інтенсивність перебігу деструктивних змін в мембранах нейронів у монгольських піщанок в умовах гострої церебральної ішемії / О.А. Ходанівський // Вісник морфології. - 2011. - Т.17, № 1. - С. 62-65.

Семененко Н.А.

ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЯ DSK-38 ЗА ДИНАМИКОЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ СЕНСОМОТОРНОЙ КОРЫ КРЫС С МОДЕЛИРУЕМОЙ ИШЕМИЕЙ-РЕПЕРФУЗИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Резюме. *На модели острого ишемического нарушения мозгового кровообращения (40 минутная билатеральная окклюзия внутренних сонных артерий с последующей реперфузией у крыс) установлено, что лечебное введение оригинального производного натриевой соли 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]триазин[2,3-с]хиназолин-6-ил) бутановой кислоты, соединение DSK-38 (10 мг/кг в/о) имеет ендотелиопротекторное действие. Влияет на нормализацию гемодинамики уменьшая стаз, адгезию и диапедез лейкоцитов через стенку сосудов, уменьшает отек интерстиция, имеет нейропротекторное действие, что подтверждено меньшими деструктивными изменениями в нейроцитах при ишемии-реперфузии сенсомоторной области коры больших полушарий. Наличие в исследуемого соединения положительного модулирующего действия на процессы нейродеструкции при острой церебральной ишемии может лежать в основе ее церебропротекторного эффекта.*

Ключевые слова: *ишемия-реперфузия, производное натриевой соли 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]триазин[2,3-с]хиназолин-6-ил) бутановой кислоты, соединение DSK-38.*

Semenenko N.O.

ESTIMATION OF THE TREATMENT INFLUENCE OF DSK-38 COMPOUND BY DYNAMIC OF MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF THE RATS' SENSOMOTOR AREA WITH MODELING ISCHEMIA REPERFUSION OF THE BRAIN

Summary. *On the model of acute ischemic disorder of the cerebral circulation (40 minutes of bilateral occlusion of internal carotid artery with further reperfusion in the rats) was established that treatment introduction of original derivate of sodium salt 4-(2-oxo-3-methyl-2H-[1,2,4] triazine [2,3-c] quinazolin -6-il) butanoic acid compound DSK-38 (10 mg/kg intraperitoneally) has endothelium protective influence. It has effect on normalization of hemodynamic by decreasing stasis, adhesion and diapedesis of leucocytes through wall of the vessels, reduces edema of interstitium, and has neuroprotective action. It proved by less destructive changes in the neurons by ischemia reperfusion of sensomotor area of the cerebral cortex. Presence of positive modeling impact on neurodestruction processes in the investigated compound by acute cerebral ischemia can be the basis of it cerebroprotective influence.*

Key words: *ischemia reperfusion, derivate of sodium salt 4-(2-oxo-3-methyl-2H-[1,2,4] triazine [2,3-c] quinazolin -6-il) butanoic acid, compound DSK-38.*

Стаття надійшла до редакції 18.01.2013 р.

Семененко Наталія Олександрівна - пошукач кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; (098)-538-95-01.

© Боднар Я.Я., Трач Росоловська С.В., Ваврух П.О.

УДК: 616.839-008.6-06:616.127-091.8]-092.9

Боднар Я.Я., Трач Росоловська С.В., Ваврух П.О.

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України" (вул. Руська, 12, м. Тернопіль, Україна, 46001)

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ АВТОНОМНОЇ ІННЕРВАЦІЇ МІОКАРДА ПРИ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ

Резюме. *Проведено аналіз структурних змін адренергічної активності та холінергічних елементів міокарда щурів за умов ендотоксикозу в трьох часових інтервалах на 36 білих нелінійних щурах самцях. Тваринам вводили олійний розчин тетрахлорметану та бактеріального ліпополісахариду. Результати дослідження показали, що при ендогенній інтоксикації в автономній іннервації міокарда правого передсердя і лівого шлуночка виникають морфологічні порушення, які проявляються в зміні щільності холін- і адренергічних нервових сплетень і залежать від тривалості експерименту.*

Ключові слова: *ендогенна інтоксикація, міокард, щури, тетрахлорметан, адренергічна активність, холінергічна активність.*

Вступ

Ендогенна інтоксикація (ЕІ) є типовим системним патологічним процесом, схильним до прогресування. Може виникати внаслідок поєднання кількох факторів: посиленого утворення продуктів тканинного розпаду з подальшою їх резорбцією, внаслідок зміщення обміну речовин у бік катаболізму та накопичення в організмі великої кількості вторинних метаболітів; при пригніченні функціональної активності систем природної детоксикації; за утрудненого виведення і затримки тканинних екскретів, порушення процесів елімінації з організму кінцевих продуктів метаболізму; як наслідок накопичення токсинів і продуктів життєдіяльності інфекційних агентів [Малахова, 2000; Карякина, Белова, 2004].

