварин (старі тварини)	100	164	182,6	192,4	173

Рис. 4.3. Динаміка вмісту ЦІК (у відсотках) у щурів різного віку з АУМ.

Під час проведення порівняльного аналізу комплементарної активності сироватки крові обох груп тварин за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі було виявлено достовірне її зростання вже на 1-у добу експерименту та практично стійке підвищення впродовж усього періоду спостереження, причому більшою мірою у дорослих тварин (рис. 4.4., табл. 4.3).

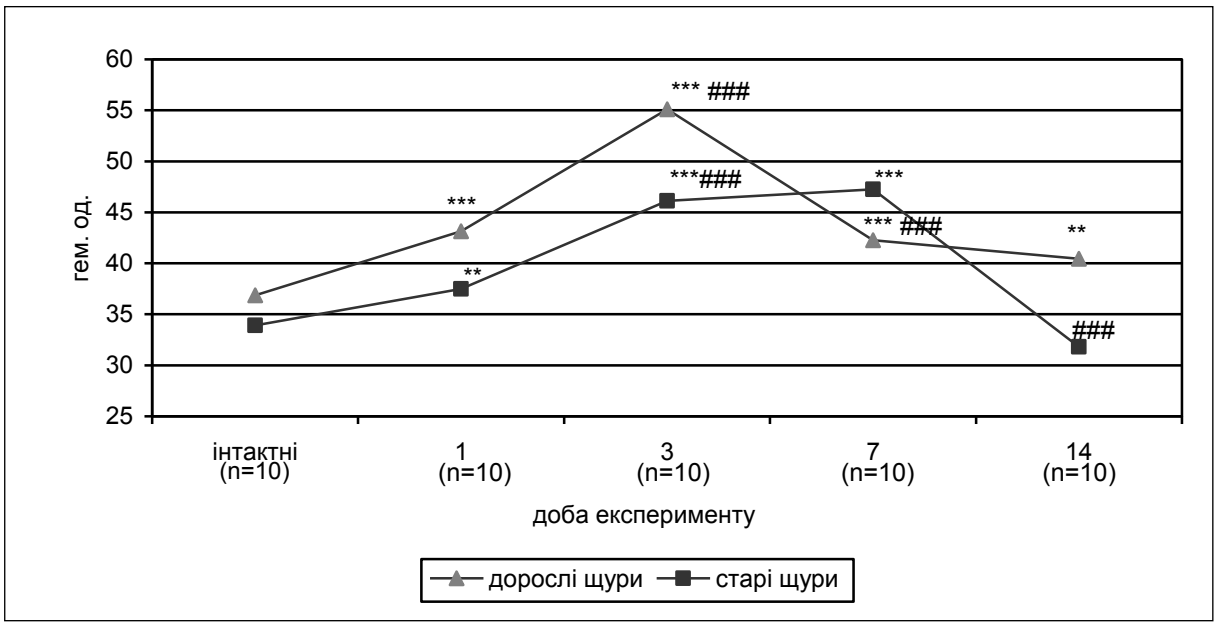


Рис. 4.4. Активність комплементу сироватки крові піддослідних груп щурів у різні терміни дії адреналіну в кардіотоксичній дозі (M±m).

Як видно з рисунка, активність комплементу в здорових тварин з віком знижується. Так, рівень його в сироватці крові дорослих щурів становив (36,85±0,85) гем. од., перевищуючи аналогічний показник у старих тварин на 8,0 % ($p<0,05$).

В умовах розвитку АУМ (1-а доба) комплементарна активність сироватки крові дорослих щурів відносно контролю була підвищеною на 17,1 % ($p<0,001$), у старих – на 10,6 % ($p<0,001$).

Через 3 доби після введення адреналіну (період максимальної активності комплементу) в сироватці крові дорослих тварин активність досліджуваного показника становила (55,09±1,47) гем. од., що у 1,49 ($p<0,001$) раза було вищим за показник даної інтактної групи, а у старих щурів – (46,11±1,48) гем. од. – у 1,36 раза ($p<0,001$) відповідно. При порівнянні комплементарної активності сироватки крові між досліджуваними групами тварин встановлено, що в зазначений термін даний показник у дорослих піддослідних щурів відносно старих був на 19,5 % ($p<0,001$) вищим.

Активність комплементу дорослих тварин на 7-у добу АУМ, порівняно з 3-ю добою, знизилась на 23,3 % ($p<0,001$) і до кінця експерименту суттєво,

на 9,7 % ($p<0,01$) перевищувала контрольну величину. Разом з тим у старих дослідних щурів комплементарна активність сироватки крові (7-а доба) вірогідно не відрізнялася від значень попереднього терміну спостереження, однак у наступний період відбувалося різке зниження вказаного імунологічного параметра до вихідного рівня (на 32,5 %, $p<0,001$). Відтак активність комплементу сироватки крові станом на 14-у добу АУМ у дорослих щурів була в 1,27 ($p<0,001$) раза вищою, ніж у тварин старшої вікової групи.

Таким чином, за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі відбуваються суттєві зміни в гуморальній ланці імунітету – диспропорційно зростає вміст основних класів імуноглобулінів, рівень ЦІК, активність комплементу. Ці порушення більш виражені у старих тварин. Стійке підвищення рівня ЦІК, високі значення імуноглобулінів у сироватці крові старих щурів вказують на значно тривалішу реституцію їх імунологічних параметрів до 14-ї доби АУМ.

Істотну і особливу роль в імуннореактивності організму відіграє фагоцитарна система. З огляду на це, важливо вияснити як змінюється її активність за розвитку адренергічного пошкодження. Результати цих досліджень наведені нижче.

4.2. Стан фагоцитозу

Стан фагоцитарної системи оцінювали за відсотком фагоцитуючих лейкоцитів (% ФЛ) та фагоцитарним числом (ФЧ).

Результати досліджень представлені в табл. 4.3.

Показники ФАЛ цільної крові дорослих і старих інтактних щурів відрізнялись. Так, в останніх, порівняно з дорослими тваринами, виявлено достовірно нижчі значення ФЧ (на 7,5 %, $p<0,01$), а % ФЛ – вірогідно не відрізнявся.

Таблиця 4.3

Динаміка показників ФАЛ у піддослідних груп тварин за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі (M±m)

Вікова група	Показник	Інтактні щури (n=10)	Час після введення адреналіну в кардіотоксичній дозі			
			1 доба (n=10)	3 доби (n=10)	7 діб (n=10)	14 діб (n=10)
Дорослі	ФЧ	3,052± 0,042	2,936± 0,039	2,572± 0,021***###	2,692± 0,066***	2,872± 0,057*
Старі	ФЧ	2,822± 0,047	2,622± 0,060*	2,114± 0,032***###	2,107± 0,039***	2,382± 0,032***###
p		<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Дорослі	% ФЛ	30,15± 0,49	29,03± 0,70	28,12± 0,66*	27,70± 0,40**	29,11± 0,33#
Старі	% ФЛ	29,11± 0,52	27,35± 0,47*	25,22± 0,46***##	25,03± 0,48***	27,26± 0,41*##
p		>0,05	>0,05	<0,01	<0,001	<0,01

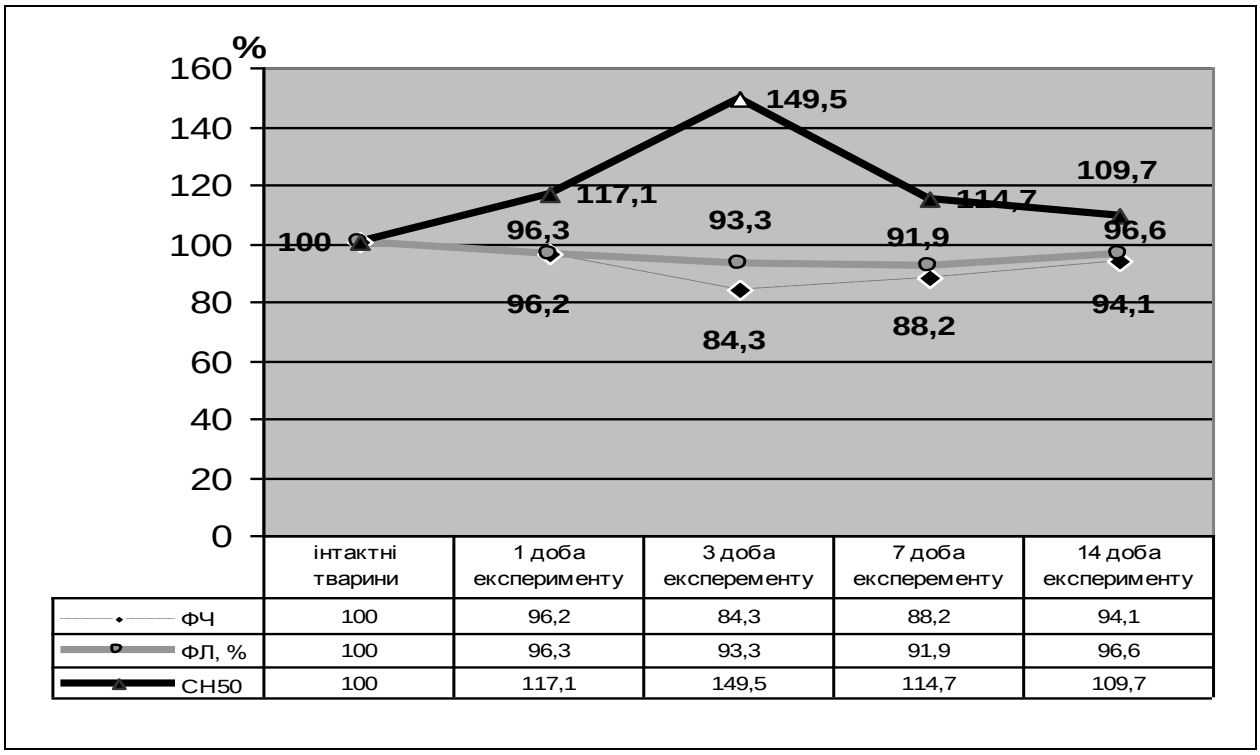
За дії адреналіну в кардіотоксичній дозі суттєво погіршувалася ФАЛ у досліджуваних групах тварин, причому значніші порушення спостерігалися в старих піддослідних щурів. Характерним було те, що порушення фагоцитозу у старих тварин були виявлені вже на 1-у добу АУМ. Так, ФЧ знижувалося, порівняно з інтактною групою, на 7,1 % ($p<0,05$), а % ФЛ – на 6,0 % ($p<0,05$). Водночас ФАЛ дорослих експериментальних тварин у цей термін мала лише тенденцію до зниження.

Через 3 доби після введення адреналіну встановлено різке пригнічення ФАЛ як у старих, так і у дорослих піддослідних щурів. За цих умов у дорослих тварин ФЧ знижувалося від (3,052±0,042) до (2,572±0,021), тобто у 1,19 ($p<0,001$) раза; % ФЛ – від (30,15±0,49) % до (28,12±0,66) % – на 6,7 % ($p<0,05$). У тварин старшої вікової групи (3-я доба) ФЧ знижувалося від (2,822±0,047) до (2,114±0,032) – у 1,33 ($p<0,001$) раза, а % ФЛ – від

(29,11±0,52) % до (25,22±0,46) % – на 13,4 % (p<0,001). При порівнянні показників дорослих і старих щурів виявлено, що у вказаний період кількість фагоцитуючих лейкоцитів у крові старих тварин була нижчою на 10,3 % (p<0,01), а ФЧ було нижчим на 17,8 % (p<0,001).

На 7-у добу розвитку АУМ ФАЛ була зниженою в обох групах щурів, і ФЧ у дорослих тварин становило 88,2 % (p<0,001), %ФЛ – 91,9 % (p<0,01) від норми, а у старих – 74,7 % (p<0,001) і 86,0 % (p<0,001) відповідно. При цьому відмінності між дорослими і старими зберігалися і достовірно відрізнялися між собою.

До кінця експерименту показники ФАЛ у дорослих тварин зросли, але рівня інтактних не досягли при стійкому пригніченні їх у старих. Порівняно з вихідними даними, ФЧ у щурів старшої вікової групи (14-а доба) було нижчим на 15,6 % (p<0,001), % ФЛ – на 6,3 % (p<0,05); у дорослих тварин за цих умов вірогідно відрізнялося лише ФЧ, яке залишалося зниженим відносно контролю на 5,9 % (p<0,05). В зазначений термін ФАЛ старих піддослідних щурів була істотно нижчою, ніж у дорослих тварин, і ФЧ та % ФЛ відрізнялися між собою у 1,20 (p<0,001) і 1,07 (p<0,01) раза відповідно.



	інтактні тварини	1 доба експерименту	3 доба експеременту	7 доба експеременту	14 доба експерименту
ФЧ	100	96,2	84,3	88,2	94,1
ФЛ, %	100	96,3	93,3	91,9	96,6
СН50	100	117,1	149,5	114,7	109,7

Рис. 4.5. Динаміка показників фагоцитарної активності лейкоцитів дорослих тварин у різні періоди дії кардіотоксичної дози адреналіну.

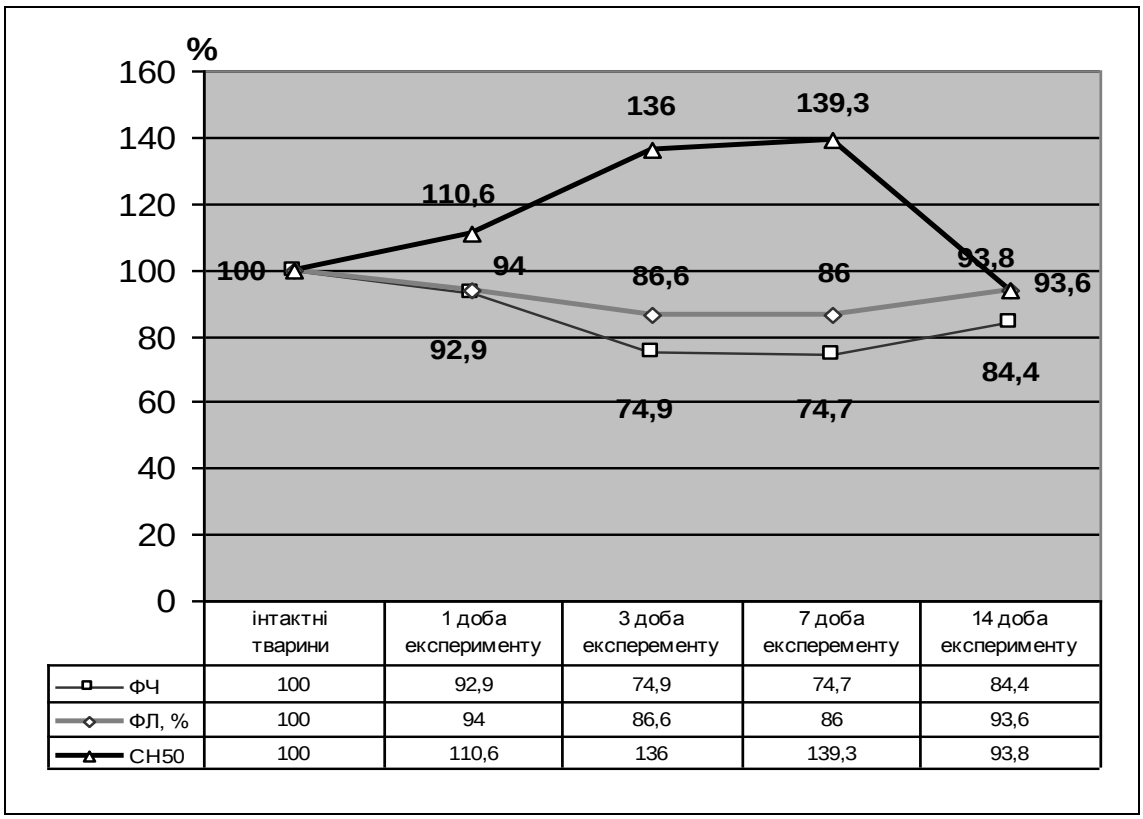


Рис. 4.6. Динаміка показників фагоцитарної активності лейкоцитів старих тварин у різні періоди дії кардіотоксичної дози адреналіну.

Таким чином, за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі суттєво пригнічується ФАЛ у тварин обох вікових груп, причому порушення більш виражені у старих тварин, на що вказує глибока депресія їх фагоцитарної системи до 14-ї доби АУМ (рис.4.5., 4.6.).

Як було зазначено вище, характер імунної відповіді за розвитку патології певною мірою залежить від вираження ендогенної токсемії. Крім того, відомо, що МСМ характеризуються кардіодепресивною та мембранодеструктивною дією. Тому, з’ясування особливостей перебігу синдрому ендогенної інтоксикації у тварин за розвитку АУМ з урахуванням вікових особливостей, можливо, дасть новий поступ в розумінні механізмів ураження міокарда, встановить залежність його від віку. Це й стало метою наступного етапу нашої роботи.

4.3. Показники ендогенної інтоксикації

Поняття ЕІ широко використовується як один з критеріїв оцінки стану організму за умов нагромадження кінцевих продуктів метаболізму білків, ліпідів та інших речовин, що має місце при гострій та хронічній патології, яка супроводжується посиленням катаболічних процесів.

Наведені в цьому розділі результати експериментальних досліджень дають змогу оцінити динаміку показників ЕІ в крові білих щурів залежно від періоду дії адреналіну в кардіотоксичній дозі та віку тварин.

Ступінь вираженості ендогенного токсичного синдрому оцінювали за вмістом у сироватці крові МСМ. Важкість ЕІ визначали за величиною СЗЕ.

Як видно з табл. 4.4 вміст МСМ/254 (вміст ланцюгових амінокислот у середньомолекулярних пептидах та продуктах їх розпаду) в сироватці крові старих здорових щурів, на відміну від дорослих, був вищим на 14,5 % ($p<0,01$). Поряд із цим, рівень МСМ/280 (ароматичні амінокислоти) крові згаданих вище груп тварин суттєво не відрізнявся.

Вже на 1-у добу після введення адреналіну нами встановлено збільшення вмісту МСМ/254 і МСМ/280 як у дорослих, так і у старих піддослідних тварин, але найвищого рівня вміст фракцій МСМ у сироватці крові піддослідних груп щурів сягнув на 3-ю добу експерименту і більше у тварин старшої вікової групи.

Так, у створених експериментальних умовах (3-я доба) рівень МСМ/254 в крові дорослих щурів становив (351,9±12,5) ум. од., МСМ/280 – (256,7±8,0) ум. од., що перевищувало показники даної інтактної групи, відповідно в 1,43 ($p<0,001$) та 1,57 ($p<0,001$) раза. Водночас рівень МСМ/254 в крові старих щурів становив (441,0±15,4) ум. од., МСМ/280 – (291,1±8,6) ум. од., що перевищувало показники інтактної групи, відповідно в 1,56 ($p<0,001$) та 1,72 ($p<0,001$) раза.

Таблиця 4.4

Динаміка вмісту МСМ в крові піддослідних груп тварин за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі (M±m)

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

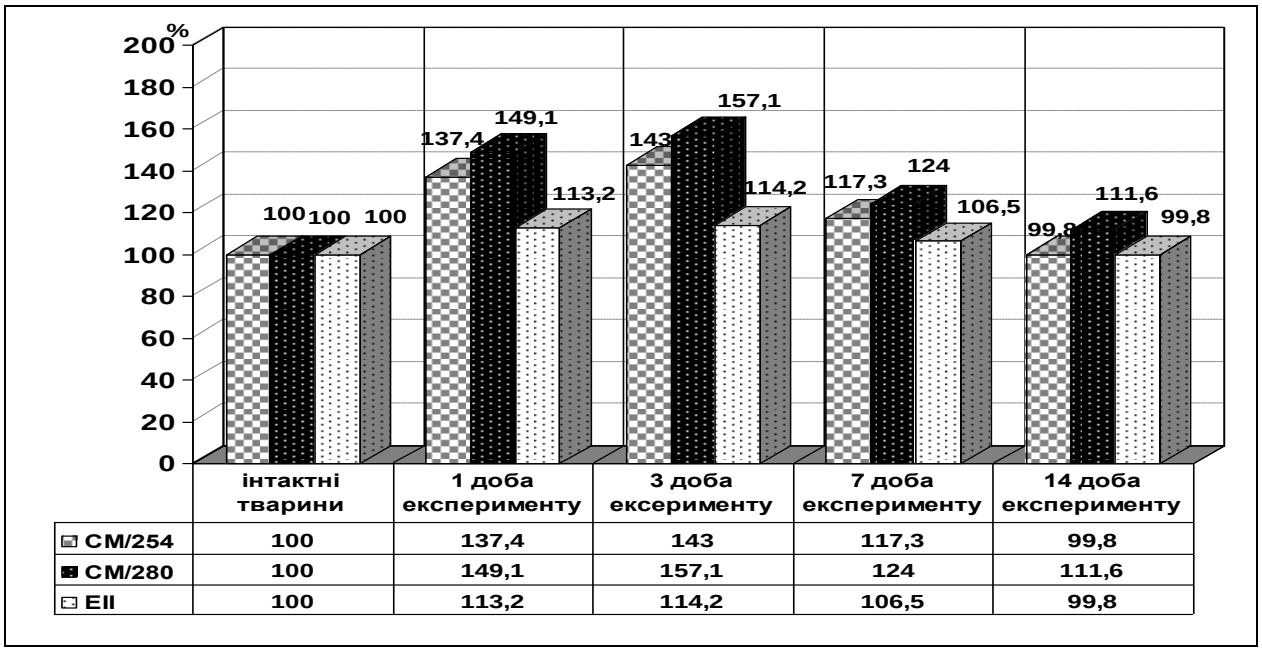
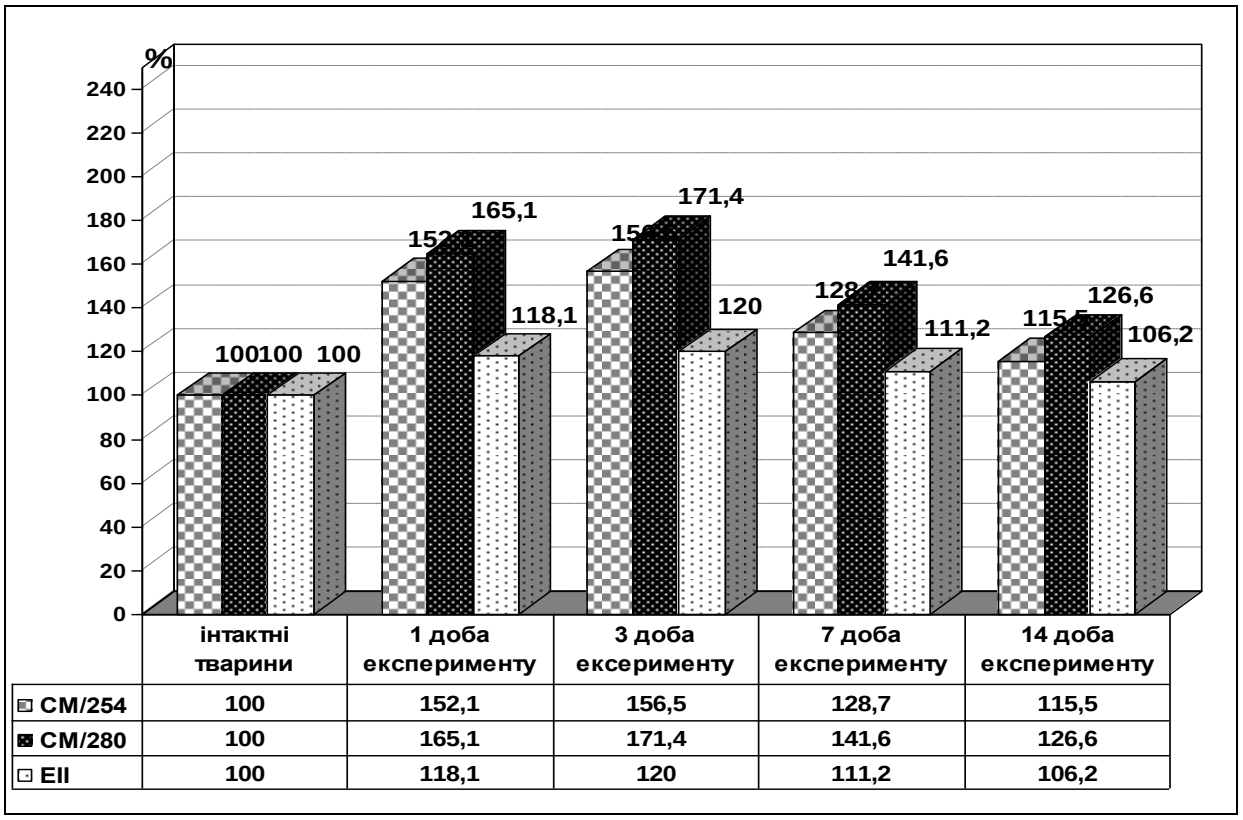


Рис. 4.7. Динаміка зміни показників ендогенної інтоксикації у дорослих щурів з АУМ у різні періоди дії кардіотоксичної дози адреналіну у відсотках до інтактних тварин.

