

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(2)-03

УДК: 616.137.83/93-003.93:616-005.4:615.214.3]-092.9

СТРУКТУРНО-ПРОСТОРОВА РЕОРГАНІЗАЦІЯ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА СТЕГНОВОЇ, ПІДКОЛІННОЇ І ГОМІЛКОВОЇ ДІЛЯНКИ ЗАДНІХ КІНЦІВОК ЩУРІВ ПРИ ГОСТРІЙ ІШЕМІЇ-РЕПЕРFUЗІЇ ТА ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ КАРБАЦЕТАМОМ

Вересюк Т. О., Сельський П. Р., Телев'як А. Т.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46002)

Відповідальний за листування:
e-mail: taras-o@ukr.net

Статтю отримано 17 квітня 2020 р.; прийнято до друку 26 травня 2020 р.

Анотація. Ішемічно-реперфузійне ураження, що виникає при відновленні артеріального кровообігу, зумовлює структурно-просторове ремоделювання артеріального русла задніх кінцівок щурів. Останнім часом все більше уваги в лікуванні та профілактиці ішемічних порушень приділяють ноотропним препаратам, серед яких помітно виділяється карбацетам. Мета дослідження - встановити прояви структурно-просторового ремоделювання артеріального русла задніх кінцівок щурів у стегновій, підколінній і гомілковій ділянках у різні терміни ішемії-реперфузії та за умов її корекції карбацетамом. Проведено рентгенангіографічне дослідження артеріального русла задніх кінцівок 30 щурів за умов ішемії-реперфузії (I група) та 30 щурів при моделюванні ішемії-реперфузії, котрим у постішемічному періоді вводили карбацетам 1 раз на добу (5 мг/кг) протягом 14 діб (II група). У контрольній групі було 6 інтактних тварин. Моделювання ішемії проводили шляхом накладення гумових турнікетів SWAT на задні кінцівки протягом 2 годин, а реперфузії - шляхом зняття артеріального турнікета. Тварини експериментальних груп були розподілені на 5 підгруп із реперфузійними термінами через 1, 2 години та 1 добу, а також через 7 та 14 діб. Наливку артеріального русла проводили суспензією свинцевого сурика та виконували рентгенографію. Досліджувальні морфометричні параметри обраховували за допомогою програмного забезпечення SEO Image Lab компанії "Sumy Electron Optics". Визначали діаметр основного стовбура (D_0), товстийшої (D_1) і тоншої (D_2) дочірніх гілок, а також розраховували коефіцієнт асиметрії (H_2). Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням пакета програм "Microsoft Excel". При візуальному аналізі виявлено дилатацію основних судинних стовбурів та редукцію ангіоархітектоніки кінцівки, найвиразніше через 1 добу, що підтверджувалося і морфометрично. Зокрема, у стегновій ділянці показник D_0 збільшився на 15,77 % ($p < 0,005$), D_1 - на 12,77 % ($p < 0,05$) та D_2 - на 20,93 % ($p < 0,005$), а коефіцієнт асиметрії (H_2) зріс на 9,36 % ($p < 0,05$). У підколінній ділянці на кінець 1 доби мало місце збільшення просвіту основного стовбура D_0 на 18,49 % ($p < 0,005$), а його дочірніх гілок D_1 та D_2 - на 15,8 % ($p < 0,05$) та 25,12 % ($p < 0,05$) відповідно. Значення H_2 збільшилося у даній групі на 10,56 % ($p < 0,005$). У ділянці гомілки у зазначений період спостерігалось зростання показника D_0 на 19,54 % ($p < 0,05$), а показників D_1 та D_2 на 12,58 % ($p > 0,05$) та 23,51 % ($p < 0,05$) відповідно. Коефіцієнт асиметрії (H_2) зріс на 11,78 % ($p < 0,05$). Через 14 діб після відновлення кровопостачання морфометричні показники артеріальних трійників зменшувалися та наближались до рівня значень контрольної групи. На рентгенконтрастних ангіограмах тварин із корекцією також мали місце ознаки судинної дилатації, однак вираженість їх була меншою порівняно з групами, в яких корекція не проводилася. Так, у ділянці стегнової артерії через 1 добу реперфузії відмічено зниження показників D_0 на 4,0 % ($p < 0,005$), D_1 - на 2,0 % ($p < 0,005$), D_2 - на 3,96 % ($p < 0,005$) та H_2 - на 2,51 % ($p < 0,005$) у групі із корекцією в порівнянні із аналогічними показниками тварин без корекції. На рівні підколінної артерії, при застосуванні корекції, показник D_0 був нижчим на 3,0 % ($p < 0,005$), D_1 - на 2,02 % ($p < 0,005$), D_2 - на 4,0 % ($p < 0,005$) та H_2 - на 2,58 % ($p < 0,005$) порівняно з групою тварин без застосування корекції. У ділянці гомілки застосування карбацетаму зумовило зменшення значення D_0 на 3,0 %, D_1 - на 3,0 % ($p < 0,005$), D_2 - на 4,36 % ($p < 0,005$) та H_2 - на 3,83 % ($p < 0,005$) у порівнянні з аналогічними показниками без корекції. Таким чином, модельована ішемія-реперфузія супроводжується морфо-функціональною реорганізацією артерій задніх кінцівок щурів на всіх досліджуваних рівнях вже через 1 годину реперфузії та досягає найбільших значень через 1 добу. Поступове повернення досліджуваних показників до рівня контрольної групи відбувається через 14 діб експерименту, а застосування корекції сприяє редукції основних параметрів судинних трійників на всіх рівнях до рівня контрольної групи вже через 7 діб експерименту.