Важливо, що ендогенну інтоксикацію можуть викликати як звичайні речовини та метаболіти за умов абсолютного чи відносного збільшення їх вмісту, так і зовсім нові речовини, токсини чи продукти метаболічних процесів [Козар та ін., 2008; Ваврух та ін., 2013].

Застосування цитостатиків у складі різноманітних схем хіміотерапії дозволило досягти значного поліпшення результатів лікування онкологічних хворих. Крім терапевтичної дії, всі протипухлинні антрациклінові антибіотики викликають ряд побічних ефектів, обумовлених низькою вибірковістю дії, головним з яких є потенційно необоротна кумулятивна кардіотоксичність, яка веде до розвитку кардіоміопатії та застійної серцевої недостатності в різні періоди після лікування [Ваврух, Боднар, 2012; Costandi et al., 2006; Ashrafian, Watkins, 2007]. Ендогенна інтоксикація відіграє важливу роль і у патогенезі хронічної серцевої недостатності, яка зумовлює значну частку кардіологічної смертності, а результати лікування якої є нижчими від очікуваних [Ваврух, 2013; Sharma et al., 2003; Kalantar-Zadeh et al., 2004].

Метою роботи стало дослідити структурні зміни автономної іннервації міокарда шурів при ендогенній інтоксикації.

Матеріали та методи

Експериментальне відтворення онкогенноподібної інтоксикації проведено на 36 білих нелінійних щурах самцях при стандартному їх утриманні і харчуванні. Вивчення структурних змін автономної іннервації міокарда за умов ендотоксикозу оцінювались в трьох часових інтервалах (30, 60, 90 діб). Тваринам внутрішньошлунково вводили кожні 48 годин 10 % олійний розчин тетрахлорметану (ТХМ) з розрахунку 3-5 мл/кг маси. На 6-й день до цієї процедури подавали внутрішньоочеревинне введення бактеріального ліпополісахариду (ЛПС) в дозі 0,2 мг/кг маси тіла. На сьомий день маніпуляцій не проводили [Новочадов, 2005]. Щурам контрольної групи вводили внутрішньоочеревинно 0,9 % розчин натрію хлориду відповідно.

Для визначення адренергічної активності міокарда використовували гістохімічний метод виявлення біогенних амінів, що є модифікацією оригінального методу Фалька і грунтується на здатності катехоламінів флюоресціювати після обробки парами параформальдегіду в прохідному ультрафіолетовому світлі [Циганков и др., 1989]. В кожній групі зрізів візуально оцінювали інтенсивність люмінесценції катехоламінів.

Вивчення стану холінегрічних елементів міокарда здійснювали за розробленим нами способом гістохімічного визначення холінестерази, в основі якого лежить альтеративна методика Crevier і Belanger в модифікації Savay і Csillik [Николаев, 1971]. Обраний нами метод, що базується на гідролізі тіолоцтової кислоти холінестеразою, дозволяє виявити її активність не тільки в зонах, що відповідають ділянкам синапсів в серці, але й по всій довжині холінестеразопозитивних нервових волокон (ХпНВ), що проводять нервові імпульси.

Кількісний аналіз здійснювали згідно принципів непрямої морфометрії, планіметрично визначали відносну площу адренергічних нервових волокон (АдНВ) і ХпНВ в інтрамуральних відділах ЛШ [Гнатюк, Франчук, 1996].

Перед включенням в експеримент всі тварини перед дослідженням були оглянуті і пройшли необхідний карантин. Маніпуляції, що спричиняють тваринам біль, проводили під знеболенням. Для анестезії використовували ефірний і тіопенталовий наркоз ("Тіопентал натрію-КМП" 25 мг/кг внутрішньоочеревинно). Контрольні групи формувались для кожної серії експерименту з врахуванням статі і віку тварин, у всіх випадках визначені межі біологічної норми для всіх тестованих показників. Робота із піддослідними тваринами виконувалась згідно з правилами Європейської конвенції про гуманітарне відношення до лабораторних тварин (Страсбург, 1985), "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [Чадаев и др., 2008].