Аналізуючи динаміку маркерів ЕІ в більш пізні терміни спостереження (7-14-а доба експерименту), варто відзначити тривалу персистенцію токсичних метаболітів в організмі старих тварин, на що вказують достовірно вищі величини МСМ/254, МСМ/280.

Станом на 14-у добу АУМ рівень МСМ/254 в сироватці крові старих піддослідних щурів становив 115,5 % ($p<0,01$), МСМ/280 – 126,6 % ($p<0,001$) від норми. Водночас у дорослих тварин в зазначений термін вміст МСМ/254 досягав рівня інтактних тварин, а концентрація МСМ/280 становила 111,6 % ($p<0,05$) від норми. Ріст МСМ значнішим був для пулу МСМ/280 (рис.4.7., 4.8.).У всі періоди спостереження нами встановлено переважання рівня МСМ/254 і МСМ/280 в сироватці крові старих експериментальних тварин відносно дорослих. В період максимального вираження ЕІ за фракціями МСМ (3-я доба) вміст МСМ/254 у сироватці крові старих піддослідних щурів перевищував аналогічну величину у дорослих на 25,3 % ($p<0,001$), МСМ/280 – на 13,4 % ($p<0,01$) відповідно.



	інтактні тварини	1 доба експерименту	3 доба експерименту	7 доба експерименту	14 доба експерименту
СМ/254	100	152,1	156,5	128,7	115,5
СМ/280	100	165,1	171,4	141,6	126,6
ЕІІ	100	118,1	120	111,2	106,2

Рис. 4.8. Динаміка зміни показників (у %) ендогенної інтоксикації у старих тварин з АУМ у різні періоди дії кардіотоксичної дози адреналіну.

Про вікові зміни ЕІ за умов розвитку АУМ свідчить також величина СЗЕ. Результати наведені на рис. 4.9. показують, що у старих інтактних тварин рівень СЗЕ становив (43,72±0,92) % (% сорбції метиленового синього), що на 8,4 % ($p<0,001$) вище, ніж у дорослих щурів.

Ці дані підтверджують наведені вище результати про зростання в здорових тварин в процесі старіння рівня ЕІ.

Після введення адреналіну в кардіотоксичній дозі встановлено вірогідне зростання СЗЕ в обох групах тварин. Ступінь зростання цього показника, як видно з рис. 4.9, залежав від терміну дії адреналіну та відрізнявся в старих і дорослих щурів.

Так, рівень СЗЕ в старшій віковій групі на 3-ю добу експерименту, порівняно з контролем, зростав на 19,9 % ($p<0,001$), в дорослій групі тварин у вказаний термін досліду – на 14,1 % ($p<0,001$).

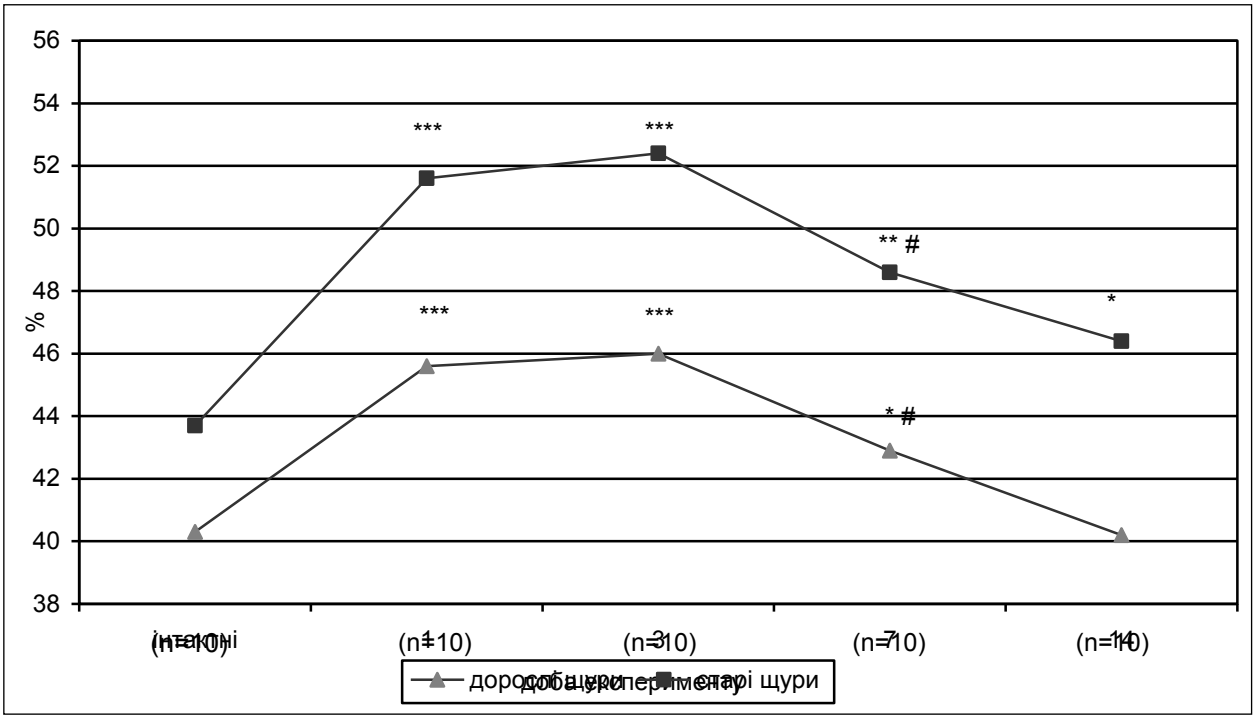


Рис. 4.9. СЗЕ сироватки крові піддослідних груп щурів в різні терміни дії адреналіну в кардіотоксичній дозі (M±m).

В наступні терміни дослідження величина СЗЕ обох груп щурів знижувалася, більшою мірою у дорослих тварин. Рівень СЗЕ у дорослих

експериментальних тварин до 14-ї доби АУМ нормалізувався, а у старих був вищим за контрольні значення на 6,2 % ($p<0,05$). При цьому СЗЕ сироватки крові старих дослідних щурів була в 1,15 ($p<0,01$) раза вищою відносно дорослих тварин.

Таким чином, особливості змін СЗЕ та вмісту МСМ в сироватці крові тварин за розвитку АУМ, залежно від періоду дії адреналіну та віку тварин були близькими між собою за спрямованістю та ступенем вираженості.

Отже, за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі розвивається синдром ендогенної інтоксикації, про що свідчить ріст маркерів ЕІ – молекул середньої маси (МСМ/254, МСМ/280) та СЗЕ. Вираження синдрому є більшим у старих тварин і в перші доби експерименту.

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

- адреналінове ушкодження міокарда супроводжується суттєвими змінами імунного гомеостазу організму, диспропорційно зростає вміст основних класів імуноглобулінів, рівень циркулюючих імунних комплексів, активність комплементу та знижується фагоцитарна активність лейкоцитів. Ці порушення більш виражені у старих тварин. Стійке підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів, високі значення сироваткових імуноглобулінів основних класів та глибока депресія фагоцитарної системи у старих щурів вказують на значно тривалішу реституцію їх імунологічних параметрів до 14-ї доби адреналінової міокардіодистрофії;
- за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі відбувається посилення ендогенної інтоксикації. Маркери ендогенного токсичного синдрому (молекули середньої маси, сорбційна здатність еритроцитів) наростали інтенсивніше в сироватці крові старих тварин і в перші доби адреналінової міокардіодистрофії та не поверталися до норми до кінця періоду спостереження.
- виявлені особливості гуморального імунітету та фагоцитозу в старості,

підвищений рівень маркерів ендогенної інтоксикації в інтактних тварин старшої вікової групи є одними з факторів, що визначають кардіотоксичність адреналіну.

Отримані нами наукові результати, що представлені у даному розділі, опубліковані в працях [184, 186].

РОЗДІЛ 5
ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ ДОРОСЛИХ І СТАРИХ ТВАРИН ЗА РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОГО УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

За даними Європейського кардіологічного товариства [278], одне з провідних місць в світі за розповсюдженістю та важкістю наслідків займає патологія серцево-судинної системи. За своїм впливом вона має системний характер і супроводжується гіпоксичними змінами в усіх органах і системах організму, зокрема і в печінці. Остання надзвичайно чутлива до стресорних впливів і реагує порушенням функцій через зміни функцій і структури. Враховуючи надзвичайну важливість цього органа у забезпеченні білкового, жирового та вуглеводного обміну, підтриманні гомеостазу організму, можна припустити, що від активності репаративних процесів у печінці залежить швидкість відновлення порушеного балансу в організмі в цілому та локальні регенераторні процеси в усіх інших органах. Особливої гостроти набуває ця проблема в старості, що зумовлено як поширеністю серцево-судинних захворювань, так і пов’язаним як з процесом старіння зменшенням реактивності організму, віковим погіршанням загального стану [217, 253].

Недостатнє вивчення ролі вікових особливостей в розвитку патологічних змін у печінці при дистрофічно-некротичних ураженнях міокарда і відсутність чітких уявлень про структурні зміни гепатоцитів при цьому, обумовило наше дослідження. Воно спрямоване на порівняльне вивчення морфологічних змін у печінці при адреналіновій міокардіодистрофії у дорослих та у тварин з вираженими старечими змінами.

Структурна організація печінки лабораторних щурів зрілого віку достатньо широко описана в науковій літературі [95]. У порівнянні з тваринами зрілого віку у інтактних тварин з вираженими старечими змінами

гепатоцити більші за розмірами. Цитоплазма їх слабо еозинофільна, в ній визначається більша кількість дрібних оптичнопорожніх пухирців. Глікоген розміщується у вигляді гранул більш компактно під оболонкою гепатоцитів. Збільшується кількість двоядерних гепатоцитів, а також поліплоїдні клітини з трьома-чотирма ядерцями. Синусоїди часточок повнокрівні в центролобулярному секторі. Купферовські клітини частіше зустрічаються біля центральних вен. Сполучнотканинні прошарки в перипортальних ділянках більш широкі. Колагенові волокна потовщені, інтенсивно сприймають барвник, водночас відмічається збільшення кількості та більш компактне розташування лімфоцитів.

Електронна мікроскопія виявляє еухроматин в ядрах печінкових клітин та полярно розташовані ядерця. Матрикс мітохондрій характеризується помірною електронною щільністю. Ендоплазматичний ретикулум та комплекс Гольджі формується цистернами, пухтрцями та каналами. Ядерно-цитоплазматичний індекс та стромально-паренхіматозне співвідношення без особливостей.

5.1. Дані світлової мікроскопії

При гістологічному дослідженні печінки експериментальних зрілих тварин на першу добу після моделювання АУМ, відмічено порушення мікроциркуляції та дистрофія гепатоцитів вже в першу годину досліду. Внутрішньочасточкові синусоїди різко розширені в центролобулярному секторі. Центральна вена повнокрівна, просвіт її розширений. Ендотеліоцити набряклі, їх ядра стають округлі та гіперхромні (рис. 5.1.). Купферовські клітини в більшій кількості скупчуються біля центральних вен.

На відміну від інтактних тварин проглядаються розширенні просвіти Дісе. Гепатоцити збільшені в об’ємі. Відмічається дискомплексація балок у часточках. Цитоплазма центролобулярних гепатоцитів інтенсивно сприймає

барвник. Збільшується кількість пиловидних крапель жиру у поєднанні із зменшенням гранул глікогену. Цитоплазма периферійних гепатоцитів зерниста, сітчастої структури. В ній є велика кількість дрібних вакуолей, накопичуються дрібні крапельки жиру, глікоген не виявляється.

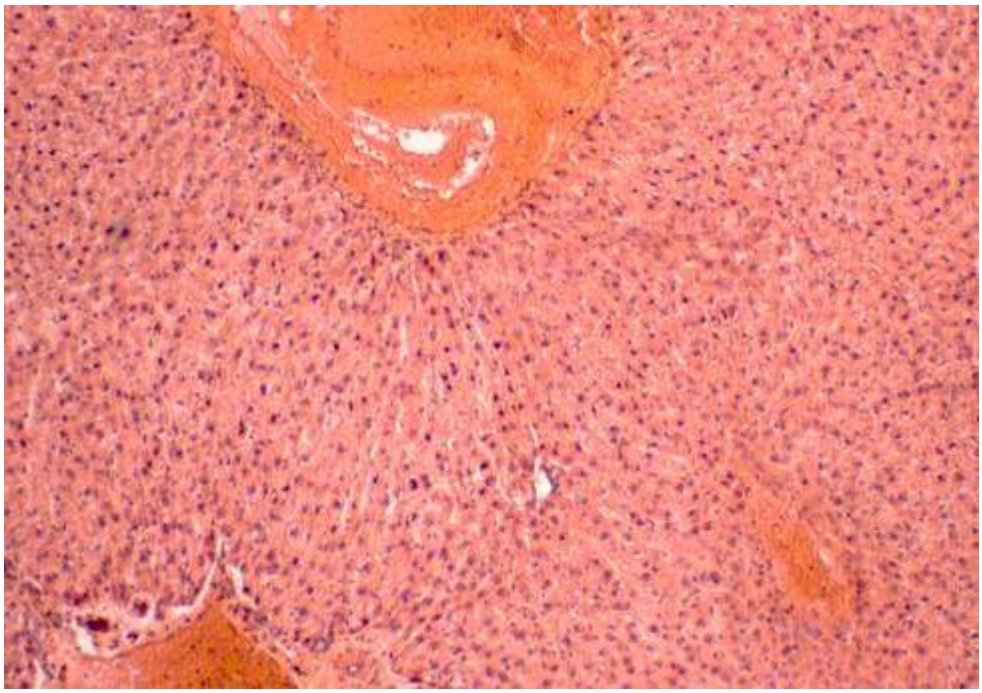


Рис. 5.1. Гістологічна структура печінки дорослого щура через 1 добу після моделювання адреналінового ушкодження міокарда. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 100.

В перипортальних трактах сполучна тканина пухка із проявами набряку. Просвіти вен розширені, повнокрівні. Ендотеліоцити набряклі, видаються в просвіт судин, ядра округлі, гіперхромні. Артерії теж повнокрівні. Ендотеліоцити розміщуються у вигляді черепиці. Міоцити інтенсивно фарбуються еозином.

У експериментальних щурів з вираженими старечими змінами та модельованою АУМ на першу добу гістологічні дослідження виявляють зміни аналогічні до змін у першій віковій експериментальній групі. Серед особливостей можна відмітити більш виражені деструктивні зміни

периферійних гепатоцитів, а також наявність поодиноких двоядерних гепатоцитів центробазилярного сектору. Зустрічаються обширні гістіолімфоцитарні інфільтрати в перипортальних ділянках.

Гепатоцити набухають, спостерігається дискомплексація пластинок у часточках. Цитоплазма клітин сітчастоподібна містить численні різні за розмірами вакуолі. Спостерігається каріолізис та цитоліз гепатоцитів.

На третю добу експерименту у статевозрілих щурів відмічено посилення патологічних змін у периферійних відділах часточки. Дистрофічні прояви розвиваються від периферії до центру. Повнокрів'я центральних вен та синусоїдів помірне. Периферійні гепатоцити не мають чітких меж, часто характеризуються плазморексисом (рис. 5.2.).

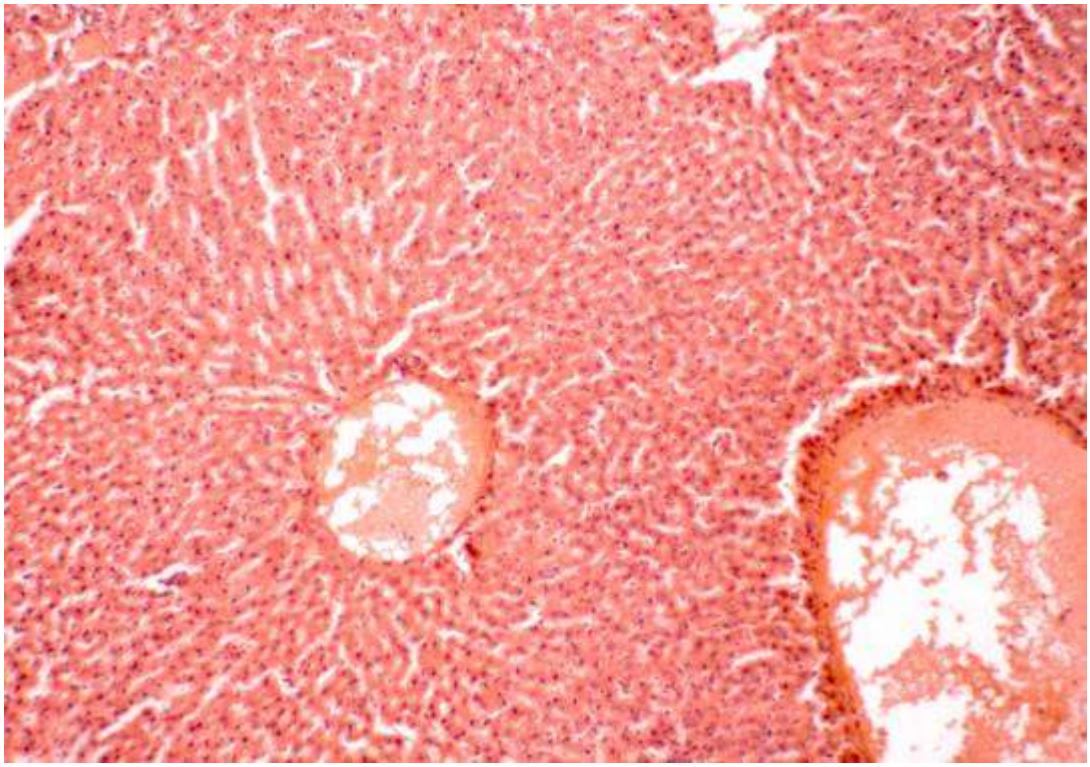


Рис. 5.2. Гістологічна структура печінки старого щура через 3 доби після моделювання адреналінового ушкодження міокарда. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 100.

В інших цитоплазма дрібнозерниста, вакуолізована. Гістологічно виявляються різних розмірів краплі жиру, глікоген відсутній. Комплексація пластинок порушена.

В центральному секторі комплексація балок теж порушена внаслідок набухання цитоплазми гепатоцитів. Простори розширені, містять гомогенну еозинофільну масу. По ходу синусоїдів відмічається помірна лімфоцитарна інфільтрація. Ядра купферовських клітин збільшені, полігональної форми, гіперхромні. Зазначені клітини переважно скупчуються біля центральних вен.

В перипортальних відділах спостерігається значна лімфогістіоцитарна інфільтрація, набряк, розволокнення колагенових білків та ознаки плазморагії.

У тварин пострепродуктивного віку зміни печінки є аналогічними, але більш виражені. Суттєво розвинулась дискомплексація балок у всіх відділах часточки. Дистрофічним і некробіотичним процесом уражені переважно периферійні гепатоцити. У перипортальних трактах виявлялася лімфоплазмоцитарна інфільтрація. Збільшується кількість фібробластів.

Результати гістологічного дослідження в зрілих тварин, що були проведені через тиждень після уведення кардіотоксичної дози адреналіну вказують на зменшення проявів набряку строми і застою крові в синусоїдах. Водночас зберігається зернистість цитоплазми гепатоцитів. У загальній якісній характеристиці печінкових клітин переважають гепатоцити великих розмірів, що зустрічаються переважно в центролобулярних відділах. Вони містять одне велике ядро, або ж по два малих. Це вказує на переважання регенераторних процесів в даний період експерименту. Останнє підтверджується збільшенням кількості фібробластів та фіброцитів за ходом перипортальних трактів. Глікоген виявляється переважно в гепатоцитах, що

розміщені біля центральних вен. У гепатоцитах периферійних відділів виявляли білі пилоподібні краплі жиру в той час як гранули глікогену відсутні (рис. 5.3.).

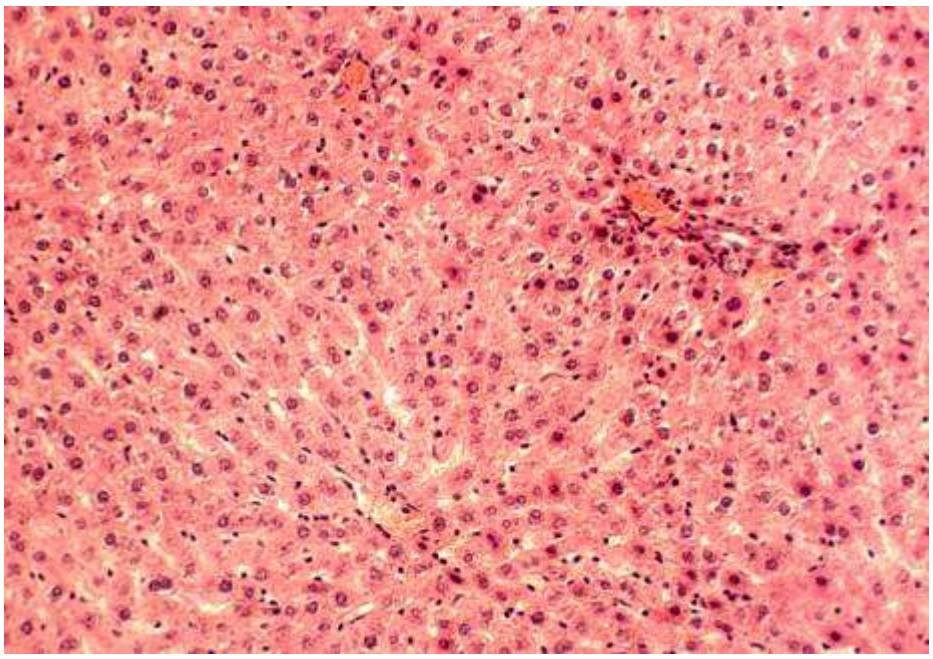


Рис. 5.3. Гістологічна структура печінки дорослого щура через 7 діб після моделювання адреналінового ушкодження міокарда. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 100.