Ключові слова: артерія, ремоделювання, ішемія-реперфузія, судинний трійник, карбацетам.

Вступ

Ішемічно-реперфузійне ураження виникає при відновленні артеріального кровообігу в умовах гострої чи хронічної ішемії [2, 3, 5, 6]. Артеріальна хронічна ішемія є однією з основних причин погіршення якості життя пацієнтів, їхньої ранньої інвалідизації. Також пошкодження великих судин становить близько 10 % усіх вогнепальних поранень у структурі бойової травми [10]. У 67 % випадків при пошкодженні судин на догоспіталь-

ному етапі накладається турнікет, котрий може індукувати ішемічно-реперфузійне ураження при відновленні кровообігу, яке характеризується важким перебігом і високою летальністю [2, 4, 5, 10-13].

Літературні дані свідчать, що ішемічно-реперфузійне ураження - це складний багаточасний процес, який є наслідком як ішемії, так і (ще більшою мірою) реоксигенації, яка значно активізує патологічні проце-

си та викликає локальні та системні порушення [2, 6].

Слід відзначити, що дослідженню ускладнень на системному рівні в науковій літературі приділяється достатньо уваги, водночас місцеві зміни, від яких в першу чергу залежить характер та ступінь пошкодження, вивчені недостатньо. Нечисленні експериментальні роботи присвячені структурним змінам гемомікроциркуляторного русла, м'язів та судин кінцівок при розвитку ішемічно-реперфузійного ураження, проте структурно-просторова реорганізація артеріального русла за умов ішемії-реперфузії та у її динаміці залишається маловивченою.

Останнім часом все більше уваги в лікуванні та профілактиці ішемічних порушень приділяють ноотропним препаратам, які, окрім стимулюючого впливу на вищі інтегративні функції мозку, володіють ще й мнемотропною, когнітивною, метаболічною, антиагрегантною, антиоксидантною та нейропротекторною дією [1]. Особливістю їх є і те, що зазначені препарати мають виражену антигіпоксичну властивість, оскільки згладжують феномени гіпо- та гіперперфузії в постішемічному періоді, покращують мікроциркуляцію в тканинах та не мають виражених побічних дій, характерних для психотропних та седативних препаратів [1]. Серед ноотропних препаратів помітно виділяється карбацетам - ендогенний модулятор ГАМК-ергічної системи [9]. Ефективність його застосування демонструвалась у роботах з відновлення когнітивних порушень при експериментальній черепно-мозковій травмі, зменшення ендогенної інтоксикації та оксидативного стресу при політравмі [9].