Статистичний аналіз отриманих кількісних даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики [Кобзарь, 2006] з визначенням середньої арифметичної величини (M) та похибки середньої арифметичної величини (m). У зв'язку з відсутністю нормального закону розподілу для статистичної оцінки значимості різниці між середніми величинами у вибірках використовували непараметричний метод - U-тест Манна-Уітні. Аналіз результатів виконаний у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України" в програмному пакеті "Statsoft Statistica". Достеменними вважали відмінності при $p \leq 0,05$ (95,5%).

Результати. Обговорення

При гістолюмінісцентному дослідженні ПП і ЛШ щурів встановлено, що адренергічні нервові сплетення міокарда представлені структурами з яскраво жовто-зеленим світінням, що розгалужуються і закінчуються симпатичними нейрональними терміналями на кардіоміоцитах та судинах. Терміналі являють собою варикозно розширені нервові волокна, в яких містяться везикули з медіатором. Терміналі, які іннервують міокард суттєво тонше нервових волокон, що іннервують артерії. Адренергічна активність в стінці судин добре простежується на поперечних зрізах міокарда.

Люмінісценція нервових волокон у стінках досліджуваних судин міокарда правого передсердя і лівого шлуночка була дещо неоднорідною за яскравістю.

Кількісним підрахунком встановлено, що щільність АдНВ у міокарді ПП була вищою ніж в ЛШ в 2,1 рази ($p<0,001$).

При аналізі холінергічної активності міокарда щурів контрольної групи встановлено, що холінестеразопозитивні нервові сплетення локалізуються переважно навколо артерій та артеріол і представлені нервовими пучками і волокнами, що відходять від інтрамуральних нервових гангліїв. У правому передсерді холінестеразопозитивні нервові елементи представлені більш товстими пучками, від яких відходить густа сітка тонких терміналей, що закінчується на кардіоміоцитах. У

Таблиця 1. Відносна площа (%) адренергічних нервових волокон міокарда правого передсердя і лівого шлуночка щурів при введенні ТХМ та БЛПС (M±m).

Локалізація нервових волокон	Контроль (n=8)	Термін дослідження		
		30 днів (n=10)	60 днів (n=10)	90 днів (n=8)
ПП	8,7±0,5	12,9±0,7***	9,1±0,5	6,3±0,4**
ЛШ	3,9±0,3	7,9±0,3***	5,6±0,5*	4,8±0,3

Примітки: 1. * - p<0,05; 2. ** - p<0,01; 3. *** - p<0,001, у порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 2. Відносна площа (%) холінестеразопозитивних нервових волокон міокарда правого передсердя і лівого шлуночка щурів при введенні ТХМ та БЛПС (M±m)

Локалізація нервових волокон	Контроль (n=8)	Термін дослідження		
		30 днів (n=10)	60 днів (n=10)	90 днів (n=8)
ПП	10,8±0,5	8,1±0,4***	7,4±0,3***	6,6±0,4***
ЛШ	2,8±0,3	2,3±0,3	1,9±0,2*	1,6±0,3*

Примітки: 1. * - p <0,05; 2. ** - p <0,01; 3. *** - p <0,001, у порівнянні з контрольною групою.

шлуночках ці елементи більш тонкі і розміщені вздовж довгої осі м'язових волокон, місцями від них відходить небагаточисленні бокові гілки. Деякі ефекторні нервові закінчення нагадують кільця, завитки. Іноді одне холінестеразопозитивне нервове волокно на всьому протязі мало різний ступінь активності холінестерази, що виражалося у нерівномірному випадінні осаду сульфіду свинцю і надавало йому вигляду пунктирної лінії. Окремі ділянки міокарда мали підвищену концентрацію ХпНВ, ймовірно вони відповідали розташуванню елементів провідної системи серця.

Кількісним підрахунком було встановлено, що концентрація холінестеразопозитивних нервів у ПП більша ніж у ЛШ у 3,7 рази (p<0,001).

При люмінісцентному дослідженні у тварин через 30 днів після початку експерименту візуально спостерігалося посилення флюорисценції катехоламінів і збільшення відносної площі АдНВ міокарда ПП і ЛШ, що свідчило про активацію симпатичної нервової системи.