Проведені дослідження гістопрепаратів печінки із щурів з вираженими старечими змінами через тиждень після АУМ вказують на активацію компенсаторно-пристосувальних процесів, що виражилася у збільшенні кількості двоядерних печінкових клітин та об’єму центролобулярних гепатоцитів. Водночас спостерігалися більш виражені прояви гідропічної та жирової дистрофії периферійних гепатоцитів. Цей феномен ми пов’язуємо із посиленням гіпоксичних проявів, що виникла внаслідок капіляризації синусоїдів та дезорганізації сполучної тканини за ходом артеріол і венул портальних трактів. В цих ділянках спостерігалася значна клітинна інфільтрація, що складалася із лімфоцитів, плазмоцитів, фібробластів і

фіброцитів. Поряд з цим наявність сегментоядерних лейкоцитів навколо поодиноких некротично змінених гепатоцитів свідчить про незавершеність гострого періоду перебігу патологічного процесу. Характерно, що зростання кількості та величини жирових крапель у гепатоцитах відбувається на фоні відсутності гранул глікогену в цитоплазмі клітин.

Проведені гістологічні дослідження печінки зрілих тварин на 14 добу після введення кардіотоксичної дози адреналіну засвідчують переважання процесів відновлення над процесами ушкодження (рис. 5.4.).

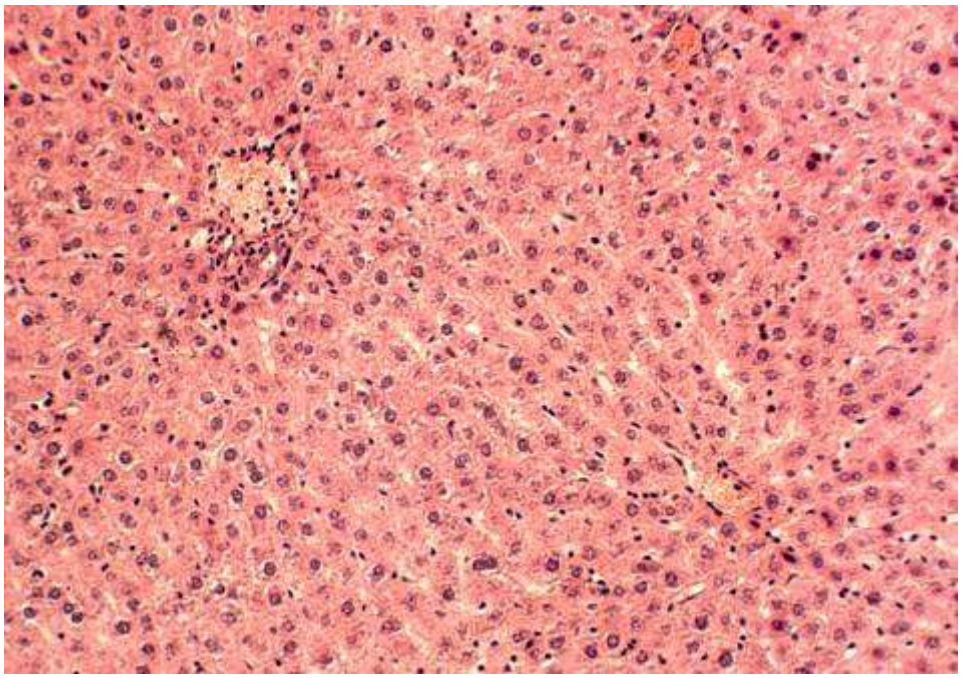


Рис. 5.4. Гістологічна структура печінки дорослого щура через 14 діб після моделювання адреналінового ушкодження міокарда. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 100.

Гепатоцити розміщені у вигляді пластин. Орієнтація останніх дещо порушена в периферійних відділах часточки. Об’єм клітин збільшений, відмічається наявність двоядерних клонів і активізація їх поділу. Водночас відмічаємо ознаки капіляризації синусоїдів і фіброз перипортальних трактів. На відміну від описаних вище змін, у щурів 2-ої вікової групи на 14 добу

після введення кардіотоксичної дози адреналіну поряд із активізацією процесів регенерації спостерігалася наявність дистрофічних змін гепатоцитів.

5.2. Електронномікроскопічні дослідження

При електронномікроскопічному вивченні печінки в перші години досліду виявляли зміни капілярного кровотоку та пошкодження судинного русла: підвищення транскапілярного обміну, прояви альтерації ендотеліацитів у виді набряку і деструкції ендотеліоцитів. Такі зміни ведуть до розвитку навколосудинного набряку та порушення капілярно-паренхіматозного співвідношення. Зустрічаються прояви жирової дистрофії у вигляді накопичення жирових вакуоль у цитоплазмі гепатоцитів та ознаки білкової паренхіматозної дистрофії з формуванням як гіалінових крапель так і множинних гідропічних вакуоль.

Мітохондрії клітин набувають гіпертрофічного стану та набряку. Їх кристи набухають та фрагментуються, матрикс просвітлений. Ступінь вираженості подібних змін більше притаманний для лабораторних щурів старечого віку.

Цистерни ендоплазматичного ретикулумі розширені. У цитоплазмі відмічаємо помітну втрату кількості гранул глікогену та електронної щільність цитоплазматичних структур.

Через 24 год після нанесення кардіотоксичного удару адреналіном електронна мікроскопія свідчить про зменшення вираженості периваскулярного і цитоплазматичного набряку. В капілярах печінки виявляються "світлі" ендотеліоцити з ознаками різного ступеня деструкції внутрішньоклітинних компонентів та електронно щільні "темні" клітини з чисельними дрібними мітохондріями та гранулярним ендоплазматичним ретикулумом. Такі полярні у функціональному плані клітини досить часто зустрічаються в одному полі зору.

Мітохондрії гепатоцитів у більшості невеликі за розмірами та характеризуються електронно щільним матриксом, розвиненими кристами та гранулами на їх поверхні.

Електронно-мікроскопічні дослідження на чотирнадцяту добу експерименту виявляють ознаки порушення клітинного енергетичного метаболізму. Це стосується в першу чергу старих тварин. Кількість мітохондрій у гепатоцитах цих тварин зменшена, відмічається редукція їх розмірів та значний поліморфізм. Мембрани клітин та органел набряклі, мітохондрії часто містять фрагментовані кристи. При цьому спостерігається збільшення числа гранул ліпофусцину в цитоплазмі гепатоцитів та активність кислої фосфатази. Зміни енергетичного метаболізму, підвищення ПОЛ, прогресування паренхіматозної жирової та білкової дистрофії обумовлюють переважання деструктивних процесів в клітинах, особливо у старих тварин.

З наведених у цьому розділі результатів можна зробити такі висновки:

- кардіотоксичний вплив адреналіну спричиняє дистрофічні та некротичні зміни гепатоцитів. Найбільш виражений прояв цих змін спостерігається на 3 добу після введення кардіотоксичної дози адреналіну;
- тварини з вираженими старечими змінами менш резистентні до впливу кардіотоксичної дії адреналіну;
- на 7-му добу після введення кардіотоксичної дози адреналіну в загальноморфологічних проявах ураження печінки переважають компенсаторно-пристосувальні процеси, також спостерігається фіброз перипортальних трактів і капіляризація синусоїдів, що закріплює прояви гіпоксії.

Матеріали даного розділу опубліковані у роботах [182, 185] і лягли в основу формулювання висновків 5, 7.

РОЗДІЛ 6
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Аналіз опрацьованої нами літератури показав, що проблема вікових особливостей організму, незважаючи на успішне вивчення багатьох її аспектів, продовжує зберігати свою медико-соціальну значимість. Зокрема, залишається актуальним вивчення вікової залежності до гіпоксії будь-якого патогенезу, як найбільш універсальної і типової ланки патогенезу патологічного процесу при низці захворювань дихальної, ендокринної систем, а особливо серцево-судинної системи [18, 228]. Остання проблема значно загострилася в наш час у зв'язку із інтенсивним вивченням основ патогенезу ішемічної хвороби серця з точки зору індивідуальної резистентності організму.

Печінка, після головного мозку, є одним із найбільш чутливих органів до гіпоксії, а при стресових ситуаціях її належить провідне місце у забезпеченні організму енергією і формуванні на основі механізмів гомеостазу адаптивних реакцій [13, 20, 23]. Таким чином, печінці належить певне місце у формуванні патогенезу ішемічної хвороби серця. Ураженню органу при інфаркті міокарда присвячено низку фундаментальних досліджень [27, 39], проте при цьому не враховується основний принцип превентивної кардіології – індивідуальний підхід до хворого, а отже, його індивідуальна резистентність.

Слід зауважити, що в сучасній літературі недостатньо висвітлене це питання на основі комплексного фізіологічного і морфологічного обгрунтування. У зв'язку із цим вивчення фізіологічних і структурних основ ушкоджень гепатоцитів в умовах експериментальної стресової ситуації, що досягається шляхом внутрішньочеревного введення кардіотоксичної дози адреналіну за допомогою даних методик, просторовіше відображає процеси альтерації у тварин різного віку. Даний матеріал може знайти в подальшому певне місце в тактиці профілактики і лікування зазначеної патології.

При вивченні біохімічних показників, які характеризують стан печінки, встановлено їх відмінність у дорослих і старих тварин.

Отримані нами результати свідчать, що рівень ГПЛ у плазмі крові і печінці старих піддослідних щурів достовірно перевищував аналогічний показник у дорослих. Дослідження вмісту ГПЛ за умов розвитку АУМ показало, що рівень останніх підвищується протягом усього експерименту як у крові, так і в печінці піддослідних груп тварин. Проте порушення були більш значними у тварин старшої вікової групи.

Вміст ТБК-активних продуктів у здорових тварин з віком також збільшується. Так, їх рівень в гомогенаті печінки контрольних старих щурів, порівняно з дорослими, був більшим на 19,0 % ($p<0,001$), а в плазмі крові – на 18,7 % ($p<0,001$). Введення щурам адреналіну у кардіотоксичній дозі зумовлювало істотне підвищення ТБК-активних продуктів в печінці та крові тварин, причому більше у старих і в перші доби досліду. Так, у створених експериментальних умовах (3-я доба) рівень ТБК-активних продуктів в печінці дорослих щурів становив (62,54±1,19) мкмоль/кг, в плазмі крові – (8,49±0,32) мкмоль/л, що перевищувало показники даної інтактної групи, відповідно, в 1,6 та 1,4 ($p<0,001$) раза. Водночас вміст ТБК-активних продуктів в печінці і в плазмі старих піддослідних тварин відносно інтактних щурів був більшим, відповідно, в 1,57 ($p<0,001$) та 1,57 ($p<0,001$) раза. У наступні терміни спостереження вміст нагромаджених ТБК-активних продуктів в плазмі крові поступово знижувався і наближався до кінця досліду контрольних значень в обох групах щурів. Разом з тим в гомогенатах печінки станом на 14-у добу АУМ нами встановлено підвищений рівень досліджуваного показника як у дорослих, так і у старих тварин. При цьому, вміст ТБК-активних продуктів в печінці старих щурів достовірно перевищував аналогічний показник у дорослих.

Варто відзначити, що на всіх етапах дослідження, рівень ТБК-активних продуктів у плазмі крові старих експериментальних тварин, порівняно з молодшою віковою групою, був достовірно вищим. Найбільш виражене

підвищення їх вмісту в плазмі крові у старих тварин, відносно дорослих, було виявлено через 3 доби після введення адреналіну.

Рівень ТБК-активних продуктів в гомогенаті печінки на 1-шу добу експерименту був вищим у дорослих тварин порівняно із старшою віковою групою, але починаючи уже з 3-тьої доби цей показник в гомогенаті печінки старих тварин був достовірно вищим на усіх етапах експерименту.

Отримані результати свідчать, що при АУМ відбувається активація вільнорадикального окиснення ліпідів, що підтверджується накопиченням в крові і печінці піддослідних тварин проміжних (ГПЛ) та одного з кінцевих (ТБК-активних продуктів) продуктів ПОЛ. Активація реакцій ПОЛ за дії адреналіну у кардіотоксичній дозі максимальна в перші доби експерименту і більша у тварин старшої вікової групи. Це вказує на значнішу ушкоджуючу дію адренергічних факторів на серцевий м’яз старих щурів.

У зв’язку із зростанням ліпопероксидації, нам було важливо вияснити, як змінюється стан АОС у дорослих і старих тварин у динаміці розвитку адреналінового пошкодження серця. З цією метою нами досліджено стан ферментної та неферментної ланок даної системи. Зокрема, СОД здійснює в клітинах аеробних органів унікальну функцію регуляції рівня супероксидних аніон-радикалів. Вона є єдиним серед відомих антиоксидантних ферментів, що безпосередньо забезпечує обрив ланцюгів кисеньзалежних вільно-радикальних реакцій в клітинах. Регулюючу дію на активність СОД здійснюють глутатіон, SH-вмісні сполуки, а також опосередковано ферменти глутатіонового ряду (глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза). Бєлєнічев І.Ф. та співавт. [11, 22] відмічають, що антиоксидантна система, яка є однією із найважливіших захисних систем органів і тканин, перешкоджає розвитку пошкоджуючих вільнорадикальних процесів, здатна до активації або пригнічення, залежно від умов постачання організму киснем. В літературі є дані про первинне зниження активності антиокидантної системи при некротичних ураженнях серця [175, 223].

Порівняльний аналіз наведених вище показників АОС у інтактних щурів обох вікових груп виявив, що активність СОД в печінці старих тварин, порівняно з дорослими, була нижчою на 22,3 % ($p<0,001$), в крові – на 12,5 % ($p<0,01$). Активність КТ в печінці досліджуваних груп тварин вірогідно не відрізнялася, а в крові старих піддослідних щурів відмічалася тенденція до її зниження відносно молодшої вікової групи.

Введення тваринам адреналіну в кардіотоксичній дозі зумовлювало суттєве зменшення активності СОД в печінці щурів обох вікових груп вже на 1-шу добу експерименту. Проте, активність СОД в печінці старих тварин у цей період була нижчою від аналогічної величини у дорослих, а станом на 3-ю добу АУМ ця відмінність була ще більш вираженою. У крові у ці ж терміни активність СОД мала аналогічну спрямованість. Однією з основних причин пригнічення активності ензиму вважають різке пригніченням процесів транскрипції і трансляції в гепатоцитах під впливом різних чинників [188, 244]. Окрім цього, вагомим чинником інгібування активності СОД під впливом адреналіну може бути надмірне збільшення у клітинах концентрації синглетного кисню, пероксиду водню, гідроксильних радикалів, гідропероксидів, що призводить до незворотнього відновлення міді в активному центрі ферменту або ж окиснення у ньому деяких функціональних груп, зокрема, тіолових. Також, цілком імовірно, що проміжні метаболіти та кінцеві продукти ПОЛ викликають конформаційні зміни молекули ферменту, що веде до втрати ним своїх функціональних властивостей.

Для забезпечення повноцінної захисної функції СОД необхідні механізми, які б знешкоджували пероксид водню, оскільки акумуляція H_2O_2 в клітині значно інгібує даний фермент. Синергістом СОД в клітині є каталаза, яка терешкоджає нагромадженню продукту супероксиддисмутазної реакції - пероксиду водню, інгібітора СОД.

Активність КТ в печінці дорослих та старих тварин на 3-тю добу експерименту була достовірно нижчою від аналогічного показника інтактної групи, проте у старих тварин ця відмінність була більш вираженою.

У подальші терміни достовірність відмінностей за активністю КТ між дорослими і старими щурами зберігалась. Водночас у плазмі крові в перші доби експерименту нами встановлено достовірне підвищення активності КТ як у дорослих, так і у старих піддослідних щурів, що, на нашу думку, свідчить про порушення цілісносі плазматичних мембран і виходу цього внутрішньоклітинного ензиму в кров. Очевидно, що руйнування плазматичних мембран і мембран пероксидом, де знаходиться основна кількість ферменту, призводить до його посиленого виходу в кров, на що вказують і інші дослідники [152]. Найбільш виражене зростання каталазної активності спостерігалось у плазмі старих щурів, а у печінці зафіксовано найбільше зниження активності ферменту, що, на наш погляд, є результатом інтенсивнішого, ніж у тварин інших вікових періодів, ініціювання у них процесів ліпопереокиснення.

Важливою ланкою захисту клітини від переокиснення є глутатіонпероксидазна система, яка включає в себе ферменти глутатіонпероксидазу і глутатіонредуктазу і неферментативний компонент - відновлений глутатіон.

У наших дослідженнях рівень SH-груп в печінці контрольних старих щурів був нижчим, порівняно з дорослими. Ці дані підтверджують наведені вище результати про зниження з віком активності ферментів АОС.

В умовах розвитку АУМ, через 1-у добу після введення адреналіну, вміст сульфгідрильних груп в гомогенатах печінки обох груп щурів був нижчий порівняно з аналогічними показниками інтактних тварин. На 3-ю, 7-му і 14-ту добу АУМ рівень SH-груп в печінці піддослідних щурів був нижчий показника інтактних тварин відповідних вікових груп, а у експериментальних тварин старшої вікової групи, порівняно з молодшою, був суттєво нижчим, хоча відзначалася стійка тенденція до зростання вмісту толових груп у печінці дорослих і старих тварин на 3-ю, 7-му і 14-ту добу експерименту.

Разом з тим у крові через 1-у добу після введення адреналіну в кардіотоксичній дозі відбувалося зростання вмісту SH-груп як у дорослих, так і у старих експериментальних тварин. В подальшому спостерігалося достовірне зниження рівня сульфгідрильних груп нижче від контрольних значень в обох групах щурів. Вміст SH-груп крові (3-я доба) у старих піддослідних щурів становив 64,7 % ($p<0,001$), а у дорослих 72,8 % ($p<0,001$) від норми. Суттєво нижча концентрація тіолових груп у крові експериментальних тварин відносно рівня інтактних щурів встановлена нами і на 14-у добу АУМ.

Динаміка вмісту SH-груп в печінці дорослих і старих піддослідних тварин у віддалені терміни адреналінового пошкодження серця мала тенденцію, аналогічну змінам у крові. Станом на 14-у добу АУМ рівень тіолових груп в печінці старих щурів, порівняно з молодшою віковою групою, був нижчим на 17,2 % ($p<0,01$). Відомо, що процеси біосинтезу цистеїну з метіоніну і глутатіону з цистеїну, а також утворення НАДФН, глюкозо-6-фосфату, біологічно активних сполук двовалентного селену та інших субстратів, необхідних для функціонування глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонредуктази (ГР) є АТФ-залежними. А беручи до уваги отримані нами факти дезорганізації під впливом адреналіну біоенергетичних процесів і зменшення кількості АТФ у печінці, правомірно вважати, що порушення мітохондріального окиснення відіграє суттєву роль у механізмах пригнічення системи глутатіонпероксидази. На активності ГП відображається зниження під впливом ксенобіотиків концентрації α-токоферолу в гепатоцитах. Останній необхідний для підтримки активної біологічної форми селену, яку він здійснює шляхом попередження від окиснення селенвмісних негемінових залізопротеїнів [72].

Цікаві результати отримані нами при дослідженні у плазмі крові тварин з токсичним гепатитом концентрації мідьвмісного білка, якому притаманні ферментативні антиоксидні властивості – церулоплазміну. Виявилося, що незважаючи на той факт, що церулоплазмін повністю синтезується

мембранозв'язаними полісомами гепатоцитів, його вміст в плазмі крові за АУМ зростає, причому більше у дорослих щурів і в перші доби експерименту. Через 1-у добу від введення адреналіну у кардіотоксичній дозі рівень ЦП в крові дорослих тварин перевищуваі показники даної інтактної групи в 1,46 раза, а в старих – в 1,26 раза. Ця тенденція спостерігалася і на 3-ю добу експерименту, і вміст вказаного мідьвмісного ферменту в зазначений період у старих піддослідних щурів був на 20,0 % ($p<0,05$) меншим, порівняно з дорослими тваринами. У наступні терміни розвитку АУМ концентрація ЦП знижувалась в обох групах тварин, але рівня інтактних не досягла.

Враховуючи ті гострі некрозо-дистрофічні зміни в печінці, що відбуваються за даної патології, малоймовірним уявляється підвищення концентрації ЦП внаслідок адаптивної активації його синтезу, направленої на збільшення загального фонду антиоксидантів. Можливо, що збільшення вмісту ферменту в плазмі зв'язано зі зміною його катаболізму. В нормальних умовах катаболізм церулоплазміну в печінці відбувається за допомогою нейрамінідази [11], яка здійснює його десіалування до асіалоцерулоплазміну, здатного виводитися з організму. В дистрофічно і некротично змінених клітинах десіалізація менш ефективна і, таким чином, розпад ЦП за хімічного ураження печінки пригнічується, що може бути однією з причин підвищення його вмісту в плазмі крові.

Отже, розвиток АУМ спричиняє суттєві зрушення в АОС тварин: змінюється активність ферментативної та неферментативної ланок АОС (знижується активність СОД, КТ, рівень SH-груп в печінці та підвищується вміст ЦП з фазними змінами активності КТ і вмісту SH-груп в крові). Прояви дії адреналіну у кардіотоксичній дозі є більш вираженими в перші доби експерименту і більше у старих тварин, що підтверджувалося неповною нормалізацією показників АОС в печінці до кінця досліду

Нагромадження продуктів ПОЛ, яким притаманні мембранотоксичні властивості, може зумовлювати ушкодження плазматичних і

мітохондріальних мембран гепатоцитів, що в свою чергу відбивається на стані оксидно-відновних процесів. У зв'язку з цим нам важливо було з'ясувати, як змінюється активність трансаміназ у сироватці крові та енергозабезпечувальних ферментів в печінці дорослих і старих тварин за розвитку адренергічного пошкодження.

Нами встановлено, що активність АсАТ у сироватці крові інтактних дорослих і старих тварин вірогідно не відрізнялася. За дії адреналіну у кардіотоксичній дозі активність ферменту в крові зростала в перші доби експерименту і більше у тварин старшої вікової групи.

Так, активність АсАТ сироватки крові у дорослих тварин на 1-у добу АУМ зросла і становила 192,1 % ($p<0,001$), на 3-ю добу – 138,6 % ($p<0,001$) від норми. Водночас у старих щурів, активність вказаного цитозольного ферменту становила 256,6 % ($p<0,001$) і 177,6 % ($p<0,001$) від норми відповідно. При цьому відмінності між дорослими і старими тваринами в зазначені періоди досліду були істотними, і рівень АсАТ (3-я доба) у старих щурів у 1,31 ($p<0,001$) раза переважав аналогічну величину у дорослих.