Проте, нами не знайдено експериментальних робіт, присвячених використанню зазначеного препарату при ішемії-реперфузії, що спонукало дослідити використання карбацетама з метою корекції ішемічно-реперфузійних порушень на місцевому рівні.

Мета дослідження - встановити прояви структурно-просторового ремоделювання артеріального русла задніх кінцівок щурів у стегновій, підколінній і гомілковій анатомічних ділянках при ішемії-реперфузії та за умов її корекції карбацетамом.

Матеріали та методи

Проведено рентгенангіографічне дослідження судинного русла 60 щурів. У контрольній групі було 6 інтактних тварин.

Моделювання ішемії проводили шляхом накладання гумових турнікетів SWAT (Stretch-Wrap-And-Tuck) на задні кінцівки тварин, на рівні пахвинної складки протягом 2 годин під тіопентал-натрієвим знечуленням. Ширина перетискання тканин становила 5-6 мм. Реперфузію моделювали шляхом зняття джгута і відновлення кровообігу у раніше ішемізованій кінцівці через 2 години після його накладання. Спостереження за тваринами здійснювали протягом 14 діб.

Під час експерименту піддослідні тварини були

розподілені на три групи:

- перша дослідна група - тварини із моделюванням ішемічно-реперфузійного пошкодження шляхом накладання артеріального турнікету на задню кінцівку протягом 2 годин (30 щурів);

- друга дослідна група - тварини із моделюванням ішемічно-реперфузійного пошкодження шляхом накладання артеріального турнікету на задню кінцівку протягом 2 годин, котрим у реперфузійному періоді із метою корекції внутрішньоочеревини вводили 1-оксо-3,3,6-триметил-1,2,3,4-тетрагідроіндоло[2,3-с]хінолін (карбацетам) у дозі 5 мг на кілограм маси тіла 1 раз на добу протягом 14 діб реперфузійного періоду (30 щурів);

- контрольна група - інтактні тварини (6 щурів).

Тварини першої та другої експериментальних груп були розподілені на 5 підгруп дослідження, по 6 тварин у кожній. Модель раннього постішемічного періоду в обох групах була представлена трьома підгрупами тварин із реперфузійними змінами через 1 і 2 години та 1 добу, а модель пізнього реперфузійного періоду - двома підгрупами тварин через 7 та 14 діб після зняття турнікету.

Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації під тіопентал-натрієвим знечуленням (500 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно), після чого проводили забір біологічного матеріалу. Дослідження проведені з дотриманням основних положень Закону України № 3447 - IV від 21.02.06 р. "Про захист тварин від жорстокого поводження" (2006), "Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин", затверджених наказом МОЗ України № 755 від 12.08.1997 р., "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах.

Для просторового дослідження артеріального русла використовували рентгенконтрастну ангіографію. Після проведеної торакотомії та кардіотомії ретроградно через верхівку серця, вводили катетер, який фіксували лігатурою на рівні нисхідної частини аорти. Виконували промивання судинного русла 0,5 % розчином аміаку, після чого здійснювали наливку артерій задніх кінцівок тварин водною суспензією свинцевого сурика за допомогою шприца об'ємом 20 мл до відчуття легкого опору поршня.

Рентгенографію виконували у передньо-задній проекції апаратом Koch & Sterzel на плівці "КРОВЛЕКС ОРГС - 4". Напруга трубки становила 42 кВ, сила струму 200 мА, відстань між трубкою і об'єктом - 60 см, час експозиції - 0,04 с.

Просторову оцінку отриманих рентгенограм проводили за методикою Шошенко К. А. і співавторів, згідно з якою структурною одиницею гемоциркуляторного русла визначено судинний трійник (розгалуження, біфуркація), який складається із основного стовбура і двох його дочірніх гілок [7].

Визначали діаметр основного стовбура (D_0 , мм), товстшої (D_1 , мм) і тоншої (D_2 , мм) дочірніх гілок. Досліджу-

вані морфометричні параметри обраховувались за допомогою програмного забезпечення SEO Image Lab компанії "Sumy Electron Optics". На підставі отриманих величин розраховували коефіцієнт асиметрії (H_2) за формулою:

$$H_2 = \frac{D_2^2}{D_1^2 + D_2^2} \times 100$$

Цей показник характеризує асиметричність триїника за розподілом просвіту судин і кровоплину в них.