Відносна площа АдНВ у міокарді ПП при введенні ТХМ та БЛПС на 30 добу експерименту зросла в 1,48 раза (p<0,001), у ЛШ в 2,02 раза (p<0,001) порівняно з контрольною групою. На інших етапах експерименту цей показник почав стрімко знижуватися і на 60 добу в ПП становив 9,1 %, у ЛШ - 5,6 % (p<0,05), що відповідно на 29 % та 28 % менше в порівнянні з 30 добою. Кількісним підрахунком встановлено, що на 90 добу відносна площа АдНВ в ПП на 27 % менша(p<0,01), у ЛШ на 23 % більша в порівнянні з контролем (табл. 1).

Стосовно відносної площі ХпНВ, то через 30 днів від початку досліджень виявлено прогресивне зниження їх щільності у міокарді ПП і ЛШ експериментальних тварин. ХпНВ на 30 добу експерименту являли собою тяжисті структури з нерівними контурами, місцями з посиленою звивистістю, утворенням кільцевидних терміналей і поодинокими варикозностями.

Морфометрично на 30 добу експерименту при введенні ТХМ та БЛПС встановлено зменшення щільності ХпНВ в ПП на 25 % (p<0,001), відносна площа ХпНв у ЛШ зменшилась на 18 %, а на 60 добу цей показник зменшився на 31% (p<0,001) та 32 % (p<0,05) відповідно. До 90 доби експерименту ми відмічали зменшення ХпНВ до 6,6 % в ПП та 1,6 % у ЛШ, що на 39 % (p<0,001) та на 43 % (p<0,05) менше контрольних даних (табл. 2).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. На основі отриманих даних виявлено, що при ендогенній інтоксикації в автономній іннервації міокарда правого передсердя і лівого шлуночка виникають морфологічні порушення, які проявляються в зміні щільності холін- і адренергічних нервових сплетень і залежать від тривалості експерименту.

В подальших дослідженнях доцільно співставити дані морфо-гістохімічного дослідження холін- і адренергічних нервів з даними отриманими при вивченні вегетативної регуляції серця методом кардіоінтервалографії в різні терміни експерименту при ендогенній інтоксикації, для з'ясування взаємозв'язків між функціональними і структурними змінами автономної іннервації міокарда.

Список літератури

Ваврух П.О. Гістостереометрична характеристика антрациклінової кардіоміопатії та при її корекції / П.О. Ваврух // Вісник наукових досліджень. - 2013. - № 2. - С. 132-133.

Ваврух П.О. Гістостереометрична характеристика міокардіопатії, індукованої цитостатичними препаратами / П.О. Ваврух, Я.Я. Боднар // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. - 2012. - № 1. - С. 20-22.

Ваврух П.О. Динаміка інтегральних маркерів ендогенної інтоксикації, спричиненої введенням цитостатиків / П.О. Ваврух, Я.Я. Боднар, Г.П. Ваврух // Медична хімія. - 2013. - № 3. - С. 5-9.

Гнатюк М.С. Кількісна морфологія ураженого серця (лекція) / М.С. Гнатюк, В.В. Франчук. - Тернопіль, 1996. - 24 с.

Карякина Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е.В. Карякина, С.В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2004. - № 3. - С. 3-8.

Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников / А.И. Кобзарь. - М.: ФИЗМАТЛИТ, 2006. - 816 с.

Козар В.В. Вплив гіпоестрогенії на рівень антитіл до ендотоксину [експериментальне дослідження] / В.В. Козар, М.Я. Кудря, О.С. Прилуцький / / Annals of Mechnicov Institute. - 2008. - № 2. - С. 36-38.

Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М.Я. Малахова // Эфферентная терапия. - 2000. - Т. 6, № 4. - С. 3-14.