У наступні терміни дослідження активність АсАТ у сироватці крові щурів знижувалася, досягаючи до 14-ї доби АУМ рівня інтактних у дорослих і перевищуючи контрольні значення у старих експериментальних тварин (на 14,0 %, $p<0,05$).

Достовірних змін в процесі адреналінового пошкодження серця зазнав ще один фермент цитолізу – АлАТ. При вивченні динаміки активності цього ферменту крові в уражених адреналіном тварин встановлена аналогічна АсАТ спрямованість змін протягом досліду. Варто відзначити, що активність цитолітичних процесів у сироватці піддослідних груп тварин протягом досліду у переважній більшості була виражена за рахунок фракції АсАТ.

Як відомо з публікацій ряду авторів [114, 246], порушення метаболічних процесів, що виникають внаслідок пошкодження міокардіальних клітин, впливають і на функціональну активність компонентів імунної системи. Характер змін гуморальної та фагоцитарної

ланок імунологічної реактивності за розвитку адренергічного та некротичного пошкодження серця, їх динаміка, особливо у віковому аспекті, на сьогодні вивчені недостатньо. Істотний вплив на стан імунного гомеостазу за цих умов справляє розвиток синдрому ендогенної інтоксикації. Зважаючи на це, становило інтерес дослідити особливості змін показників гуморального імунітету, фагоцитозу та ендогенної інтоксикації у дорослих і старих тварин в різні періоди дії адреналіну в кардіотоксичній дозі.

Порівняльний аналіз концентрації сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G інтактних тварин обох вікових груп показав, що в старих щурів, на відміну від дорослих, рівень Ig A був вищим ніж удорослих. Поряд із цим рівень Ig M в сироватці крові згаданих вище груп тварин суттєво не відрізнявся.

Розвиток АУМ спричиняв суттєві зміни вмісту імуноглобулінів сироватки крові щурів уже на 1-у добу досліду, причому найбільш істотні з них стосувалися тварин старшої вікової групи. Через 3 доби після введення адреналіну в кардіотоксичній дозі у дорослих піддослідних щурів нами встановлено зниження вмісту імуноглобулінів у сироватці крові порівняно з попереднім терміном, причому істотних змін зазнав лише Ig A. Дещо відмінною була динаміка вмісту імуноглобулінів у вказаний період експерименту у щурів старшої вікової групи. Рівень Ig M, порівняно з попереднім терміном, зріс на 35,4 % ($p<0,01$), а концентрація Ig A, Ig G достовірно від значень 1-ї доби АУМ не відрізнялася.

Високий вміст сироваткових імуноглобулінів обох груп щурів встановлено і через тиждень від введення адреналіну. Концентрація останніх істотно перевищувала показники відповідних інтактних груп. При цьому вміст Ig A у старих тварин, порівняно з дорослими щурами, був вищим на 17,1 % ($p<0,05$). Значення інших двох класів імуноглобулінів у старих піддослідних тварин відносно дорослих мали тенденцію до зростання.

До 14-ї доби АУМ, порівняно з 7-ю, відбувалося зниження концентрації сироваткових імуноглобулінів як у дорослих, так і у старих

експериментальних тварин, проте вірогідних змін зазнали лише показники Ig A, Ig G у щурів молодшої вікової групи.

Наведені результати свідчать, що концентрації основних класів імуноглобулінів підвищувались нерівномірно та диспропорційно, що вказує на напруженість та нестабільність імунних реакцій організму. На ранніх етапах адренергічного навантаження активація імунної системи, її гуморальної ланки, очевидно зумовлена реакцією на пошкодження, спрямованою на підтримання гомеостазу – «аварійний» синтез і викид імуноголбулінів [81]. Очевидно, таке зниження рівня імуноглобулінів пояснюється не тільки як результат проявів токсичного ураження печінки, а й являється наслідком прямої токсичної імуносупресивної дії адреналіну, що, можливо, обумовлено зменшенням під його впливом кількості лімфоцитів у тимусі і селезінці. Слід зазначити, що особливо низький рівень вищезазначених імуноглобулінів спостерігається у тварин старшого віку, що, швидше всього, обумовлено більшою чутливістю їх імунної системи до токсичних чинників. Можливо зазначена реакція є також відповіддю на модифіковані білки печінки. На 7-му, 14-ту доби АУМ відвищений вміст імуноглобулінів піддослідних груп тварин ймовірно є відображенням утворенних антитіл проти пошкоджених клітин, зокрема печінки, та пригнічення фагоцитарної активності, що підтверджується динамікою показників ФАЛ та ЦІК.

Так, на 1-шу добу АУМ рівень ЦІК в сироватці крові дорослих і старих тварин зростав. Через 3 доби після введення адреналіну концентрація ЦІК сироватки крові у досліджуваних групах тварин наростала і становила в дорослих щурів 314,2 % ($p<0,001$), а у старих – 182,6 % ($p<0,001$) від норми.

Аналізуючи динаміку ЦІК в більш пізні терміни спостереження (7-14-а доба експерименту), варто відзначити достовірно вищі значення цього показника, порівняно з контрольними даними, в обох групах тварин. Проте, рівень останніх у вказаний період експерименту, у тварин старшої вікової групи, порівняно з дорослою, був вищим на 42,0 % ($p<0,001$). Слід вказати,

що концентрація ЦІК у дорослих щурів з 7-ї до 14-ї доби досліду знизилася на 29,8 % ($p<0,001$). Водночас у старих експериментальних тварин у ці ж терміни встановлено лише тенденцію до зниження ЦІК. Менш значне зростання вмісту ЦІК у старих тварин ми спостерігали у всі періоди дії адреналіну в кардіотоксичній дозі.

Під час проведення порівняльного аналізу комплементарної активності сироватки крові обох груп тварин за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі було виявлено достовірне її зростання вже на 1-у добу експерименту та практично стійке підвищення впродовж усього періоду спостереження, причому більшою мірою у дорослих тварин. Активність комплементу в здорових тварин з віком знижується. Так, рівень його в сироватці крові дорослих щурів становив (36,85±0,85) гем. од., перевищуючи аналогічний показник у старих тварин на 8,0 % ($p<0,05$). На 1-шу добу розвитку АУМ комплементарна активність сироватки крові відносно контролю була підвищеною яак у дорослих, так і старих щурів.

Через 3 доби після введення адреналіну (період максимальної активності комплементу) в сироватці крові дорослих тварин активність досліджуваного показника була у 1,49 ($p<0,001$) раза вищою за показник інтактної групи, а у старих щурів – у 1,36 раза відповідно.

При порівнянні комплементарної активності сироватки крові між досліджуваними групами тварин встановлено, що в зазначений термін даний показник у дорослих піддослідних щурів відносно старих був на 19,5 % ($p<0,001$) вищим. На 7-у добу АУМ, порівняно з 3-ю добою, активність комплементу знизилась на 23,3 % ($p<0,001$) і до кінця експерименту суттєво, на 9,7 % ($p<0,01$) перевищувала контрольну величину. Разом з тим у старих дослідних щурів комплементарна активність сироватки крові вірогідно не відрізнялася від значень попереднього терміну спостереження, однак у наступний період відбувалося різке зниження вказаного імунологічного параметра до вихідного рівня, відтак активність комплементу сироватки крові станом на 14-у добу АУМ у дорослих щурів була в 1,27 ($p<0,001$) раза

вищою, ніж у тварин старшої вікової групи.

Таким чином, за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі відбуваються суттєві зміни в гуморальній ланці імунітету – диспропорційно зростає вміст основних класів імуноглобулінів, рівень ЦІК, активність комплементу. Ці порушення більш виражені у старих тварин. Стійке підвищення рівня ЦІК, високі значення імуноглобулінів у сироватці крові старих щурів вказують на значно тривалішу реституцію їх імунологічних параметрів до 14-ї доби АУМ.

Значну роль в імуннореактивності організму відіграє фагоцитарна система. З огляду на це, ми поставили собу за мету вияснити як змінюється її активність за розвитку адренергічного пошкодження.

Нами встановлено, що показники ФАЛ цільної крові дорослих і старих інтактних щурів відрізнялись. Так, в останніх, порівняно з дорослими тваринами, виявлено достовірно нижчі значення ФЧ (на 7,5 %, $p<0,01$), а % ФЛ – вірогідно не відрізнявся.

За дії адреналіну в кардіотоксичній дозі суттєво погіршувалася ФАЛ у досліджуваних групах тварин, причому значніші порушення спостерігалися в старих піддослідних щурів. Характерним було те, що порушення фагоцитозу у старих тварин були виявлені вже на 1-у добу АУМ, водночас ФАЛ дорослих експериментальних тварин у цей термін мала лише тенденцію до зниження.

Через 3 доби після введення адреналіну встановлено різке пригнічення ФАЛ як у старих, так і у дорослих піддослідних щурів. При порівнянні показників дорослих і старих щурів виявлено, що у вказаний період кількість фагоцитуючих лейкоцитів у крові старих тварин була нижчою на 10,3 % ($p<0,01$), а ФЧ було нижчим на 17,8 % ($p<0,001$). На 7-у добу розвитку АУМ ФАЛ була зниженою в обох групах щурів, при цьому відмінності між дорослими і старими зберігалися і достовірно відрізнялися між собою. До кінця експерименту показники ФАЛ у дорослих тварин зросли, але рівня інтактних не досягли при стійкому пригніченні їх у старих.

Таким чином, за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі суттєво пригнічується ФАЛ у тварин обох вікових груп, причому порушення більш виражені у старих тварин, на що вказує глибока депресія їх фагоцитарної системи до 14-ї доби АУМ.

Як вказують ряд дослідників [259], характер імунної відповіді за розвитку патології певною мірою залежить від ступеня ендогенної токсемії. Крім того відомо, що МСМ характеризуються кардіодепресивною та мембранодеструктивною дією. Тому з'ясування особливостей перебігу синдрому ендогенної інтоксикації у тварин за розвитку АУМ з урахуванням вікових особливостей, можливо, дасть новий поступ в розумінні механізмів ураження міокарда, встановить залежність його від віку.

Ступінь вираженості ендогенного токсичного синдрому ми оцінювали за вмістом у сироватці крові МСМ та СЗЕ.

Одним з найбільш достовірних маркерів вираженості токсичного синдрому вважають вміст молекул середньої маси. Отримані ками резьтати свідяать, що вміст МСМ/254, які містять ланцюгові амінокислоти, в сироватці крові старих здорових щурів, на відміну від дорослих, був достовірно вищим. Поряд із цим, рівень МСМ/280 (ароматичні амінокислоти) крові згаданих вище груп тварин суттєво не відрізнявся.

Вже на 1-у добу після введення адреналіну нами встановлено збільшення вмісту МСМ/254 і МСМ/280 як у дорослих, так і у старих піддослідних тварин, але найвищого рівня вміст фракцій МСМ у сироватці крові піддослідних груп щурів сягнув на 3-ю добу експерименту і більше у тварин старшої вікової групи. Аналізуючи динаміку маркерів ЕІ в більш пізні терміни спостереження (7-14-а доба експерименту), варто відзначити тривалу персистенцію токсичних метаболітів в організмі старих тварин, на що вказують достовірно вищі величини МСМ/254, МСМ/280. Станом на 14-у добу АУМ рівень МСМ/254 в сироватці крові старих піддослідних щурів становив 115,5 % ($p<0,01$), МСМ/280 – 126,6 % ($p<0,001$) від норми. Водночас у дорослих тварин в зазначений термін вміст МСМ/254 досягав

рівня інтактних тварин, а концентрація МСМ/280 становила 111,6 % від норми. Зростання МСМ значнішим був для пулу МСМ/280. У всі періоди спостереження нами встановлено переважання рівня МСМ/254 і МСМ/280 в сироватці крові старих експериментальних тварин відносно дорослих. Це може бути наслідком як безпосереднього токсичного впливу, так і пригніченням функціональної активності системи детоксикації, внаслідок чого може порушуватись знешкодження ендогенних токсинів і нагромадження проміжних продуктів метаболізму [104].

Про вікові зміни ЕІ за умов розвитку АУМ свідчить також величина СЗЕ. Отримані нами результати свідчать, що у старих інтактних тварин рівень СЗЕ був вищим, ніж у дорослих щурів. Ці дані підтверджують наведені вище результати про зростання в здорових тварин в процесі старіння рівня ЕІ.

Після введення адреналіну в кардіотоксичній дозі встановлено вірогідне зростання СЗЕ в обох групах тварин. Ступінь зростання цього показника, залежав від терміну дії адреналіну та відрізнявся в старих і дорослих щурів. Так, рівень СЗЕ в старшій віковій групі на 3-ю добу експерименту, порівняно з контролем, був достовірно вищим, ніж у дорослих. В наступні терміни дослідження величина СЗЕ обох груп щурів знижувалася, більшою мірою у дорослих тварин. Рівень СЗЕ у дорослих експериментальних тварин до 14-ї доби АУМ нормалізувався, а у старих був вищим за контрольні значення, при цьому СЗЕ крові старих дослідних щурів була в 1,15 ($p<0,01$) раза вищою відносно дорослих тварин.

Отже, за дії адреналіну в кардіотоксичній дозі розвивається синдром ендогенної інтоксикації, про що свідчить ріст маркерів ЕІ – молекул середньої маси (МСМ/254, МСМ/280) та СЗЕ. Вираженість синдрому є більшою у старих тварин і в перші доби експерименту.

Таким чином зазначені дані вказують на різницю метаболічних процесів у гепатоцитах тварин різного віку, а отже, можна сподіватись на відмінність їх відповіді на стресовий подразник. Це підтверджується

дослідженнями ряду авторів. Встановлено, що в тканині печінки дорослих тварин рівень споживання кисню нижчий в порівнянні з старими [95]. Оскільки недостатність О2 в паренхіматозній тканині супроводжується значним зниженням енергетичного заряду і активацією ферментів, то, напевно, печінці старих тварин для виконання своїх функцій потрібна більша кількість цього необхідного для життєдіяльності елемента [218].

Морфологічними дослідженнями встановлено, що печінка дорослих і старих тварин має однотипну будову. Центральні вени мало або помірно - повнокрівні, навколо них відмічається радіальне розміщення балок гепатоцитів і синусоїдних капілярів. Гепатоцити мають чіткі контури, цитоплазма їх рожева, ядра округлої форми. Глікоген в помірній кількості виявляється переважно в гепатоцитах центролобулярної зони. Електронно-мікроскопічно в каріоплазмі гепатоцитів переважає еухроматин, ядерця розміщені ексцентрично. Мітохондрії округлої форми з помірно електронно-щільним матриксом. Ендоплазматичний ретикулум і комплекс Гольджі представлений ламінарними структурами, іноді з пухирчатими розширеннями. Вміст глікогену помірний. Ми не виявили статистично достовірної різниці між показниками діаметру гепатоцитів і їх ядра, а також індексів ядерно-цитоплазматичного і стромально-паренхіматозного співвідношення як у зрілих - так і у тварин старечого віку.

Так морфометричними дослідженнями встановлено, що індекс стромально-паренхіматозного співвідношення зріс на 36 % ($p<0,001$) у зрілих тварин і на 56 % ($p < 0,005$) у старечих, що свідчить про більшу проникливість судинної стінки саме у щурів другої групи досліджень. Слід зауважити, що у них були більш суттєві прояви ураження гістогематичного бар'єру. Так, відповідно до даних електронно-мікроскопічного аналізу, на першу годину досліду спостерігається порушення капілярного кровотоку, підвищення транскапілярного збміну і початкові прояви альтерації ендотеліацитів. Більш виражену ступінь набряку і деструкції ендотеліоцитів з розволокненням базальної мембрани ми спостерігали у тварин старечого

віку. Це призводило до підвищення судинної проникливості з розвитком пери-заскулярного набряку. Отже, створювалися умови для порушення капілярно-паренхіматозного співвідношення. В кінцевому етапі розвивалися зерниста, жирова і гідропічна дистрофії гепатоцитів, що відображалось на функціональній здатності печінки. Якщо перший тип дистрофії слід розглядати як прояв адаптивних механізмів, то два інших свідчили про їх зрив.

Структурна субклітинна перебудова гепатоцитів практично торкалася всіх їх компонентів. В першу чергу відбувалася зміна енергетичного апарату забезпечення функцій клітини. Більшість мітохондрій знаходились в стані гіпертрофії і набухання. В останніх кількість крист зменшена, або фрагментована, а матрикс, як правило, просвітлений, що свідчить про енергетичне виснаження вказаних органел.

Відомо, що набряк клітини проявляється у зміні колоїдно-осмотичної характеристики тканини. Як результат, в канальці ендоплазматичного ретикулуму, по яких транспортуються іони, в надлишку поступає вода. В наших дослідах це електронно-мікроскопічно виражалося в різкому розширенні його цистерн і пониженні електронної щільності цитоплазми. Про зниження енергетичного балансу гепатоцитів свідчило також зменшення гранул глікогену, як при гістохімічному дослідженні, так і на субмікроскопічному рівні.

Таким чином, отримані нами морфологічні дані засвідчують, що через годину після введення кардіотоксичної дози адреналіну в печінці розвивається низка морфо-функціональних змін, які поєднують як ушкоджуючі, так і адаптивні механізми. Менш стійкими до дії адреналіну, а отже і експериментального стресу, виявилися старі тварини.

Комплексним дослідженням печінки на 24 годину після введення кардіотоксичної дози адреналіну показано, що поряд із деструктивними змінами активуються процеси компенсаторно-пристовувального характеру, направлені на відновлення функції печінки.

Про активацію процесів внутрішньоклітинної регенерації, як найбільш універсальної на 24 годину після введення кардіотоксичної дози адреналіну, свідчать морфологічні дані. Гістологічно встановлено, що поряд із гепатоцитами з ознаками дистрофії, більшість зберігають звичайну будову і тинкторіальні властивості, що створює асинхронність, "мозаїчність" пошкоджень. Слід зауважити, що в цей період зростає кількість двуядерних і темних гепатоцитів. Останні, інколи, утворювали цілі дольки. На відміну від інтактних тварин проглядаються розширенні просвіти Дісе. Гепатоцити збільшені в об'ємі. Відмічається дискомплексація балок у часточках. Цитоплазма центролобулярних гепатоцитів інтенсивно сприймає барвник. Збільшується кількість пиловидних крапель жиру у поєднанні із зменшенням гранул глікогену. Цитоплазма периферійних гепатоцитів зерниста, сітчастої структури. В ній є велика кількість дрібних вакуолей, накопичуються дрібні крапельки жиру, глікоген не виявляється.

Електронно-мікроскопічне дослідження на 24 год досліду теж свідчить на користь стимуляції компенсаторно-пристосувальних процесів і зменшення вираженості деструкції. Характерною ознакою для цього періоду було зменшення вираженості периваскулярного і цитоплазматичного набряку. Часто в одному капілярі спостерігалась наявність "світлих і темних" ендотеліоцитів. В перших відмічались ознаки деструкції, а в других - активація мікропіноцитозу.

Останнє свідчить про посилення обміну через ендотелій капіляру. Таку перебудову капілярів ми розцінюємо як прояв гетерогенності, направлений на збереження резервних можливостей в системі кровообігу. Енергетичний апарат гепатоцитів, в основному, зберігав свою структуру. Слід зазначити, що у цей період експерименту, поряд із мітохондріями, яким були притаманні ознаки енергетичного виснаження, зустрічались органели з явищами біогенезу. Останній поєднувався з гіпертрофією органел, ґрунтовим розміщенням і наявністю дрібних мітохондрій із щільним матриксом.

Таким чином, розвивається компенсаторний процес у вигляді

внутрішньоклітинної регенерації. Аналіз електронограм також засвідчив "нормалізацію" вмісту глікогену.

Зазначені дані засвідчують, що через 24 години після введення кардіотоксичної дози адреналіну морфо-функціональні процеси в печінці переходять на більш збалансований режим. Такий перехід інтенсивніше виражений у дорослих і менше – у старих тварин.

Такі глибокі морфологічні порушення, на нашу думку, в першу чергу пов'язані з вищою активністю ПОЛ та нижчою активністю антиоксидантної системи. А це, в свою чергу, є пусковим моментом до розвитку порушень, які ми вивчали. Це узгоджується з літературними даними [136, 173, 234].

В перипортальних трактах сполучна тканина пухка із проявами набряку. Просвіти вен розширені, повнокрівні. Ендотеліоцити набряклі, видаються в просвіт судин, ядра округлі, гіперхромні. Артерії теж повнокрівні. Ендотеліоцити розміщуються у вигляді черепиці. Міоцити інтенсивно фарбуються еозином.

У експериментальних щурів з вираженими старечими змінами та модельованою АУМ на першу добу гістологічні дослідження виявляють зміни аналогічні до змін у першій віковій експериментальній групі. Серед особливостей можна відмітити більш виражені деструктивні зміни периферійних гепатоцитів, а також наявність поодиноких двохядерних гепатоцитів центробазилярного сектору. Зустрічаються обширні гістіолімфоцитарні інфільтрати в перипортальних ділянках.

Гепатоцити набухають, спостерігається дискомплексація пластинок у часточках. Цитоплазма клітин сітчастоподібна містить численні різні за розмірами вакуолі. Спостерігається каріолізис та цитоліз гепатоцитів.

На третю добу експерименту у статевозрілих щурів відмічено посилення патологічних змін у периферійних відділах часточки. Дистрофічні прояви розвиваються від периферії до центру. Повнокрів’я центральних вен та синусоїдів помірне. Периферійні гепатоцити не мають чітких меж, часто характеризуються плазморексисом. В інших цитоплазма дрібнозерниста,

вакуолізована. Гістологічно виявляються різних розмірів краплі жиру, глікоген відсутній. Комплексація пластинок порушена.

В центральному секторі комплексація балок теж порушена внаслідок набухання цитоплазми гепатоцитів. Простори розширені, містять гомогенну еозинофільну масу. По ходу синусоїдів відмічається помірна лімфоцитарна інфільтрація. Ядра Купферовських клітин збільшені, полігональної форми, гіперхромні. Зазначені клітини переважно скупчуються біля центральних вен.

В перипортальних відділах спостерігається значна лімфогістіоцитарна інфільтрація, набряк, розволокнення колагенових білків та ознаки плазморагії.

У тварин пострепродуктивного віку зміни печінки є аналогічними, але більш виражені. Суттєво розвинулась дискомплексація балок у всіх відділах часточки. Дистрофічним і некробіотичним процесом уражені переважно периферійні гепатоцити. У перипортальних трактах виявлялася лімфоплазмоцитарна інфільтрація. Збільшується кількість фібробластів.