При проведенні експерименту використано дані про анатомічну будову артеріального русла щурів, описану Ноздрачовим А. Д. та співавторами [8].

Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням пакета програм "Microsoft Excel". Визначали такі показники: середнє арифметичне (M), середнє квадратичне відхилення (σ) і помилка середнього арифметичного (m). За умов нормального розподілу статистичну значущість різниці між середніми арифметичними оцінювали за критерієм Ст'юдента-Фішера (t). При ненормальному розподілі у непарних групах визначення статистичної значущості отриманих результатів проводили за непараметричним критерієм (U-критерій) Манна-Уїтні. Порівнюючи однотипні групи, проводили також кореляційний аналіз з врахуванням коефіцієнта кореляції за Спірменом (r).

Результати. Обговорення

При візуальному аналізі рентгенконтрастних ангіограм встановлено, що стегнова артерія по медіальній поверхні стегна від рівня пахвинної складки віддає декілька гілок, однак у ділянці стегна добре контрастувалися *a. saphena*, яка є поверхневою гілкою найбільшого діаметру, та *r. muscularis*, що відходить від краніальної третини стегна в напрямку задньої поверхні тазової кінцівки. Дистальним продовженням стегнової артерії є *a. poplitea*, що верифікується на рівні підколінної ділянки до місця її розділення на *a. tibialis caudalis* та *a. tibialis cranialis*, які кровопостачають тканини гомілки. При аналізі рентгенконтрастних ангіограм на рівні підколінної ділянки добре виявлялись найбільша гілка підколінної артерії - *a. muscularis cranialis*, що іде в дорзальному напрямку (рис. 1).

При порівняльному аналізі рентгенангіограм виявлено дилатацію основних судинних стовбурів та редукцію ангіоархітектоніки правої тазової кінцівки. Найвиразніше ці порушення виявлялися у тварин із реперфузійним терміном через 1 добу, а у моделі тварин пізнього реперфузійного періоду вищевказані зміни поступово зменшувалися та поверталися до рівня контрольної групи (рис. 2).

Дані візуального огляду підтверджувалися морфометрично. Так, у ділянці стегна виявлено збільшення діаметра як основного судинного стовбура судинного триїника (D_0), так і обох його дочірніх гілок (D_1 і D_2) вже через 1 годину експерименту. Найбільшого значення ці показники досягли через 1 добу. Зокрема, у порівнянні з групою конт-

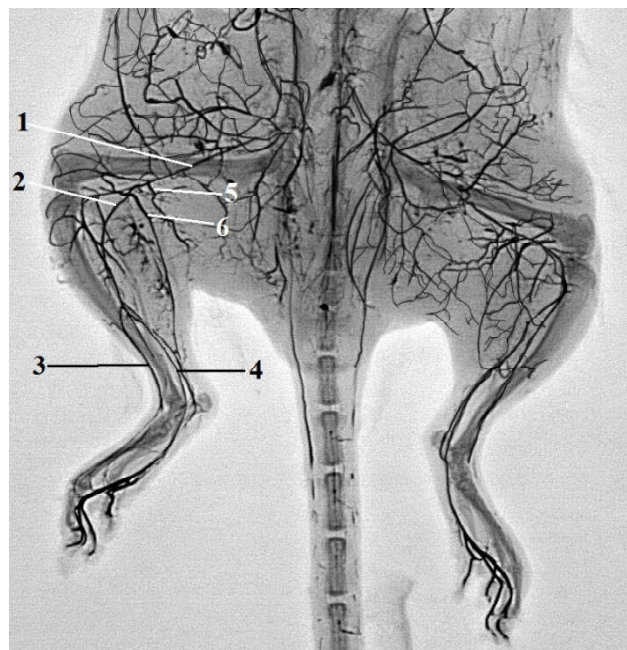


Рис. 1. Рентгенангіограма задніх кінцівок щурів контрольної групи. 1 - стегнова артерія (*a. femoralis*); 2 - підколінна артерія (*a. poplitea*); 3 - краніальна великогомілкова артерія (*a. tibialis cranialis*); 4 - каудальна великогомілкова артерія (*a. tibialis caudalis*); 5 - м'язова гілка (*r. muscularis*); 6 - краніальна м'язова гілка (*r. muscularis cranialis*).