Николаев Г.М. О гистохимическом ме-

тоде активности холинэстеразы / Г.М. Николаев // Архив патологии. - 1971. - № 9. - С. 67-70.
Новочадов В.В. Моделирование хронического эндотоксикоза в экспериментальной патологии / В.В. Новочадов // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. - 2005. - № 1. - С. 32-33.
Цыганков В.И. Двухэтапный суховоздушный метод гистохимического выявления биогенный аминов / В.И. Цыганков, Н.Н. Широкова, С.Л. Бачалдин // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1989. - № 8. - С. 67-68.
Этические принципы при работе с лабораторными животными / В.Е. Чадаев, О.А. Кузьмина, И.Ю. Кузьмина [и др.] // Эксперим. і клін. медицина. - 2008. - № 3. - С. 162-164.
Ashrafian H. Reviews of translational medicine and genomics in cardiovascular disease: new disease taxonomy and therapeutic implications cardiomyopathies: therapeutics based on molecular phenotype / H. Ashrafian, H. Watkins // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 27, № 12. - P. 1251-1264.
Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease / R. Sharma, A.P. Bolger, W. Li [et al.] / / Am. J. Cardiol. - 2003. - № 92(2). - P. 188-93.
Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure / [Kalantar-Zadeh K., Block G., Horwich T., Fonarow G.C.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2004. - № 43. - P. 1439-1444.
Role of diastolic properties in the transition to failure in a mouse model of the cardiac dilatation / [Costandi P.N., Frank L.R., McCulloch A.D., Omens J.H.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2006. - Vol. 291, № 6. - P. 2971-2979.

Боднар Я.Я., Трач Росоловская С.В., Ваврух П.О.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АВТОНОМНОЙ ИННЕРВАЦИИ МИОКАРДА ПРИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Резюме. *Проведено анализ структурных изменений адренергической активности и холинергических элементов миокарда крыс при эндотоксикозе в трех временных интервалах на 36 белых нелинейных крысах самцах. Животным вводили масляный раствор тетрахлорметана и бактериального липополисахарида. Результаты исследования показали, что при эндогенной интоксикации в автономной иннервации миокарда правого предсердия и левого желудочка возникают морфологические нарушения, проявляющиеся в изменении плотности холин-и адренергических нервных сплетений и зависят от продолжительности эксперимента.*

Ключевые слова: *эндогенная интоксикация, миокард, крысы, тетрахлорметан, адренергические активность, холинергическая активность.*

Bodnar Ya.Ya., Trach Rosolovska S.V., Vavrukh P.O.

STRUCTURAL CHANGES IN THE AUTONOMOUS INNERVATION OF THE MYOCARDIUM UNDER CONDITIONS ENDOGENOUS INTOXICATION

Summary. *We analyzed the structural changes of adrenergic and cholinergic activity of the myocardium in rats under conditions of endotoxemia. The changes have been evaluated in three time intervals 36 male white nonlinear rats. Animals were injected by oil solution of carbon tetrachloride and bacterial lipopolysaccharide. The findings suggest that at endogenous intoxication in the autonomous innervation of the myocardium of the right atrium and the left ventricle there are morphological abnormalities which manifested in the change of the density of cholinergic and adrenergic nervous plexuses and they are dependent on the duration of the experiment.*

Key words: *endogenous intoxication, myocardium, rats, carbon tetrachloride, adrenergic activity, cholinergic activity.*

Стаття надійшла до редакції 20.02.2013 р.

Боднар Ярослав Ярославович - д.мед.н., проф., завідувач кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"; тел. 525844.
Трач Росоловська Світлана Василівна - к.мед.н., доцент кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"; svitroz@gmail.com тел. 525844.
Ваврух Петро Орестович - асистент кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"; тел. 525844.

© Горбенко Н.І., Козар В.В., Іванова О.В.

УДК: [612.06:615.357+612.017]: 612-083

Горбенко Н.І., Козар В.В., Іванова О.В.
Державна установа "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України", м. Харків (10, вул. Артема, 61002, м. Харків, Україна)

ВПЛИВ 17β-ЕСТРАДІОЛУ ТА ЙОГО ПОХІДНОГО ПЕ 0607 НА КЛІТИННУ ЛАНКУ ІМУНІТЕТУ В УМОВАХ IN VITRO

Резюме. *В ході дослідження імуномодулюючих властивостей 17β-естрадіолу і його похідного ПЕ 0607 в умовах in vitro встановлено різний характер впливу сполук на показники клітинної ланки імунітету. Отримані результати обґрунтовують перспективність подальшого дослідження сполуки ПЕ 0607 в умовах in vivo, як потенційного засобу для імунокорекції за умов дефіциту естрогенів.*

Ключові слова: *17β-естрадіол, похідне 17β-естрадіолу сполука ПЕ 0607, клітинна ланка імунітету, дефіцит естрогенів, in vitro.*