Результати гістологічного дослідження в зрілих тварин, що були проведені через тиждень після уведення кардіотоксичної дози адреналіну вказують на зменшення проявів набряку строми і застою крові в синусоїдах. Водночас зберігається зернистість цитоплазми гепатоцитів. У загальній якісній характеристиці печінкових клітин переважають гепатоцити великих розмірів, що зустрічаються переважно в центролобулярних відділах. Вони містять одне велике ядро, або ж по два малих. Це вказує на переважання регенераторних процесів в даний період експерименту. Останнє підтверджується збільшенням кількості фібробластів та фіброцитів за ходом перипортальних трактів. Глікоген виявляється переважно в гепатоцитах, що розміщені біля центральних вен. У гепатоцитах периферійних відділів виявляли білі пилоподібні краплі жиру в той час як гранули глікогену відсутні.

Проведені дослідження гістопрепаратів печінки із щурів з вираженими

старечими змінами через тиждень після АУМ вказують на активацію компенсаторно-пристосувальних процесів, що виражилася у збільшенні кількості двоядерних печінкових клітин та об’єму центролобулярних гепатоцитів. Водночас спостерігалися більш виражені прояви гідропічної та жирової дистрофії периферійних гепатоцитів. Цей феномен ми пов’язуємо із посиленням гіпоксичних проявів, що виникла внаслідок капіляризації синусоїдів та дезорганізації сполучної тканини за ходом артеріол і венул портальних трактів. В цих ділянках спостерігалася значна клітинна інфільтрація, що складалася із лімфоцитів, плазмоцитів, фібробластів і фіброцитів. Поряд з цим наявність сегментоядерних лейкоцитів навколо поодиноких некротично змінених гепатоцитів свідчить про незавершеність гострого періоду перебігу патологічного процесу. Характерно, що зростання кількості та величини жирових крапель у гепатоцитах відбувається на фоні відсутності гранул глікогену в цитоплазмі клітин.

Проведені гістологічні дослідження печінки зрілих тварин на 14 добу після введення кардіотоксичної дози адреналіну засвідчують переважання процесів відновлення над процесами ушкодження.

Гепатоцити розміщені у вигляді пластин. Орієнтація останніх дещо порушена в периферійних відділах часточки. Об’єм клітин збільшений, відмічається наявність двоядерних клонів і активізація їх поділу. Водночас відмічаємо ознаки капіляризації синусоїдів і фіброз перипортальних трактів. На відміну від описаних вище змін, у щурів 2-ої вікової групи на 14 добу після введення кардіотоксичної дози адреналіну поряд із активізацією процесів регенерації спостерігалася наявність дистрофічних змін гепатоцитів.

Зміни в печінці, які виникають внаслідок дії кардіотоксичної дози адреналіну, характеризують нервову, судинну і метаболічну стадії шоку [54, 71]. Постійною ознакою таких змін є добре виражена гідропічна дистрофія клітин печінки, що проявляється гідратацією цитоплазми, "розмиванням" плазматичної мембрани, вакуолізацією цитоплазматичної сітки, деструкцією

мітохондрій [67].

З швидким розвитком гідропічної дистрофії пов'язана практична відсутність в печінці змін компенсаторного характеру, що характерно для гепатоцитів старих тварин.

У наших дослідах при електронно-мікроскопічних дослідженнях постійно визначаються ознаки порушення енергетичного метаболізму, собливо старих тварин: зменшення мітохондрій і їх поліморфізм, переважання набухших форм з фрагментованими кристами, зниження вмісту АТФ. В гепатоцитах зростає число гранул ліпофусцину і активність кислої фосфатази, пошкоджується стабільність лізосомальних мембран. Зміни енергетичного метаболізму, підвищення ПОЛ, прогресування жирової та білкової дистрофії обумовлюють переважання деструктивних процесів в клітинах, особливо у старих тварин.

Таким чином, проведені нами дослідження дозволили встановити, що стан гострого стресу, спричинений кардіотоксичною дозою адреналіну, характеризує в печінці структурні зміни, що свідчать про формування адаптивної реакції негайного типу. Остання реалізується в умовах обмежених можливостей її пластичного забезпечення в зв'язку з атаболічним напрямком обмінних процесів в органі. Кардіотоксичний вплив адреналіну спричиняє дистрофічні та некротичні зміни гепатоцитів. Найбільш виражений прояв цих змін спостерігається на 3 добу після введення кардіотоксичної дози адреналіну. Тварини з вираженими старечими змінами менш резистентні до впливу кардіотоксичної дії адреналіну. На 7 добу після введення кардіотоксичної дози адреналіну в загальноморфологічних проявах ураження печінки переважають компенсаторно-пристосувальні процеси, також спостерігається фіброз перипортальних трактів і капіляризація синусоїдів, що закріплює прояви гіпоксії.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, що знайшло своє відображення у встановленні вікових особливостей морфофункціональних та біохімічних змін у печінці за дії адреналіну у кардіотоксичній дозі. Це наукове завдання вирішене шляхом експериментального вивчення активності вільнорадикальних процесів, стану антиоксидантної системи, мембранних структур гепатоцитів, особливостей імунного гомеостазу, вираженості ендогенної інтоксикації та морфологічних змін у печінці дорослих і старих тварин за дії адреналіну у кардіотоксичній дозі.

1. У старих щурів, порівняно з дорослими, введення адреналіну у кардіотоксичній дозі призводить до більшої активації вільнорадикального окиснення ліпідів у печінці та крові, про що свідчить зростання вмісту ТБК-активних продуктів на 57 % і гідропероксидів ліпідів – на 47 %, а також зміни активності ферментної та неферментної ланок антиоксидної системи (гальмування активності супероксиддисмутази і каталази, зниження рівня SH-груп у печінці, підвищення вмісту церулоплазміну з фазними змінами активності каталази і рівня SH-груп у крові). Прояви дії адреналіну найбільш помітні на першу і третю доби експерименту.

2. За дії адреналіну у кардіотоксичній дозі значно зростає активність маркерних ферментів цитолізу у сироватці крові (аспартатамінотрансферази – в 1,92 раза у дорослих та в 2,56 раза у старих тварин, аланінамінотрансферази – в 1,24 та 1,55 раза відповідно). Найбільших змін вони зазнають у тварин старшої вікової групи на першу і третю доби експерименту.

3. Адреналінове ушкодження міокарда супроводжується суттєвими змінами імунного гомеостазу організму, більш вираженими у старих тварин: диспропорційно зростає вміст основних класів імуноглобулінів, рівень циркулюючих імунних комплексів і активність комплементу при

одночасному зниженні фагоцитарної активності лейкоцитів. Стійке підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів, високі значення сироваткових імуноглобулінів основних класів та глибока депресія фагоцитарної системи у старих щурів вказують на значно тривалішу реституцію імунологічних параметрів до 14-ї доби адреналінової міокардіодистрофії.

4. Дія адреналіну в кардіотоксичній дозі викликає розвиток ендогенної інтоксикації, на що вказує зростання концентрації молекул середньої маси і сорбційної здатності еритроцитів, особливо у старих тварин на першу і третю доби адреналінового ушкодження міокарда.

5. Адреналін в кардіотоксичній дозі спричиняє дистрофічні та некротичні зміни гепатоцитів, найбільш виражений прояв яких спостерігається у старих тварин на третю добу після введення адреналіну. З сьомої доби починають переважати компенсаторно-пристосувальні процеси, а також спостерігається фіброз перипортальних трактів і капіляризація синусоїдів як наслідок гіпоксії.

6. Більша вираженість порушень про- та антиоксидних процесів, функціонального стану мембран гепатоцитів, імунного гомеостазу, вищий рівень маркерів ендогенної інтоксикації в старих тварин знижують функціональні та адаптивні можливості організму за умов сильного адренергічного впливу і є одними з факторів, що визначають гепатотоксичність адреналіну у тварин даної вікової групи.

7. Гетерогенність метаболічних, альтеративних і компенсаторно-пристосувальних процесів у печінці, зумовлених кардіотоксичною дозою адреналіну, а також вищий ступінь вираженості їх у старих тварин є свідченням того, що на розвиток даного патологічного процесу суттєво впливає віковий чинник.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию / Г.Г. Автандилов // М.: Медицина, 1980. – С. 8-99.
2. Адаптация организма к повреждающему действию адреналина / Е.А.Маркова, И.Р.Мисула, Н.М.Васыльцив [и др.] // Тез. докл. Первого Российского конгреса по патофизиологии с международным участием: Патофизиология органов и систем. Типовые пат. процессы – М., 1996. – С. 228-229.
3. Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму / О.О.Маркова, І.Л.Попович, А.В.Церковнюк [та ін.] – К:, Комп'ютерпрес. – 1997. – 126 с.
4. Активность ферментов углеводного обмена в печени в начальный период экспериментального очагового некроза миокарда. / А.К. Прашкявичус, Л.Ю.Лукошявичус, В.М.Григалюнене [та ін.] //В кн.: Биохимическая характеристика патологических процессов. Серия "Экспериментальная медицина". – Рига: Зинатне, 1980. – №8. – С. 98-102.
5. Акулова Ф.Л., Миокардиодистрофия при хронических гепатитах у детей / Ф.Л. Акулова, Т.Г. Котова, Т.М. Антончик // Кардиомиопатии и некоторые заболевания миокарда. – М., 1985. – С. 102-104.
6. Аминоацил-Т-РНК-синтетазы печени кроликов при экспериментальном инфаркте миокарда / Г.А.Родовичюс, М.И.Коваленко, Л.М.Иванов [и др.] // Доклады АН Украинской ССР, серия "Б", Киев, 1982. – №4. – С. 63-65.
7. Амосова Е.Н. Кардиомиопатии / Е.Н. Амосова // Киев: Книга плюс, 1999. – 420 с.
8. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности / Е.Н. Амосова // Киев, 2000. – 8 с.
9. Андреева Л.И. Модификация метода определения пероксидей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.

10. Андрейчин М.А. Особливості функціонально-морфологічних змін печінки при токсичному гепатиті в залежності від індивідуальної резистентності організму до гіпоксії / М.А. Андрейчин, Л.Т. Виклюк, М.С. Гнатюк // Фізіол. журн. – 1993. – Т. 39, № 2-3. – С. 52-56.
11. Антиоксидантна система захисту організму (огляд літератури) / І.Ф. Бєлєнічев, Е.Л. Левицький, Ю.І. Губський [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. – 2002. – № 2. – С. 14-23.
12. Антистрессорное и ангиопротекторное влияние оксида азота на крыс линии Крушинского-Молодкиной, генетически предрасположенных к аудиогенной эпилепсии / О.Е. Фадюкова, В.С. Кузенков, В.П. Реутов [и др.] // Рос. физиол. журн. им И.М. Сеченова. – 2005. – Т. 91, № 1. – С. 89-96.
13. Аренд Ю.Э. О нейроэндокринной регуляции состояния паренхимы печени / Ю.Э. Аренд, Т.Ю. Торпато / "Уч. зап. Тарт. ун-та". – 1984. – № 686. – С. 53-60.
14. Арчаков А.И. Микросомальное окисление / А.И. Арчаков // М.: Наука, 1975. – 326 с.
15. Асанов Э. О. Возрастные особенности интенсивности пероксидного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы при гипоксическом стрессе / Э. О. Асанов, М. В. Беликова // Пробл. старения и долголетия. – 2006. – Т. 15, № 4. – С. 285–290.
16. Бабак О.Я. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2 (12). – С. 85-89.
17. Барабой В.А. Механизм стресса и пероксидное окисление липидов / В.А. Барабой // Успехи соврем. биологии. – 1991. – Т.3, № 6. – С. 922-931.
18. Безруков В. Вікові особливості впливу нітровазодилататорів на серцево-судинну систему / В. Безруков, Н. Сикало // Клін. фармакол. – 2003. – № 10. – С. 2-7.
19. Белоусова В.В. Соотношение энергопотребляющих и энергосинтезирующих реакций в гепатоцитах крыс при разных О2-дефицитных состояниях

/ В.В. Белоусова, А.М. Дудченко, Л.Д. Лукьянова // Бюлл. эксп. биол. – 1992. – № 12. – С. 588-590.

20. Березовский В.А. О роли печени в формировании реактивности организма к кислородной недостаточности / В.А. Березовский, А.И. Назаренко // Актуальн. пробл. соврем. патофизиол. Тезисы, докл. Всесоюз. конфер. – Киев, 1981. – С. 45–46.
21. Березовский В.А. Критерии индивидуальных вариаций реактивности системы дыхания / В.А. Березовский, В.И. Носарь, Л.А. Курбаков // Физиол. журнал. – 1989. – Т.35. – С. 62-67.
22. Бєленічев І.Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І.Ф. Бєленічев, С.І. Коваленко, В.В. Дунаєв // Ліки. – 2002. – № 1-2. – С. 43-47.
23. Блюгер А.Ф. Тайны и парадоксы печени (Азбука гепатологии). – М.: Знание, 1988. – 224 с.
24. Блюгер А.Ф. Проблема пероксидного окисления липидов в гепатологии / А.Ф. Блюгер, А.Я. Майоре // Успехи гепатологии, вып.7. – Рига, 1978. – С. 22-54.
25. Бондарь Т.Н. Роль нарушений метаболизма оксида азота в развитии атеросклероза / Т.Н. Бондарь, Л.Н. Яковлева // Укр. терапевт. журнал. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 16-19.
26. Бутенко Г.М. Иммунитет при старении / Г.М. Бутенко // Междунар. мед. журн. – 1999. –№2. – С. 6-10.
27. Быковская К.Н. Гистологическое, электронномикроскопическое и биохимическое изучение печени крыс с експериментальной кардиомиопатией / К.Н. Быковская, Д.А. Мошков, Л.В. Позе // Архив патологии. – 1981. – Т.43. – С. 43-48.
28. Вальвачев Н.И. Статистический метод в медицинской практике с применением микро ЭВМ и персональных компьютеров / Н.И. Вальвачев, М.И. Рижма // Минск: Беларусь, 1989. – 112 с.

29. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А.Ф.Ванин // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 3-5.
30. Василенко В.Х. Миокардиодистрофия / В.Х. Василенко, С.Б.Фельдман, Н.И. Хитров – М.: Медицина, 1989. – 271 с.
31. Васин М.В. Влияние адреналина на циклические нуклеотиды и активность сукцинатдегидрогеназы / М.В. Васин, Т.В. Петрова, Л.В. Королева // Физиол. журн. СССР. – 1991. – Т.77, № 4. – С. 106-108.
32. Веревкина Н.В. Колориметрический метод определения SH-групп и S-S-связей в белках при помощи 5,5-дитиобис (2-нитробензоновой) кислоты / Н.В. Веревкина, А.И. Точилкин, Н.А. Попова // Современ. методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 223-231.
33. Виклюк Л.Т. Токсичний гепатит у тварин з різною стійкістю до гіпоксії / Л.Т. Виклюк // Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Київ, 1994. – 16 с.
34. Вікові особливості ультраструктурних змін міокарда при гіпоксичному прекондиціюванні та ішемії-реперфузії ізольованого серця щурів / А. Г. Портниченко, К. В. Розова, М. І. Василенко [та ін.] // Фізіол. журн. – 2007. – Т. 53, № 4. – С. 27–34.
35. Вірастюк Н.Г. Діагностичне значення змін клітинного імунітету у хворих на хронічні токсичні гепатити / Н.Г. Вірастюк // Наук. вісн. Ужгородського університету. Серія: Медицина, досл. – 2003. – № 21. – С. 86-89.
36. Владимиров О.А. Дослідження ролі системи L-аргінін – NO з метою профілактики та лікування серцево-судинних захворювань вагітних / О.А. Владимиров, Н.І. Тофан // Фізіол. журн. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 73-78.
37. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов / Ю.А. Владимиров // Пат. физиол. – 1989. – № 4. – С.7-19.
38. Влияние L-аргинина L-глутамата на показатели азотистого обмена в условиях аммиачной интоксикации / Ю.В. Меркулова, Л.А. Чайка,

О.Н. Гомон, Л.И. Белостоцкая // Укр. біохім. журн. – 2002. – Т. 74, № 4а (додаток 1). – С. 62.

39. Влияние развития экспериментального инфаркта миокарда на акцепторную активность РІЖ печени кроликов / А.К.Прашкявичюс, А.Ю.Лукошявичюс, М.И.Коваленко [и др.] // Кардиология. – 1982. – № 1. – С. 105.
40. Влияние убихинона-10 на энергетический обмен и ПОЛ в миокарде крыс при ишемии / В.Н. Крылов, Л.Д. Лукьянова, А.С. Корягин [и др.] // БЭБИМ. – 2000. – Т. 130, № 7. – С. 35-38.
41. Волкова Н.А. Морфологическая характеристика ткани и изолированных клеток печени при различных методах выделения / Н.А. Волкова, О.А. Семенченко // Структур.-функц. единицы и их компоненты в органах висцер. систем в норме и патол.: Тез. докл. науч.-практ. конф., Харьков, 1-3 окт. 1991 г. – С. 46-48.
42. Волосянко А.Б. Роль імунних комплексів при хронічних гепатитах В у дітей і їх динаміка в процесі лікування / А.Б. Волосянко // Одеський медичний журнал. – 2000. – № 6. – С. 56-58.
43. Возрастные изменения активности совбоднорадикальных процессов в тканях и сыворотке крови крыс /В.Н. Анисимов, А.В. Арутюнян, Т.И. Опарина [и др.] // Росс. физиол. журнал. – 1999. – 85, № 4. – С. 502 – 507.
44. Возрастные изменения супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в цитозоле и митохондриях печени крыс / Ланкин В. 3., Тихазе А. К., Лемешко В. В. [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1981. – Т. 92, № 9. – С. 310-311.
45. Вплив інтервальних гіпоксичних тренувань та екзогенного оксиду азоту на процеси енергозабезпечення та ліпопероксидації у печінці щурів за умов гострої гіпоксії / Т.В. Серебровська, Н.М. Кургалюк, В.І. Носар [та ін.] // Фізіол. журн. – 2001. – Т. 47, № 1. – С. 85-92.
46. Вплив структурних порушень нейтрофілів крові на їх фагоцитарну активність / Дорощак І., Лихацький П., Мудь О. [та ін.] // Матеріали IV

Міжнародного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С. 364.

47. Вторичная тканевая гипоксия /Под общей редакцией А.З.Колчинской – К.: Наукова думка, 1983. – 256 с.
48. Выявление и оценка депо NO в организме бодрствующей крысы / С.Ю. Машина, А.Ф. Ванин, В.А. Сереженков [и др.] // БЭБИМ. – 2003. – Т. 136, № 7. – С. 32-36.
49. Выявление и характеристика разных пулов депо оксида азота в стенке сосуда / М.А. Власова, А.Ф. Ванин, Б. Мюллер [и др.] // Общая патология и патологическая физиология. – 2003. – Т. 136, № 9. – С. 260-264.
50. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидропероксидей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
51. Ганджа І.М. Некоронарогенні захворювання серцевого м'яза / І.М. Ганджа, Г.І. Лисенко, О.І. Мінаков – К.: Здоров'я, 1993. – 125 с.
52. Гаргін В.В. Взаємодія оксиду азоту та симпатичної іннервації при ішемічній хворобі серця / В.В. Гаргін // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 2. – С. 8-9.
53. Гіпоксія міокарда та резистентність організму / О.О.Маркова, І.Р.Мисула, В.В.Файфура [та ін.] // Фізіол. журн. – 1996. – №3-4. – С. 65.
54. Глумов В.Я. Морфометрический анализ в оценке паренхиматозно-стромального отношения печени в норме и патологии и его роль в прогнозе заболевания / В.Я. Глумов // В кн.: Количественные методы в изучении морфогенеза и регенерации. – 1984. – С. 35.
55. Глутаргін – механізм реалізації антитоксичних фармакологічних властивостей при гострих і хронічних ураженнях печінки / Ю.В. Меркулова, Л.О. Чайка, О.Н. Гомон [та ін.] // Ліки. – 2004. – № 1-2. – С. 91-98.
56. Глєбова Д. Ю. Зміни енергетичного метаболізму і перекисного окислення ліпідів у печінці при гострій інтоксикації нітратом натрію та використанні гіпербаричної оксигенації /Д.Ю. Глєбова //Автореф. дис... канд. мед. наук

(14.03.04) / НАН України; Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця. – К., 1998. – 15с.

57. Гнатюк М.С. Структурні зміни в серці при адреналіновій міокардіодистрофії та харчовій деривації в експерименті / М.С. Гнатюк, Ю.І. Сливка //Вісн. Науков. Досліджень. – 2002. – №2. – С. 113-115.
58. Гнивова К.З. Функция печени у больных инфарктом миокарда различного возраста / К.З. Гнивова, Г.А. Кулбыбаев //Всесоюзный съезд геронтологов и ге-патологов. Тезисы и рефераты. Киев, 1982. – С. 196-198.
59. Гоженко А.І. Вплив аргініну на функціональний стан нирок щурів при сулемовій нефропатії / А.І. Гоженко, О.С. Федорук, І.В. Погоріла // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 26-30.
60. Горбунова А.В. Концентрация катехоламинов в крови кроликов с разной устойчивостью сердечно-сосудистой системы к эмоциональному стрессу / А.В. Горбунова, Н.Н. Лобанова, С.И. Каштанов // Пат. физиол. – 1991. – № 1. – С. 7-9.
61. Гостра ішемія-реперфузія міокарда: роль системи оксиду азоту / О.О. Мойбенко, М.Я. Юзьків, Л.В. Тумановська [та ін.] // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 34-42.
62. Граник В.Г. Метаболизм L-аргинина / В.Г. Граник // Химико-фармацевт. журнал. – 2003. – Т. 37, № 3. – С. 3-20.
63. Гриневич Ю.А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю.А. Гриневич, А.М. Алферов // Лаб. дело. – 1981. – № 8. – С 493-495.
64. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер – Л.: Медицина, 1978. - 294 с.
65. Гусев В.А. Супероксидный радикал и супероксиддисмутаза в свободнорадикальной теории старения / В.А. Гусев, Л.Ф. Панченко // Вопр. мед. химии. – 1982. – № 4. – С. 8–24.
66. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени / Ю.И. Губский – К.: Здоров'я, 1989. – 168 с.

67. Гузеева В.А. Некоторые клинические, биохимические, морфологические аспекты патологии печени при ишемической болезни сердца: Автореф. дисс.... д-ра мед. наук / В.А. Гузеева – Алма-Ата, 1974. – 19 с.
68. Гуревич Р.А., Крылов А.А., Местечкина М.Ф. Инфаркт миокарда и печень // Клин. мед. – 1989. – № 7. – С. 18-24.
69. Гуревич Р.А. Абдоминальные аспекты инфаркта міокарда / Р.А. Гуревич, А.А. Крылов, М.Ф. Местечкина // Сов. медицина. –1989. – № 5 – С. 65-68.
70. Данилович Ю.В. Взаимосвязь образования NO и H2O2 и их роль в регуляции ионного гомеостаза клеток / Ю.В. Данилович // Укр. біохім. журн. – 2001. – Т. 73, № 3. – С. 5-20.
71. Дацко Т.В. Особливості морфологічних змін печінки при адреналіновій міокардіодистрофії у тварин з різною стійкістю до гіпоксії / Т.В. Дацко // Наук вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина. – 2000. – № 12. – С. 29-30.
72. Девяткина Т.А. Антиоксидантная недостаточность и реакция тканей на острый эмоционально-болевой стресс / Т.А. Девяткина, Я.М. Тарасенко, Э.Т. Коваленко // Вопр. мед. химии. – 1989. – Т. 35, № 5. – С. 45-49.
73. Денефіль О.В. Роль холінергічних механізмів у розвитку адреналінової міокардіодистрофії у тварин з різною резистентністю до гіпоксії / О.В. Денефіль – Автореф. дис.... канд.мед.наук. – Львів, 1993. – 16 с.
74. Дзяк Г.В. Эффективность глутаргина в лечении цирроза печени / Г.В. Дзяк, Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов // Зб. робіт наук.-практ. конф., Харків, 2003. – С. 29-30.
75. Динаміка активності антиоксидантних ферментів і вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів у стінці кровоносних судин тварин за умов гіперадреналінемії / Р.Ф. Наумко // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, № 3. – С. 30–38.
76. Дрозд Т.Н. Дифференциальная морфологическая диагностика хронических заболеваний печени на основании исследования пункционных биопсий

/ Т.Н. Дрозд // Арх. пат. – 1982. – Т.52, Вып. 2. – С.73-78.

77. Дудченко А.М. Действие адаптации к гипоксии на параметры энергетического обмена в гепатоцитах / А.М. Дудченко // Тез. докл. I Российского конгресса по патофизиол. с международным участием. – М., 1996. – С. 223.
78. Експресія iNOS та активність iNOS у лівому та правому шлуночках при ішемії-реперфузії ізольованого серця щурів / О.Ю. Гарматина, А.Г. Портниченко, О.О. Мойбенко [та ін.] // Фізіол. журн. – 2003. – Т. 49, № 1. – С. 13-17.
79. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-145.
80. Загрядский В.П. О физиологических резервах организма / В.П. Загрядский, З.К. Сулимо-Самуйло // Воен.-мед. журн. – 1988. – № 1.– С. 51-53.
81. Застосування вобензиму для корекції порушень пероксидного окислення ліпідів і синдрому ендогенної інтоксикації при автоімунних ускладненнях гострого інфаркту міокарда / М.І. Швед, Л.В., Вівчар, Н.М.Радецька [та ін.] // Вісн. наук. досл. – 2006. – № 4. – С 107-110.
82. Защитное действие антиоксидантов и индукторов микросомных монооксигеназ при ишемическом и реоксигенационном повреждениях печени / М.В. Биленко, В.Е. Коган, Д.М. Велиханова [и др.] // Бюл. экспер. биол. - 1983. – № 4. – С.30-32.
83. Збільшений вміст стабільних метаболітів оксиду азоту в крові мешканців високогір’я / В.Ф. Сагач, Л.Б. Доломан, А.В. Коцюруба [та ін.] // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 5. – С. 3-8.
84. Зміни системи оксиду азоту при гострій ішемії та реперфузії міокарда / О.О. Мойбенко, М.Я. Юзьків, А.В. Коцюруба [та ін.] // Фізіол. журн. – 2000. – Т. 46, № 6. – С. 3-11.
85. Изменение обмена липидов при ишемии / А.П. Власов, Р.С.Аширов, В.Н. Подеров [и др.] // Матеріали Міжнародної конференції та Приельбруських Бесід. – Київ, 10-12 червня, Терскол, 6-12 серпня 1998 р. – С.49-50.
86. Имад Аль Ратес. Структурные изменения печени при инфаркте миокарда /

Аль Ратес Имад // Лікарська справа. – 1993. – № 5-6. – С.55-57.

87. Использование аминокислот в патогенетической терапии различных заболеваний / // Здоров'я України. – 2003. – № 19. – С. 46.
88. Інгібітори аргіназного шляху метаболізму L-аргініну як новий клас антигіпертензивних сполук: дія карбаміду на окисний метаболізм ліпідів і судинний тонус при артеріальній гіпертензії / В.Ф. Сагач, А.В. Коцюруба, О.В. Базилюк [та ін.] // Фізіол. журн. – 2001. – Т. 47, № 5. – С. 3-11.
89. Інтервальні гіпоксичні тренування та L-аргінін як засоби корекції енергозабезпечення міокарда за умов гострої гіпоксії / Н.М. Кургалюк, Т.В. Серебровська, В.І. Носар [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2001. – Т. 74, № 1. – С. 82-88.
90. Калиман П.А. Метаболизм гема и оксидативный стресс / П.А. Калиман, Т.В. Баранник // Укр. біохім. журн. – 2001. – Т. 73, № 1. – С. 5-15.
91. Капелько В.И. Регуляторная роль кислородных радикалов в миокардиальных клетках / В.И. Капелько // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 6. – С. 681-692.
92. Капелько В.И., Попович М.И. Метаболические и функциональные основы экспериментальных кардиомиопатий / В.И. Капелько, М.И. Попович – Кишинев: "Штиннца", 1990. – 207 с.
93. Карвацький І.М. Вплив оксиду азоту на хроноінотропну залежність міокарда при експериментальній гіперфункції та гіпертрофії серця / І.М.Карвацький, Т.С. Лагодич, В.Г. Шевчук // Фізіол. журн. – 2001. – Т. 47, № 3. – С. 3-10.
94. Кардіопротективна роль L-аргініну / М.Я. Юзьків, Л.В. Тумановська, А.В. Коцюруба [та ін.] // Буков. мед. вісник. – 2003. – Т.7, № 1-2. – С. 173-176.
95. Китани К. Старение и печень. Прощание со старым мифом // Пробл. старения и долголетия. – 1993. – 3, № 2. – С. 150–159.
96. Коваленко В.Н. Некоронарогенные болезни сердца / В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай – Киев: МОРИОН, 2001. – 480 с.
97. Коган А.Х. Свободнорадикальные пероксидные механизмы патогенеза

ишемии и инфаркта миокарда и их фармакологическая коррекция / А.Х. Коган, А.Н. Кудрин, Л.В. Кактурский [и др.] // Пат. физиол. – 1992. – № 2. – С. 5-15.

98. Козлюк А.С. Иммунологические методы в гигиенических исследованиях / А.С. Козлюк, Л.А. Анисимов, И.Г. Шройт – Кишинев: Штиинца, 1987. – 115 с.
99. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников – Минск: Беларусь, 1982. – 350 с.
100. Коркушко О. В. Реакция симпато-адреналовой системы на гипоксический стресс у пожилых людей / О. В. Коркушко, Э. О. Асанов, А.В. Писарук [и др.] // Пробл. старения и долголетия. – 2007. – Т. 16, № 1. – С. 3–10.
101. Корнеев А.А. Индивидуальные особенности резистентности животных к гипоксии, связанные с полом / А.А. Корнеев // Пат. физиол. – 1990. – № 5. – С.31-33.
102. Корнеев А.А. О формировании индивидуальной резистентности организма к острой гипоксической гипоксии в процессе онтогенеза / А.А. Корнеев // Пат. физиол. –1991. – № 1. – С.41-44.
103. Коробов В.М. Роль оксиду азоту в регуляції транспорту газів / В.М. Коробов // Укр. біохім. журн. – 2001. – Т. 73, № 4. – С. 13-18.
104. Корякина Е.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обор литературы) / Е.В. Корякина, С.В. Белова // Клинич. лабор. д-ка. – 2004. – № 3. – С. 3-8.
105. Косолапов В.А. Антиоксидантная защита и пероксидное окисление липидов в тканях крыс после гипобарической гипоксии / В.А. Косолапов, О.В. Островский, А.А. Спасов // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 1998. – Т. 126.
106. Кричковская Л.В. Коррекция биостимуляторами иммунологической и антиоксидантной систем организма крыс разного возраста / Л.В. Кричковская, Г.В. Донченко // Пробл. старения и долголетия. – 2001. – Т. 10, № 2. – С. 141-143.

107. Крылов А.А. Изменение поглотительно-экскреторной функции печени в зависимости от особенностей гемодинамики при инфаркте миокарда / А.А. Крылов, М.Д. Местечкин, Р.А. Гуревич // Тер. арх. – 1984. – № 2. – С.89-92.
108. Кузьменко И.В. Коррекция гипоксических состояний витамином Е и его производными / И.В. Кузьменко, Г.В. Донченко // Матеріали Міжн. конф. та При-сельбруських Бесід. – Київ-Тернопіль, 1998. – С. 114-115.
109. Кургалюк Н.М. Стан мітохондріального дихання і кальцієвої ємності печінки щурів з різною резистентністю до гіпоксії за умов введення L-аргініну / Н.М. Кургалюк // Фізіол. журн. – 2001. – Т. 47, № 3. – С. 64-72.
110. Кургалюк Н.М., Коцюруба А.В., Буханевич О.М., Косякова Г.В. NO-залежні ефекти адаптації щурів до гіпоксії в інтервальному режимі / Н.М. Кургалюк, А.В. Коцюруба, О.М. Буханевич // Укр. біох. журн. – 2003. – Т. 75, № 6. – С. 123-128.
111. Кургалюк Н.М. Роль циклу трикарбонових кислот у процесах енергозабезпечення та антиоксидантного захисту клітин при гострій гіпоксії / Н.М. Кургалюк, Т.В. Серебровська // Фізіол. журн. – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 104-109.
112. Кургалюк Н.М. Інтервальні гіпоксичні тренування та L-аргінін як засоби корекції енергозабезпечення міокарда за умов гострої гіпоксії / Н.М. Кургалюк, Т.В. Серебровська, В.І. Носар // Укр. біохім. журн. – 2002. – Т. 74, № 1. – С. 82-87.
113. Ланкин Т.Ф. Биометрия / Т.Ф. Ланкин– М.: Высшая школа, 1990. – 294 с.
114. Лебедев К.А. Иммунограма в клинической практике / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина – М.: Наука, 1990. – 224 с.
115. Лебкова Н.П. Ультраструктурная организация митохондрий при гипоксии и ее регуляція / Н.П. Лебкова // Мат. Міжн конф. та Приельбр. бесід. – Київ-Тернопіль, 1998. – С. 117-118.
116. Лекис А.В. Изучение функциональной активности белоксинтезирующего аппарата печени при экспериментальном инфаркте миокарда / А.В. Лекис–

Автореф. дисс. ... канд.биол.наук. – Киев, 1986. – 16 с.

117. Лепявко А. А. Вміст ацетилхоліну та активність холінестерази в міокарді щурів різного віку і статі при адреналіновому пошкодженні серцевого м'яза / А. А. Лепявко // Вісн. наук. досл. – 2009. – № 1. – С. 58–61.
118. Лєбєдєва Т.А. Вплив глутаргіну та триметазидину на прояви гострого гіпоксичного ушкодження міокарда, спричиненого адреналіном / Т.А. Лєбєдєва // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 4. – С. 74-77.
119. Лєбєдєва Т.А. Вплив кислоти глутамінової на метаболічні процеси у серці при експериментальній адреналіновій міокардіодистрофії / Т.А. Лєбєдєва // Мед. хімія. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 59-62.
120. Лемешко В.В. Перекисное окисление липидов в гомогенатах печени крыс разного возраста / В.В. Лемешко, П.Д. Назаренко // В кн.: Актуальные проблемы возрастной физиологии, биохимии и биофизики. - К.: Наукова думка. - 1979. - С. 131-138.
121. Литошенко А.Я. Особенности структуры и экспресии митохондриального генома клеток печени крыс при старении / А.Я. Литошенко // Пробл. старения и долголетия. – 1993. – Т. 3, № 3. – С. 202-213
122. Лепявко А. А. Морфометричний аналіз ступеня структурного пошкодження міокарда у щурів різного віку і статі при дії токсичної дози адреналіну / А. А. Лепявко, М. Р. Хара // Клін. та експер. патол. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 29–31.
123. Литвинчук В.Г. До питання ендогенної інтоксикації. //Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія / В.Г. Литвинчук– 2006. – №3. – С. 65-70
124. Луговой В.И. Фосфорилаза и гексокиназа сердца при некоторых формах "гормональных" некрозов миокарда / В.И. Луговой – Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1998. – 19 с.
125. Лукъянова Л.Д. Механизмы резистентности к гипоксии / Л.Д. Лукъянова // Тез. докл. I Российского конгресса по патофизиол. с международным участием. – М.: 1996. – С.122.
126. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции / Л.Д. Лукьянова // БЭБИМ. – 1997. – Т. 124, № 9. – С. 244-254.

127. Лукьянова Л.Д. Молекулярные механизмы тканевой гипоксии и адаптация организма / Л.Д. Лукьянова // Фізіол. журн. – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 17-35.
128. Лукьянчук В.Д., Савченкова Л.В. /Антигипоксанты: состояние и перспективы // Эксперимент. и клин. фармакол. – 1998. – Т. 61, № 4. – С. 72-79.
129. Макаревич О.П. Значение определения активности ферментов сыворотки крови в диагностике инфаркта миокарда и оценке функционального состояния печени / О.П. Макаревич, М.И. Трахтенгерц, П.П. Голиков // Лаб.дело. – 1984. – №10. – С. 593-597.
130. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковая – Харьков: Торсинг, 2000. – 428 с.
131. Малкоч А.В. Физиологическая роль оксида азота в организме / А.В. Малкоч, В.Г. Майданник, Э.Г. Курбанова // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 1-2. – С. 45-49.
132. Малышев М.Ю. Адаптация организма к стрессорным воздействиям повышает резистентность сердца к адренотоксическому повреждению / М.Ю. Малышев // Бюлл. эксперим. медицины. – 1989. – Т. 107, № 4. – С.411-413.
133. Мансуров Х.Х. Фиброз печени / Х.Х. Мансуров, Г.К. Миродшов // Успехи гепатологии. – Рига: Зинатне, 1990. – Вып. 15. – С. 273-288.
134. Манухина Е.Б. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев, Ю.В. Архипенко // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 16-21.
135. Маркова Е.А. Холинергические механизмы реактивности при кислородном голодании / Е.А. Маркова // Тез. докл. Всесоюзн. научн. конфер. "Реактивность и резистентность: фундаментальные и прикладные вопросы". – К., 1987. – С. 208-210.
136. Маркова Е.А. Особенности морфологических изменений миокарда крыс с различной врожденной устойчивостью к гипоксии при развитии

адреналиновой миокардиодистрофии / Е.А. Маркова, И.И. Квик, И.Р. Мисула // Архив анатом., гистол. и эмбриол. – 1987. – № 8. – С. 74-76.

137. Маркова Е.А. Na+, К+-АТФ-аза, как показатель мембранных нарушений в миокарде взрослых и старых крыс при стрессорных воздействиях / Е.А. Маркова, И.Р. Мисула //Физиология и патология сердца и коронарного кровообращения: Тезисы докладов III симпозиума стран СНГ. – Киев, 1992. – С.98-99.
138. Маркова Е.А. Особенности енергетического метаболизма, гликолиза и тканевого дыхания миокарда у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии крыс / Е.А. Маркова, И.Р. Мисула // Физиол. журн. – 1985. – Т. 31, № 6. – С. 737-739.
139. Маркова Е.А. Влияние простагландина Е2 на развитие адреналинового повреждения миокарда у крыс с различной устойчивостью к гипоксии / Е.А. Маркова, И.Р. Мисула, Т.В. Дацко // Физиол. журн. –1989. – Т. 35, № 2. – С. 100-103.
140. Маркова Е.А. Механизмы адаптации при адреналиновом повреждении міокарда / Е.А. Маркова, В.В. Файфура, И.Р. Мисула //Нарушение механизмов регуляции и их коррекция: Тез. докл. IV Всесоюзн. съезда патофизиологов (3-6 октября 1989 г., Кишинев). – М., 1989. – С.617.
141. Маркова Н.М. Простагландины и печень / Н.М. Маркова // Пат. физ. и экспер. терапия, 1982.–№3.– С.85-89.
142. Маркова О.О. Адреналінова міокардіодистрофія / // Навчальний посібник для студентів. Тернопіль, 1997. – С. 12-14.
143. Маркова О.О. Міокардіодистрофія і реактивність організму / О.О. Маркова – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – 152 с.
144. Маркова О.О. Роль ендогенних регуляторів у резистентності організму до гіпоксії / О.О. Маркова // Фізіол. журн. – 1998. – Т.44, №4. – С.96.
145. Маркова О.О. Спосіб моделювання дрібновогнищевих некрозів міокарда у тварин / О.О. Маркова, Я.Л. Боднар, І.Р. Мисула //А.с. №1597894 видане 8 червня 1990 р. – 6 с.

146. Матюшин А.И. Адренорецепторы сердца / А.И. Матюшин // Фармакол и токсикол. – 1986. –Т.49,.№1. – С. 107-113.
147. Машанаускас Т.К. Биосинтез белка в печени кролика при экспериментальной ишемии миокарда: Автореф. дис.... канд. биол. наук / Т.К. Машанаускас // Институт биохимии Литов. АН. – 1990. – 17 с.
148. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон– М.: Медицина, 1984. – 269 с.
149. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова – М.: Медицина. – 1989. – 253 с.
150. Меньшикова Е.Б. Механизмы развития окислительного стресса при ишемическом и перфузионном повреждении міокарда / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, А.Ф. Сафина //Успехи современ. биолог. – 1997. –117, № 3. – С. 362-373.
151. Меркулова Ю.В. Фармакологические исследования препарата глутаргин / Ю.В. Меркулова, О.Н. Гомон, Л.А. Чайка // Зб. робіт наук.-практ. конф., Харків, 2003. – С. 7-10.
152. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
153. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.
154. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму (методичні рекомендації) / М.А. Андрейчин, М.Д. Бех, В.В. Дем'яненко [та ін.] – Київ, 1998. – 31 с.
155. Механизмы поддержания гомеостаза в системе аденилнуклеотидов печени в условиях ишемии in situ и перфузии печени различными средствами /П.В.Панов, В.Н.Соловьев, И.Г.Шабалина [и др.] // Фармакол. коррекция фармакол. состояний: Матер. 2 Всес. конф. Ч.1 / Ин-т фармакол. АМН СССР. – Гродно, 1991. – С. 110.
156. Мисула І.Р. Особливості стресорного ушкодження серця в старості і способи його попередження. – Автореф. дис. ... докт.мед.наук. – Одеса. – 1996. – 38 с.

157. Мисула І.Р., Хара М.Р., Перепелиця М.П. Вплив кардіотоксичної дози адреналіну на функціональний стан печінки дорослих і старих щурів /І.Р. Мисула // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2006. – №2. – С. 84-86.

158. Мисула И.Р. Особенности развития адреналинивой миокардиодистрофии при различной устойчивости к гипоксии / И.Р. Мисула – Автореф. дис. ... канд. мед.наук. – Львов, 1984. – 21 с.

159. Мисула І.Р. Особливості стресорного ушкодження серця в старості і способи його попередження / І.Р. Мисула – Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Одес. держ. мед. ун-т. – Одеса, 1996. – 38 с.

160. Модуляція екзогенним L-аргініном мітохондріального та мікросомального окиснення при гострій та періодичній нормобаричній гіпоксії / Н.М. Кургалюк, Т.В. Серебровська [та ін.] // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 5. – С. 67-73.

161. Матолінець О.М. Корекція антиоксидантних та імунних систем при експерементальномукадмієвому токсикозі за допомогою ліпосом / О.М. Матолінець // Вісн. наук. досл. – 2000. – № 2. – С. 72-74.

162. Мухин И.В. Роль оксида азота в патогенезе хронического гломерулонефрита / И.В. Мухин, В.Ю. Николенко, Г.А. Игнатенко // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 41-45.

163. Назаренко А.И. Влияние повышенного парциального давления углекислоты на потребление кислорода и гликолиз в тканях белых крыс / А.И. Назаренко, Т.Н. Говоруха, Н.Ф. Задорожная // Физиол. журн. – 1981. – Т.27, .№ 2. – С. 31-34.

164. Нарушение гликолиза и пентозофосфатного пути обмена углеводов в сердечной мышце и в печени при инфаркте миокарда в эксперименте // А.К.Прашкявичус, Ю.С.Бурнецкене. В.М.Григалюнене [и др.] – Медицина. – Т.23. – Вильнюс: Мокелас, 1988. – С. 35-44.

165. Нарушение ендотелийзависимой регуляции сердечно-сосудистой системы как фактор патогенеза острого инфаркта миокарда / А.А. Мойбенко,

М.Я. Юзькив, В.И. Азаров [и др.] // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: II междунар. научно-практ. конф. – Витебск, 2002. – С. 22-25.

166. Насыров Х.М. Антиоксидантные свойства противовоспалительных средств / Х.М. Насыров // Фармакол. и токсикол. – 1987. – №6. – С. 113-116.
167. Недоспасов А.А. Биогенный NO в конкурентных отношениях / А.А. Недоспасов // Биохимия. – 1998. – № 7. – С. 881-904.
168. Непомнящих Л.М. Основные типы преднекротических изменений кардиомиоцитов / Л.М. Непомнящих, Д.Е. Семенов, В.Г. Циммерман // Тез. докл. I Российского конгресса по патофизиол. с международным участием. – М., 1996. – С.76
169. Нехорошкова Ю. В. Влияние психоэмоционального и химического стресса на функциональное состояние симпато-адреналовой системы / Ю. В. Нехорошкова // Фізіол. журн. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 50–51.
170. Никаноров А.А. Адаптация крыс к периодической гипоксии уменшает влияние стресса на систему мононуклеарных фагоцитов печени / А.А. Никаноров, Г.Н. Смагин // Докл. Всес. совещ. "Клеточные механизмы адаптации, Чернигов, 22-24 апр. 1991. – Т. 33, № 5. – С. 123.
171. Ніжанковська О.В. Особливості системи оксиду азоту при старінні в судинній стінці та плазмі крові щурів / О.В. Ніжанковська // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 146.
172. Ніколаєва В.В. Вплив глутаргіну та пірацетаму на толерантність до фізичного навантаження при гострому отруєнні монооксидом вуглецю / В.В. Ніколаєіва // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 161.
173. О поражении печени при инфаркте миокарда (клинико-морфологическое сопоставление) / Попов В.Г., Сумароков А.В., Таранов А.М. [и др.] // Тер. арх. – 1983. – № 11. – С.15-21.
174. Оксид азота и адаптация к гипоксии / Е.Б. Манухина, С.Ю. Машина, Б.В. Смирин [и др.] // Фізіол. журн. – 2001. – Т. 47, № 1 (ч.2). – С. 28-35.
175. Окуневич И.В. Антиоксиданты: эффективность природных и синтетических

соединений в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / И.В. Окуневич, Н.С. Сапронов // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 2-17.

176. Определение содержания среднемолекулярных пептидов в крови больных острым инфарктом миокарда / И.М. Корочкин, И.И. Чукаева, С.Н. Литвинова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 15-18.
177. Особливості метаболізму гонадектомованих щурів при моделюванні гіперадреналемії на тлі зміненої активності холінорецепторів / М. Р. Хара, А. М. Дорохіна, В. Є. Пелих, Г. О. Хара, Р. С. Усинський, А. А. Лепявко, Г. С. Сатурська, Н. Є. Зятковська // Ендокринологія / VII з'їзд ендокринологів України, 15-18 травня 2007 р. : матеріали з'їзду. – 2007. – Т. 12, додаток. – С. 303.
178. Особенности метаболизма в печени молодых и взрослых крыс с различным типом поведенческой реакции при гиподинамии / П.А. Калиман, В.П. Мищенко, Н.А. Шоно [и др.] // Вестн. Харьк. ун-та. – 1990. – 346. – С. 18-23.
179. Особливості стресу за умов інтоксикації та запалення / Костенко А.Г., Костенко В.О., Глебова Л.Ю. [та ін.] // Фізіол. журн. – 1998. – Т. 44, № 4. – С. 86.
180. Папин Л.К. К механизму действия гидрокортизона и адреналина на микросомальный аппарат печени / Л.К. Папин, Н.Н. Маянская // Проблемы эндокринологии. – 1990. – Т.36, №1. – С. 62-66.
181. Папин Л.К. Влияние адреналина, гидрокортизона и дибутирату-АМФ на гликолиз и гликогенолиз в срезах печени белых крыс / Л.К. Папин, Т.Н. Третьякова // Бюлл. эксп. биол. – 1978. – Т.86, № 11. – С. 541-544.
182. Перепелиця М.П. Вікові особливості морфологічних змін печінки дорослих і старих щурів за розвитку адреналінового ушкодження міокарда /М.П. Перепелиця // Довкілля і здоров'я: Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конфер. 24-25 квітня 2009 р. – Тернопіль, 2009. – С. 86-87.
183. Перепелиця М.П. Активність процесів ліпідної пероксидації та стан антиоксидантного захисту у печінці дорослих і старих щурів з адреналіновим

ушкодженням міокарда / М.П. Перепелиця, І.Р. Мисула // Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стана здоровя: Тези III Міжнар. наук.-практ. конфер. 26-27 березня 2009 р. – Луганськ, 2009. – С. 65-66.

184. Перепелиця М.П. Особливості імунних і метаболічних зрушень у дорослих і старих щурів за розвитку адренергічного ушкодження печінки / М.П. Перепелиця, І.Р. Мисула // Вісник наукових досліджень. – 2007. – №1(46). – С. 105-108.
185. Перепелиця М.П. Динаміка гістоструктуринх змін печінки у щурів різного віку при адреналіновій міокардіодистрофії / М.П. Перепелиця, І.Р. Мисула, В.Д. Волошин // Вісник морфології. – 2008. – №14(1). – С. 222-224.
186. Перепелиця М.П. Стан імунологічної реактивності, фагоцитозу та ендогенної інтоксикації у тварин різних вікових груп за адреналінового ушкодження міокарда / М.П. Перепелиця, І.Р. Мисула // Гастроентерологія для лікарів-інтерністів: теоретичні та прикладні аспекти: Матеріали наук.-практ. конфер. 29-30 квітня 2009 р. – Донецьк, 2009. – С. 57.
187. Печень и иммунологическая реактивность /И.Н. Алексеева, Т.М. Брызгана, С.И. Павлович [и др.] – К.: Наукова Думка, 1991. – 166 с.
188. Поберезкина Н.Б. Биологическая роль супероксиддисмутазы / Н.Б. Поберезкина, Л.Ф. Осинская // Укр. біохім. журн. – 1989. – Т.61, №2. – С. 14-67.
189. Повторные стрессорные воздействия как индуктор воспалительного поражения печени. / Э.Цейликман, И.А.Волчегорский, О.Л.Колечников [и др.] // Тез. докл. Первого Российского конгресса по патофизиологии с международным участием: Патофизиол. органов и систем. Типовые патол. процессы (эксперим. и клин, аспекты). – М., 1996. – С. 220.
190. Пономарева Л.И. Гемодинамика и функции печени при острой сердечной недостаточности / Л.И. Пономарева // Пат. физиол.– 1985. – № 3. – С.79-82.
191. Пономарева Л.И. Состояние гемодинамики печени и ее функциональной способности при левожелудочковой недостаточности сердца

/ Л.И. Пономарева, Б.К. Мордашев, Е.А. Квицинская //Кровообращение. – 1984. – № 1. – С.46-47.

192. Порушення ендотелійзалежних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії / В.Ф. Сагач, О.В. Базилюк, А.В. Коцюруба [та ін.] // Фізіол. журн. – 2000. – Т. 46, № 3. – С. 3-13.
193. Посохова К.А. Вплив L-аргініну, N-нітро-L-аргініну та аміногуанідину на метаболічні процеси в ушкодженому адреналіном міокарді / К.А. Посохова, Т.А. Лєбєдєва // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 141-145.
194. Посохова К.А. Ефективність L-аргініну та глутаргіну при адреналіновому пошкодженні міокарда в експерименті / К.А. Посохова, Т.А. Лєбєдєва // Ліки. – 2004. – № 1-2. – С. 44-48.
195. Посохова К.А., Лєбєдєва Т.А. Блокатори NO-синтази зменшують позитивний вплив глутаргіну при гострому адреналіновому пошкодженні міокарда / К.А. Посохова, Т.А. Лєбєдєва // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 3. – С. 131-133.
196. Посохова К.А., Лєбєдєва Т.А. Вплив попередника синтезу оксиду азоту L-аргініну на метаболічні процеси в ушкодженому адреналіном міокарді / К.А. Посохова, Т.А. Лєбєдєва // Здобутки клін. та експеримент. медицини. – 2003. – № 1. – С. 148.
197. Посохова К.А. Ефективність L-аргініну при адреналіновому пошкодженні міокарда в експерименті / К.А. Посохова, Т.А. Лєбєдєва, О.М. Олещук // Вісник фармації. – 2004. – № 2 (38). – С. 65-67.
198. Пошкодження біомембран міокарда при стресі / К.М. Ігрунова, І.С. Зозуля, Л.П. Ігрунов [та ін.] // Фізіол. журн. – 1998. – Т. 44, № 4. – С. 78-79.
199. Пошук і експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів / В.Д. Лук'янчук, Л.В. Савченкова, О.Д. Немятих [та ін.] // Київ, 2002. – 27 с.
200. Пришляк А.М. Коррекция простагландином Е2 процессов пероксидного окисления липидов и холинергических механизмов мозга при адреналиновой

миокардиодистрофии у животных с различной устойчивостью к гипоксии / А.М. Пришляк // Автореф. дисс.... канд мед. наук. – Львов, 1991. – 16 с.

201. Прогностическая информативность исходных показателей биохимического статуса человека в оценке непереносимости острой гипоксической гипоксии / С.Н.Нагорнев, И.Л.Бобровницкий, И.Н.Черняков [и др.] // Авиакосм. и экол. мед. – 1996. – 30, №5. – С. 13-19.
202. Пшенникова М.Г. Защитная роль простагландидов при повреждающих воздействиях / М.Г. Пшенникова // Пат. физиол. – 1991. – №6. – с.54-58.
203. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресе и его роль в патологии (Продолжение) / М.Г. Пшенникова // Пат.физиол. и эксп. тер. – 2000. – № 4. – С. 21-31.
204. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала / В.П. Реутов // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 35-41.
205. Реутов В.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности / В.П. Реутов // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 3. – С. 353-376.
206. Рівні циркулюючих метаболітів окисного та неокисного обміну L-аргініну залежно від рівня холестерину у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та есенціальною гіпертензією / В.Н. Коваленко, Т.М. Корнієнко, Т.В. Семикопна [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 5. – С. 14-17.
207. Родовичюс Г.А. Транспортные рибонуклеиновые кислоты и аминоацил-т-РНК-синтезы печени кроликов при экспериментальном инфаркте миокарда / Г.А. Родовичюс - Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Киев, 1984. – 17 с.
208. Розанов В.А. Индивидуальные реакции организма мелких лабораторных животных в процессе адаптации к гипоксическому воздействию / В.А. Розанов, С.А. Коробов, А.В. Кучина // Мед. реабилитация, курортолог, и физиотерапия. – 1996. – № 3. – С.25-30.
209. Рысмендиев А.Т. Активность некоторых органоспеци-фических ферментов печени у больных ИМ, осложненным кардиогенным шоком

/ А.Т. Рысмендиев, М.Т. Туленов // Терапевтический архив. – 1986. – Т. 58, № 5. – С. 52-56.

210. Савченкова Л.В. Биохимические основы патогенеза гипоксического синдрома / Л.В. Савченкова // Укр. мед. альманах. – 1998. – № 1. – С. 90-98.
211. Сагач В.Ф. Дисфункція ендотелію та серцево-судинні порушення / В.Ф. Сагач // Фізіол. журн. – 2000. – Т. 46, № 2 (додаток). – С. 13.
212. Сагач В.Ф. Ендотелій і серцево-судинна система / В.Ф. Сагач // Фізіол. журн. – 1998. – Т. 44, № 1-2. – С. 103-111.
213. Сагач В.Ф. Вивчення ролі оксиду азоту у змінах споживання кисню та кисневої вартості роботи серцевого м'яза / В.Ф. Сагач, Т.В. Шиманська, С.Н. Надточий // Фізіол. журн. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 33-40.
214. Сазонтова Т.Г. Оценка резистентности ткани печени и мозга к свободнорадикальным процессам и уровень ферментов антиоксидантной защиты у животных с различной устойчивостью к гипоксии / Т.Г. Сазонтова, Ю.В. Архипенко, Л.Д.Лукьянова // Тез. докл. Первого Российского конгресса по патофизиол. с международным участием: Патофизиол. органов и систем. Типовые патол. процессы (эксп. и клин, аспекты). – М., 1996. – С. 126.
215. Саприн А.Н. Окислительный стресс и его роль в механизмах апоптоза и развития патологических процессов / А.Н. Саприн, Е.В. Калинина // Успехи биологии и химии. – 1999. – № 39. – С. 289-326.
216. Серебровська Т.В. Вільнорадикальні процеси за умов різного кисневого постачання організму / Т.В. Серебровська, О.С. Сафронова, С.К. Гордій // Фізіол. журн. – 1999. – Т. 45, № 6. – С. 92-103.
217. Система имуннитета у лиц пожилого и старческого возраста / Н.С. Асфандиярова, В.В. Шатров, Л.В. Гончаренко // Клин. геронтология. – 1996. – № 4. – С. 25–28.
218. Сметюх Л. Вивчення впливу кардіотоксичної дози адреналіну на процеси ліпопероксидації та антиоксидантний захист міокарда тварин різної статі за застосування даларгіну / Лариса Сметюх, Ганна Сатурська, Андрій Лепявко // XII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 31 березня

– 2 квітня 2008 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 188.

219. Содержание адениловых нуклеотидов и компонентов креатинфосфокиназной системы в сердце взрослых и старых крыс при иммобилизационном стрессе /В.Н. Швец, О.Б. Макоед, Р.Ф. Коптюх, В.В. Давыдов // Проблемы старения и долголетия. – 2000. – Т. 9, № 2. – С. 113-116.
220. Сосновский А.С. Спонтанное поведение крыс и вызванное иммобилизационным стрессом накопление ТБК-активных продуктов в тканях / А.С. Сосновский // Журн. высш. нервн. деят. – 1993. – Т.43, № 5. – С. 1033-1035.
221. Стальная И.Д. Метод определения диеновых коньюгат с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 62-64.
222. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
223. Стефанов О.В. Оптимізація вибору антиоксидантів у терапії серцево-судинних захворювань (методичні рекомендації) / О.В. Стефанов, Л.В. Деримедвідь, С.М. Дроговоз – Харків: НФаУ, 2003. – 24 с.
224. Судаков К.В. 60 лет классической концепции стресса: ее новые аспекты / К.В. Судаков // Тез. докл. I Российского конгресса по патофизиологии с международным участием. – М, 1996. – С. 218.
225. Судаков К.В. Новые акценты классической концепции стресса / К.В. Судаков // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1997. – 123, № 2. – С. 124-130.
226. Сучасні уявлення про механізми впливу гіпоксії на тонус кровоносних судин / І.В. Кізуб, О.О. Павлова, В.Ф. Сагач [та ін.] // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 112-122.
227. Суворова И. Н. Возрастные особенности изменения активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы в мозгу крыс при

иммобилизационном стрессе / И. Н. Суворова, В. В. Давыдов // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, № 3. – С. 74–78.

228. Терешіна О.П. Вік та реакція судин на пошкодження / О.П. Терешіна, Г.М. Бутенко, Г.В. Копилова // Фізіол. журн. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 137-145.
229. Ткаченко Г.М. Вплив модуляторів КАТФ-каналів на функціональний стан мітохондрій печінки мурчаків за адреналінової міокардіодистрофії / Г.М. Ткаченко, Н.М. Кургалюк, О.Є. Кордунська // Мед. хімія. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 11-16.
230. Третьякова О.С. Технологія лікування та вторинна профілактика гіпоксично ушкодженого міокарда у новонароджених / О.С. Третьякова // Охорона здоров'я України. – 2003. – № 1. – С. 70-74.
231. Ульянинский Л.С. Физиологические основы профилактики нарушений сердечной деятельности при эмоциональном стрессе / Л.С. Ульянинский // Физиол. журн. СССР. – 1990. – Т. 76, № 10. – С. 1273-1279.
232. Фролов В.М. Глутаргин: клиническая эффективность и перспективы применения / В.М. Фролов // Здоров'я України. – 2003. – № 17. – С. 42.
233. Фролов В.М. Новый отечественный гепатопротектор глутаргин: клиническая эффективность и перспективы лечебного применения / В.М. Фролов // Новости медицины и фармации. – 2003. – № 8 (136). – С. 5-6.
234. Функционально-морфологическая характеристика печени при гипоксии в эксперименте. /А.А.Герасименко, С.А.Сморщок, Ю.Ф.Геря [и др.] // Оксибиотические и аноксибиотические процессы при эксперим. и клин, патологии. – Киев, 1975. – С. 59-60.
235. Функционирование монооксигеназной системы печени при экспери-ментальном инфаркте миокарда / О.Ф.Грек, Ю.И.Бородин, В.И.Шарапов [и др.] // Бюл. экспер. биол. – 1988. – 106, № 7. – С. 34-37.
236. Хара М.Р. Холинергическая регуляция сердца при адреналиновой миокардиодистрофии у животных с различной устойчивостью к гипоксии / М.Р. Хара– Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Львов, 1987. – 19 с.

237. Хара М.Р. Реактивність визначає особливості перебігу адреналінового ураження міокарда у щурів / М.Р. Хара, І.Р. Мисула, Ю.І. Бондаренко // Фізіол журн. – 1988. – Т. 44, № 4. – С. 122.
238. Хасанова Р.Б. Функциональное состояние печени при инфаркте миокарда (по данным активности сывороточных ферментов и показателям реогепатографии) / Р.Б. Хасанова – Автореф. дис.... канд. мед. наук. – М., 1979.
239. Хныченко Л.К. Изучение влияния нового производного таурина на некоторые показатели метаболизма при экспериментальном инфаркте миокарда / Л.К. Хныченко, В.В. Бульон, Н.С. Сапронов // Экспер. и клин, фармакол. – 2001. – Т. 64,№2. – С. 38-40.
240. Хомазюк А.И. Влияние нитроглицерина на кровоснабжение, метотаболизм и функцию миокарда / А.И. Хомазюк, А.П. Нещерет, И.В. Гончар // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 2. – С. 99-105.
241. Хара М. Р. Зміни рівня ацетилхоліну та холінестеразної активності міокарда за умов адреналінового ушкодження у тварин різної статі та уродженої резистентності до гіпоксії / М. Р. Хара // Вісн. наук. досл. – 2003. – № 2. – С. 88–89.
242. Храпак В.В. Нормовані величини основних структурних елементів ЕКГ статевозрілих щурів-самців (методичні рекомендації) / В.В. Храпак – Київ: Авіцена, 2001. – 19 с.
243. Цяпа Ю.М. Влияние простагландина Е2 на развитие адреналиновой мио-кардиодистрофии / Ю.М. Цяпа– Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Львов, 1987. – 17 с.
244. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-684.
245. Чекман И.С. Эндотелий сосудов и действие лекарственных средств / И.С. Чекман, Л.И. Казак // Фармакологічний вісник. – 2000. – № 2. – С. 34-38.

246. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике / Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосова – К.: Здоров'я, 1978. – 159 с.
247. Чишкевич Н.М. Метаболічні і морфологічні зміни в головному мозку під впливом кардіотоксичної дози адреналіну при старінні / Н.М. Чишкевич – Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Львів, 1997. – 19 с
248. Шарапов В.И. Изменения жирно-кислотного состава и активности ПОЛ микросомных мембран печени при экспериментальном инфаркте миокарда / В.И. Шарапов, А.А. Зыков, О.Р. Грек // Бюл. экспер. биол. – 1990, Т. 110, № 8. – С. 159-161.
249. Шемякин Г.И. Оценка изменений внутрипеченочной гемоциркуляции и поглотительно-экскреторной функции печени у больных инфарктом миокарда / Г.И. Шемякин – Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Ижевск, 1983. – 16 с.
250. Шкурупий В.А. Структурные изменения в печени мышей в процессе адаптации к стрессу /В.А. Шкурупий // X Всесоюз. съезд анатомов, гистологов и эмбриологов. Тез. докл. – Полтава, 1989. – С. 394.
251. Шкурупий В.А. Ультраструктура клеток печени при стрессе. – Новосибирск: Наука, 1989. – 141 с.
252. Шкурупий В.А. Структурные и количественные изменения лизосомального аппарата гепатоцитов в условиях воздействия стрессирующего фактора на организм мышей / В.А. Шкурупий, Г.Г. Ковригина // Цитология и генетика. – 1985. – Т. 19, №2. – С. 93-97.
253. Щукарева В.Я. Особенности изменений печени при остром инфаркте миокарда в пожилом и старческом возрасте / В.Я. Щукарева // Здравоохр. Казахстана. –1981.– ГГ2. – С.60-63.
254. Экспериментальное исследование гипоаммониемической активности L-аргинина L-глутамата при подострой интоксикации аммония хлоридом / В.Н. Болдарев, Г.В. Питаев, З.Г. Андреев //Современные проблемы токсикологии. – 2000. – № 4. – С. 17-22.
255. Юлдашев Н.М. Монооксидазная ферментная система микросом печени при

экспериментальном инфаркте миокарда / Н.М. Юлдашев – Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Ташкент, 1988, 16 с.

256. Юлдашева Ф.Н. Характеристика окислительного метаболизма и микросомальной ферментной системы печени у больных с хронической недостаточностью кровообращения / Н.М. Юлдашев // Клин. медицина – 1997. – № 4. – С. 24-26.
257. Adler G. Badanie in vivo stymulacji cyklazy adenylowej u szczurow / G. Adler, A. Lewartowska // Endokrynol. pol. – 1985. – Vol. 36, №6. – C. 315-322.
258. Adler M. Pericanalicular hepatocytic and bile structural microfilaments in cholestasis in man / M. Adler, K. Chung, F. Schaffner // Amer. L. Path. – 1980. – Vol. 98. – P. 603-616.
259. Afanasieva A.N. Indexes of endogenic intoxication in elderly / A.N. Afanasieva // Clin. Gerontol. –2002. –№ 5. – P. 3-4.
260. Alagille D. Glycogen storage diseose in childhood // Liver in metabolic diseases / Eds. L. Biancli, W.Berok, L.Landmant et al. – Boston, Lancaster, 1983. – P. 249-254.
261. Alpers D., Zabesin S. Fatty liver: biochemical and clinical aspects // Diseases of the liver / Eds.L. Schiff, E.R.Schiff. – Philadelphia, Toronto, 1982. – P. 813-845.
262. Alterations in amino acid during ischemia predict hepatocellular ATP-changes / Fath J.J., Cyr J.A., Konstantinides F.N., Alden P., Ascher N.L., Bianco R.W., Foker J.E. // Surgery. – 1985. – 98, № 3. – P. 396-404.
263. Altmann M. Drug - induced liver reaction: a morphological approach // Current topics in pathology 69. Drug - induced pathology // Ed. E. Grundmann. – Berlin, New-York, 1980. – P. 69-142.
264. Alvin Patrick E. Current status of the etiology and management of dysmenorrhea 14 adolescence / P. E. Alvin, F. Littris // Pediatrics. – 1982. – 70, №4. – P. 510-525.
265. Anderson R. D. Gender differences in the treatment for acute myocardial infarction. Bias or biology? // R. D. Anderson, C. J. Pepine // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 7. – P. 823–826.

266. Babbs Charles F. Cytochemical studies of hydrogen peroxide generation in postischemie hepatocytes / C. F.Babbs, S. C. Salaris, J. J. Turek // Amer. J.Physiol. – 1991. – 260, №1, Pt.2. – C.H.123 – H.129.

267. Balisteri W. Liver disease in infancy and childhood / W. Balisteri, W. Schubert //Diseases of the liver. // Eds. L. Schiff, E.R.Schiff. - Philadelphia, Toronto, 1982.– P.1265-1348.

268. Baptista A. Histopathology of the intrahepatic biliary tree / A. Baptista, L. Bianchi, J. De Groote // Liver. – 1983. – Vol. 3, №3. – P. 161-175.

269. Beauchomp C. Super-oxidedismutase: improved assau and aseay ablicable to acrilamide eels / C. Beauchomp, S. Fridovich // Analyt. Biochem. – 1971. – Vol. 44. – P. 276.

270. Bianchi L. Liver biopsy interpretation in hepatitis / L. Bianchi // Path. Res. pract. – 1982. – Vol.178, № 2. – P. 180-213.

271. Biochemical and ultrastructural changes in rat liver plasma membranes after temporary ischemia / Frederiks Wilma M., Myagkaya Galja L., van Veen Henk A., Vogels Lise M.C. // Virchows Arch. – 1984. – B. 46, № 4. – P. 269-282.

272. Carlson L.A. PqEi in ischaemia peripheral vascular disease //Practical Application of Prostaglandins and their sinthesis inhibitors / L.A. Carlson, A.G.Olsson // N.J., 1979. –P.39-53.

273. Cadenas E. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress and aging / E. Cadenas, K. J. Davies // Free Rad. Biol. Med. – 2000. – Vol. 29, № 3–4. – P. 222–230.

274. De Magalhaes J. P. Cells discover fire: employing reactive oxygen species in development and consequences for aging / J. P. de Magalhaes, G. M. Church // Exp. Gerontol. – 2006. – Vol. 41, № 1. – P. 1–10.

275. Decreased custeine and glutatione levels: possible determinants of liver toxity risk in Ghanaian subjects / N.A. Ankran, T. ricimaru, F.A. Ekuban, NM.M. Addae // J. Int. Med. Res. – 1994. – V. 22, № 3. – P. 171-176.

276. Differences of redox regulation of phagocytes in mature and elderly patients with acute coronary syndrome / A. Kratnov, M. Illyin, O. Khrustalev, V. Romanov // Успехи геронтологии. – 2000. – № 5. – С. 23.

277. Ekdahe K.N. Studies on the regulation of ratsliver pyruvate kinase and fructose-1,6-bisphosphatase / K.N. Ekdahe // Upsala J. Med. Sci. – 1987. – 92, № 3. – P. 217-232.

278. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and intived experts). Executive summary // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24, №17. – P. 1601-1610.

279. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol [et al.] // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2007. – Vol. 39, № 1. – P. 44–84.

280. Gacer F. The effects of PGE2 and PGF2Lon rhythmic contraction of sphincter of Oddi / F. Gacer, E. Yaris, M. Taucer // Gem. Pharmacol. – 1995. – 26, № 6. – С. 1397-1401.

281. Harman D. Free radical theory of aging: increasingthe functional life span / D. Harman // N. Y. Acad. Sci. – 1994. – V. 717, № l. – P. 1-15.

282. Heart disease and stroke statistics–2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / W. Rosamond, K. Flegal, G. Friday [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 5. – P. 69–171.

283. Javitt N.B. Cholestatic liver disease and its mahagement / N.B. Javitt // Baillieres clin. Gastroent. – 1989. – № 2. – P. 423-430.

284. Kukoba T.V. Lipid effect of the state of lipid peroxidation and antioxidant system in hypoxia / T.V. Kukoba // Abstracts of international Conference and Elbrus Talks "Hypoxia destructive and constructive effect". – Kiev-Terskol, 1998. – P. 108-109.

285. Kregel K. C. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations / K. C. Kregel, H. J. Zhang //

Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol. – 2007. – № 292, № 1. – P. 18–36.

286. Lavicky J. Different stressors and blood lipid peroxidation./ J. Lavicky, H. Raskova // Arzneim. – Forsch. – 1991. – 41, № 8. – P. 739-796.
287. Lee J. Hepatic necrosis induced by norepinephrine in rabbits / J. Lee, Y. Saunders, D. Spontnberg // Proc. Soc. Exp. Biol, and Med. – 1987. – 185, №4. – P. 462-468.
288. Lewitzki A. From epinephrine to cyclic AMP / A. Lewitzki // Science. – 1988. – Vol. 241, № 4867. – P. 800-806.
289. Lipid peroxidation of microsomal membranes as the mechanism of 4- aminopyrazolopyrimidine-induced cell injury in the ratjliver / Takekoshi Susumu, Sugioka Katsuaki, Nakano Minoru, Watanabe Keiichi //J. Clin.Biochem. andNutr. – 1991. – 10, № 1. – P. 41-50.
290. Mazzeo R.S. Immune response to a single lout of exercise in joung and elderly subjects / R.S. Mazzeo, G. Raikumar, J. Rolland [et all.] // Mech. Ageing Dev. – 1998. – Vol. 100, № 2. – P. 123-132.
291. Maseri A. The causes of acute myocardial infarction revisited / A. Maseri // Acta Cardiol. – 1996. – 51, № 6. – P. 491-500.
292. Matsumoto S., Raivio K., Seegmiller I. Adenina nucleotide degradation during energy depletion in human lymphoblasts / S. Matsumoto, K. Raivio, I. Seegmiller // J. Biol. Chem. – 1989. – № 254. – P.8956-8962.
293. Metabolic syndrome and mortality in stable coronary heart disease: relation to gender / C. Kragelund, L. Kober, J. Faber [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 121, № 1. – P. 62–67.
294. Morgan I.P. Role de ГАМР cycligue dans la dysfuntion diastoligue / I.P. Morgan //Carollo prot. –1989. – Vol. 2, № 6. – S.5-6.
295. Olbrich C. Epinephrine potentiates calcium mobilization and activation of protein kinases in platelets stimulated by ADP thongh a mechenism unrelated to phospholipase C / C. Olbrich, M. Aepfelbacher, W. Siess // Cell. Signall. – 1989. – Vol. 1, №5. – P. 483-492.
296. Olshansky B. Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology

and potential implications for therapy / B. Olshansky, H. N. Sabbah, P. J. Hauptman // Circulation. – 2008. – Vol. 118, № 8. – P. 863–871.

297. Pedersen B.K., Hoffman-Goet L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation / B.K. Pedersen, L. Hoffman-Goet // Physiol. Rev. – 2000. – Vol. 80, № 3. – P. 1055-1081.
298. Peripheral nerve infvoluement in chronic liver disiase, clinical and electrophysiological study / B. Fierro, D. Raimondo, M.G. Costiglione // Ital. J. Neurol. Sci. – 1986. – Vol. 7, №6. – P. 589-590.
299. Placer Z. Lipoperoxydations sisteme in biologische material 2. Mitt. Bestimmung der Lipoperoxiolation im soudetierorganismys / Z. Placer // Die Nahrung. – 1968. – Bd. 6, № 12. – S. 679-684.
300. Popovich M.J. Functional and metabolic myocardial alteration with prolonged noradrenaline treatment and some means of protection / M.J. Popovich, V.A. Kobets, S.J. Kostin et all. // In abstracts Constituens Congress International Society for Pathophysiology, Moscow, May 28-June 1, 1991. – P. 85.
301. Pre J. Radicaux libres et peroxydation lipidigue I. Aspects biologigues generaux / J. Pre // Sem. Hop. Paris. – 1992. – 68, № 41. – P. 1430-1437.
302. Regulation of succinic dehydrogenase activity by the diet in rat liver /Ponce de Ascheri A.M., Oliveros de Furlong L., Gimenez M.S. // Nutr. Repts Int. – 1984. – Vol. 30, № 1. – P. 35-44.
303. Salas M. Liver ultrastructure during acute stress/ M. Salas, B. Tuchweber, P. Kourounakis // Pathol. Res. and Pract. – 1980. – Vol. 167, № 2-4. – P. 217-233.
304. Seflex sympathetic effects on liver vascular spece and liver perfusion in dogs / Cousineau Daniel, Goresky Carl A., Rose Colin P., Lee Simon //Amer. J. Physion. – 1985. – Vol. 248, № 2. – Pt. 2. – P. 186-192.
305. Studies on the hepatic LI-adrenergic receptor. Modulation of guanine nucleotide effects by calcium, temperature, and age / Lynch Christopher J., Charest Robert, Blackmore Petter F., Exton John H. // J. Biol Chem. – 1985. – Vol. 260, №3. – P. 1593-1600.
306. Trends in gender difference in mortality after acute myocardial infarction / M.

Ishihara, I. Inoue, T. Kawagoe [et al.] // J. Cardiol. – 2008. – Vol. 52, № 3. – P. 232–238.

307. The cardiovascular effects of adrenaline, dobutamine and milrinone in rabbits using pressure-volume loops and guinea pig isolated atrial tissue / C. F. Royse, A. G. Royse, R. Rohrlach [et al.] // Anesth. Intensive Care. – 2007. – Vol. 35, № 2. – P. 180–188.
308. Vasoactive responses of a human cystic artery: adrenoceptor characterization / Wyse D. George // Brit. J. Clin. Pharmacol. – 1988. – 25, №6. – P. 741-749.
309. Woodhouse K. Drugs and the liver. Ageing of the liver and the metabolism of drugs / K. Woodhouse // Biopharm. and Drug Dispos. - 1992. - 13, № 2. - P. 311-320.
310. Yagi Kunio Induction of lipid peroxidation in rat liver microsomes by catecholamine-iron complex / K. Yagi // Ishida and Nutr. – 1990. – 9, № 3. – P. 179-184.
311. Zs.-Nagy. The horisons of an interdisciplinary synthesis in experimental gerontology / Nagy Zs. // Arch. Geronto.-Geriatr. – 1998. – № 12. – P. 329-349.

Перший проректор
Української медичної
стоматологічної академії

_____ проф. В.М. Бобирьов
«___» _____ 2009 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Особливості морфофункціональних та біохімічних змін у печінці дорослих і старих тварин за розвитку адреналінової міокардіодистрофії.

2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач - директор Приватного вищого навчального закладу «Медичний коледж» Перепелиця М.П.

3. Джерела інформації:

1. Перепелиця М.П. Вплив кардіотоксичної дози адреналіну на функціональний стан печінки дорослих і старих щурів / І.Р Мисула, М.Р. Хара, М.П. перепелиця // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2006. - № 2. – С. 84-86.
2. Перепелиця М.П. Динаміка гістоструктурних змін печінкиу щурів різного віку при адреналіновій міокардіодистрофії / М.П. Перепелиця, І.Р Мисула, В.Д. Волошин, // Вісник морфології. -2008. – Т. 14, № 1. –С. 84-86.
3. Перепелиця М.П. Особливості імунних і метаболічних зрушень у дорослих і старих щурів за розвитку адреналінового ушкодження печінки / М.П. Перепелиця І.Р, Мисула, М // Вісник наукових досліджень. - 2007. - № 1. - С. 105-108.

Уведення адреналіну у кардіотоксичній дозі призводить до більшої вираженості активації вільно радикального окиснення ліпідів, порушення антиоксидантного захисту зміни імунного гомеостазу організму, наростання ендогенної інтоксикації у старих щурів, ніж у дорослих, а також до розвитку некротичних і дистрофічних змін у печінці. Більша вираженість порушень про- та антиоксидантних процесів, функціонального стану мембран гепатоцитів, порушення імунного гомеостазу, підвищений рівень маркерів ендогенної інтоксикації в старості знижують функціональні і адаптивні можливості організму за умов сильного адренергічного впливу і є одним з факторів, які визначають гепатотоксичність адреналіну у тварин даної вікової групи.

4. Впроваджено: На кафедрі патологічної фізіології Української медичної стоматологічної академії.

5. Включено: В лекційний курс і практичні заняття за темами «Реактивність», «Запалення», «Серцева недостатність. Пошкодження серцевого м'яза», «Патологія травлення і печінки».

6. Результати впровадження. Використання результатів дослідження Перепелиці М.П. в навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про особливості впливу адреналінової міокардіодистрофії на морфофункціональні та біохімічні зміни у печінці у тварин різного віку.

7. Термін впровадження: 2008-2009 навчальний рік.

8. Базова установа, яка проводить впровадження: Кафедра патологічної фізіології Української медичної стоматологічної академії.

9. Зауваження і пропозиції: Не вносилися.

Відповідальний за впровадження завідувач
кафедри патологічної фізіології
Української медичної стоматологічної
академії.
доктор медичних наук, професор В.О. Костенко

Перший проректор
Івано-Франківського
Національного медичного
університету
проф. Л.В. Глушко
_____ 2009 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Особливості морфофункціональних та біохімічних змін у печінці дорослих і старих тварин за розвитку адреналінової міокардіодистрофії.

2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач - директор Приватного вищого навчального закладу «Медичний коледж» Перепелиця М.П.

3. Джерела інформації:

1. Перепелиця М.П. Вплив кардіотоксичної дози адреналіну на функціональний стан печінки дорослих і старих щурів / І.Р Мисула, М.Р. Хара, М.П. Перепелиця // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2006. - № 2. – С. 84-86.
2. Перепелиця М.П. Динаміка гістоструктурних змін печінки у щурів різного віку при адреналіновій міокардіодистрофії / М.П. Перепелиця, І.Р Мисула, В.Д. Волошин, // Вісник морфології. -2008. – Т. 14, № 1. –С. 84-86.
3. Перепелиця М.П. Особливості імунних і метаболічних зрушень у дорослих і старих щурів за розвитку адреналінового ушкодження печінки / М.П. Перепелиця І.Р, Мисула, М // Вісник наукових досліджень. - 2007. - № 1. - С. 105-108.

Уведення адреналіну у кардіотоксичній дозі призводить до більшої вираженості активації вільно радикального окиснення ліпідів, порушення антиоксидантного захисту зміни імунного гомеостазу організму, наростання ендогенної інтоксикації у старих щурів, ніж у дорослих, а також до розвитку некротичних і дистрофічних змін у печінці. Більша вираженість порушень про- та антиоксидантних процесів, функціонального стану мембран гепатоцитів, порушення імунного гомеостазу, підвищений рівень маркерів ендогенної інтоксикації в старості знижують функціональні і адаптивні можливості організму за умов сильного адренергічного впливу і є одним з факторів, які визначають гепатотоксичність адреналіну у тварин даної вікової групи.

4. Впроваджено: На кафедрі патологічної фізіології Івано-Франківського Національного медичного університету.

5. Включено: В лекційний курс і практичні заняття за темами «Реактивність», «Запалення», «Серцева недостатність. Пошкодження серцевого м'яза», «Патологія травлення і печінки».

6. Результати впровадження. Використання результатів дослідження Перепелиці М.П. в навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про особливості впливу адреналінової міокардіодистрофії на морфофункціональні та біохімічні зміни у печінці у тварин різного віку.

7. Термін впровадження: 2008-2009 навчальний рік.

8. Базова установа, яка проводить впровадження: Кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського Національного медичного університету.

9. Зауваження і пропозиції: Не вносилися.

Відповідальний за впровадження завідувач
кафедри патологічної фізіології
Івано-Франківського Національного
медичного університету
доктор медичних наук, професор Л.М. Заяць

Перший проректор
Одеського державного
медичного університету

_____ проф. В.Й. Кресюн
"18" 02 2009 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Особливості морфофункціональних та біохімічних змін у печінці дорослих і старих тварин за розвитку адреналінової міокардіодистрофії.

2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач - директор Приватного вищого навчального закладу «Медичний коледж» Перепелиця М.П.

3. Джерела інформації:

1. Перепелиця М.П. Вплив кардіотоксичної дози адреналіну на функціональний стан печінки дорослих і старих щурів / І.Р Мисула, М.Р. Хара, М.П. перепелиця // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2006. - № 2. – С. 84-86.
2. Перепелиця М.П. Динаміка гістоструктурних змін печінки у щурів різного віку при адреналіновій міокардіодистрофії / М.П. Перепелиця, І.Р Мисула, В.Д. Волошин, // Вісник морфології. -2008. – Т. 14, № 1. –С. 84-86.
3. Перепелиця М.П. Особливості імунних і метаболічних зрушень у дорослих і старих щурів за розвитку адреналінового ушкодження печінки / М.П. Перепелиця І.Р, Мисула, М // Вісник наукових досліджень. - 2007. - № 1. - С. 105-108.

Уведення адреналіну у кардіотоксичній дозі призводить до більшої вираженості активації вільно радикального окиснення ліпідів, порушення антиоксидантного захисту зміни імунного гомеостазу організму, наростання ендогенної інтоксикації у старих щурів, ніж у дорослих, а також до розвитку некротичних і дистрофічних змін у печінці. Більша вираженість порушень про- та антиоксидантних процесів, функціонального стану мембран гепатоцитів, порушення імунного гомеостазу, підвищений рівень маркерів ендогенної інтоксикації в старості знижують функціональні і адаптивні можливості організму за умов сильного адренергічного впливу і є одним з факторів, які визначають гепатотоксичність адреналіну у тварин даної вікової групи.

4. **Впроваджено:** На кафедрі загальної і клінічної патологічної фізіології Одеського державного медичного університету.

5. Включено: В лекційний курс і практичні заняття за темами «Реактивність», «Запалення», «Серцева недостатність. Пошкодження серцевого м'яза», «Патологія травлення і печінка».

6. Результати впровадження. Використання результатів дослідження Перепелиці М.П. в навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про особливості впливу адреналінової міокардіодистрофії на морфофункціональні та біохімічні зміни у печінці у тварин різного віку.

7. Термін впровадження: 2008-2009 навчальний рік.

8. Базова установа, яка проводить впровадження: Кафедра загальної і клінічної патологічної фізіології Одеського державного медичного університету.

9. Зауваження і пропозиції: Не вносилися.

Відповідальний за впровадження завідувач
кафедри загальної і клінічної патологічної
фізіології Одеського державного медичного
університету
доктор медичних наук, професор А.І.Гоженко

Перший проректор
Львівського Національного
медичного університету
ім. Д.Галицького

_____ проф. М.Р. Гжегоцький
«____»_____2009 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Особливості морфофункціональних та біохімічних змін у печінці дорослих і старих тварин за розвитку адреналінової міокардіодистрофії.

2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач - директор Приватного вищого навчального закладу «Медичний коледж» Перепелиця М.П.

3. Джерела інформації:

1. Перепелиця М.П. Вплив кардіотоксичної дози адреналіну на функціональний стан печінки дорослих і старих щурів / І.Р Мисула, М.Р. Хара, М.П. перепелиця // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2006. - № 2. – С. 84-86.
2. Перепелиця М.П. Динаміка гістоструктурних змін печінки у щурів різного віку при адреналіновій міокардіодистрофії / М.П. Перепелиця, І.Р Мисула, В.Д. Волошин, // Вісник морфології. -2008. – Т. 14, № 1. –С. 84-86.
3. Перепелиця М.П. Особливості імунних і метаболічних зрушень у дорослих і старих щурів за розвитку адреналінового ушкодження печінки / М.П. Перепелиця І.Р, Мисула, М // Вісник наукових досліджень. - 2007. - № 1. - С. 105-108.

Уведення адреналіну у кардіотоксичній дозі призводить до більшої вираженості активації вільно радикального окиснення ліпідів, порушення антиоксидантного захисту зміни імунного гомеостазу організму, наростання ендогенної інтоксикації у старих щурів, ніж у дорослих, а також до розвитку некротичних і дистрофічних змін у печінці. Більша вираженість порушень про- та антиоксидантних процесів, функціонального стану мембран гепатоцитів, порушення імунного гомеостазу, підвищений рівень маркерів ендогенної інтоксикації в старості знижують функціональні і адаптивні можливості організму за умов сильного адренергічного впливу і є одним з факторів, які визначають гепатотоксичність адреналіну у тварин даної вікової групи.

4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Львівського Національного медичного університету ім. Д.Галицького.

5. Включено: В лекційний курс і практичні заняття за темами «Реактивність», «Запалення», «Серцева недостатність. Пошкодження серцевого м'яза», «Патологія травлення і печінка».

6. Результати впровадження. Використання результатів дослідження Перепелиці М.П. в навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про особливості впливу адреналінової міокардіодистрофії на морфофункціональні та біохімічні зміни у печінці у тварин різного віку.

7. Термін впровадження: 2008-2009 навчальний рік.

8. Базова установа, яка проводить впровадження: Кафедра патологічної фізіології Львівського Національного медичного університету ім. Д.Галицького.

9. Зауваження і пропозиції: Не вносилися.

Відповідальний за впровадження завідувач
кафедри патологічної фізіології Львівського
Національного медичного університету
ім. Д.Галицького
доктор медичних наук, професор М.С.Регеда

Перший проректор Тернопільського
державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачовського

проф. І.Р. Мисула
«10» березня 2009 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Особливості морфофункціональних та біохімічних змін у печінці дорослих і старих тварин за розвитку адреналінової міокардіодистрофії.

2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач - директор Приватного вищого навчального закладу «Медичний коледж» Перепелиця М.П.

3. Джерела інформації:

1. Перепелиця М.П. Вплив кардіотоксичної дози адреналіну на функціональний стан печінки дорослих і старих щурів / І.Р Мисула, М.Р. Хара, М.П. Перепелиця // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2006. - № 2. – С. 84-86.
2. Перепелиця М.П. Динаміка гістоструктурних змін печінки у щурів різного віку при адреналіновій міокардіодистрофії / М.П. Перепелиця, І.Р Мисула, В.Д. Волошин, // Вісник морфології. -2008. – Т. 14, № 1. –С. 84-86.
3. Перепелиця М.П. Особливості імунних і метаболічних зрушень у дорослих і старих щурів за розвитку адреналінового ушкодження печінки / М.П. Перепелиця І.Р, Мисула, М // Вісник наукових досліджень. - 2007. - № 1. - С. 105-108.

Уведення адреналіну у кардіотоксичній дозі призводить до більшої вираженості активації вільно радикального окиснення ліпідів, порушення антиоксидантного захисту зміни імунного гомеостазу організму, наростання ендогенної інтоксикації у старих щурів, ніж у дорослих, а також до розвитку некротичних і дистрофічних змін у печінці. Більша вираженість порушень про- та антиоксидантних процесів, функціонального стану мембран гепатоцитів, порушення імунного гомеостазу, підвищений рівень маркерів ендогенної інтоксикації в старості знижують функціональні і адаптивні можливості організму за умов сильного адренергічного впливу і є одним з факторів, які визначають гепатотоксичність адреналіну у тварин даної вікової групи.

4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

5. Включено: В лекційний курс і практичні заняття за темами «Реактивність», «Запалення», «Серцева недостатність. Пошкодження серцевого м'яза», «Патологія травлення і печінка».

6. Результати впровадження. Використання результатів дослідження Перепелиці М.П. в навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про особливості впливу адреналінової міокардіодистрофії на морфофункціональні та біохімічні зміни у печінці у тварин різного віку.

7. Термін впровадження: 2008-2009 навчальний рік.

8. Базова установа, яка проводить впровадження: Кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

9. Зауваження і пропозиції: Не вносилися.

Відповідальний за впровадження завідувач кафедри
патологічної фізіології Тернопільського державного
медичного університету ім. І.Я. Горбачевського
доктор медичних наук, професор М.Р.Хара

Перший проректор
Запорізького державного
медичного університету
_____ професор І.І. Серянов
«25» 09 2009 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Особливості морфофункціональних порушень печінкових змін у печінці дорослих і старих тварин за розвитку адреналінової міокардіодистрофії.

2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів: Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач - директор Приватного вищого навчального закладу «Медичний коледж» Перепелиця М.П.

3. Джерела інформації:

1. Перепелиця М.П. Вплив кардіотоксичної дози адреналіну на функціональний стан печінки дорослих і старих щурів / І.Р Мисула, М.Р. Хара, М.П. перепелиця // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2006. - № 2. – С. 84-86.
2. Перепелиця М.П. Динаміка гістоструктурних змін печінкиу щурів різного віку при адреналіновій міокардіодистрофії / М.П. Перепелиця, І.Р Мисула, В.Д. Волошин, // Вісник морфології. -2008. – Т. 14, № 1. –С. 84-86.
3. Перепелиця М.П. Особливості імунних і метаболічних зрушень у дорослих і старих щурів за розвитку адреналінового ушкодження печінки / М.П. Перепелиця І.Р, Мисула, М // Вісник наукових досліджень. - 2007. - № 1. - С. 105-108.

Уведення адреналіну у кардіотоксичній дозі призводить до більшої вираженості активації вільно радикального окиснення ліпідів, порушення антиоксидантного захисту зміни імунного гомеостазу організму, наростання ендогенної інтоксикації у старих щурів, ніж у дорослих, а також до розвитку некротичних і дистрофічних змін у печінці. Більша вираженість порушень про- та антиоксидантних процесів, функціонального стану мембран гепатоцитів, порушення імунного гомеостазу, підвищений рівень маркерів ендогенної інтоксикації в старості знижують функціональні і адаптивні можливості організму за умов сильного адренергічного впливу і є одним з факторів, які визначають гепатотоксичність адреналіну у тварин даної вікової групи.

4. Впроваджено: На кафедрі патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету.

5. Включено: В лекційний курс і практичні заняття за темами «Реактивність», «Запалення», «Серцева недостатність. Пошкодження серцевого м'яза», «Патологія травлення і печінки».

6. Результати впровадження. Використання результатів дослідження Перепелиці М.П. в навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про особливості впливу адреналінової міокардіодистрофії на морфофункціональні та біохімічні зміни у печінці у тварин різного віку.

7. Термін впровадження: 2008-2009 навчальний рік.

8. Базова установа, яка проводить впровадження: Кафедра патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету.

9. Зауваження і пропозиції: Не вносилися.

Відповідальний за впровадження завідувач
кафедри патологічної фізіології
Запорізького державного медичного
університету
доктор медичних наук, професор Ю.М. Колесник