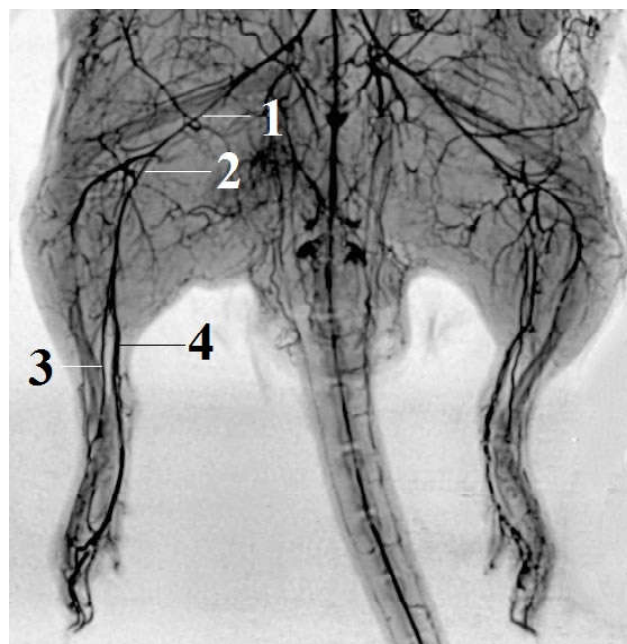


Рис. 2. Рентгенангіограма задніх кінцівок щурів через 1 добу після відновлення кровопостачання. 1 - стегнова артерія (*a. femoralis*); 2 - підколінна артерія (*a. poplitea*); 3 - краніальна великогомілкова артерія (*a. tibialis cranialis*); 4 - каудальна великогомілкова артерія (*a. tibialis caudalis*).

ролю на 15,77 % збільшився діаметр основного стовбура судинного триїника (D_0) ($p < 0,005$), на 12,77 % ($p < 0,05$) зріс діаметр його товстішої дочірньої гілки (D_1) та на

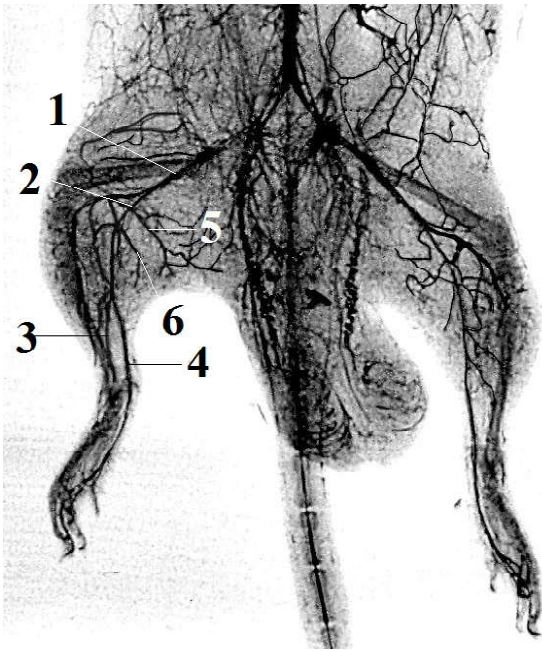


Рис. 3. Рентгенангіограма задніх кінцівок шурів через 1 добу після відновлення кровопостачання в умовах корекції карбацетамом. 1 - стегнова артерія (a. femoralis); 2 - підколінна артерія (a. poplitea); 3 - краніальна великогомілкова артерія (a. tibialis cranialis); 4 - каудальна великогомілкова артерія (a. tibialis caudalis); 5 - м'язова гілка (r. muscularis); 6 - краніальна м'язова гілка (r. muscularis cranialis).

20,93%, ($p < 0,005$) - діаметр тоншої гілки артеріального галуження (D_2). На основі вищевказаних даних, розраховано коефіцієнт асиметрії (H_2), який через 1 добу після відновлення кровообігу досяг найбільшого значення та перевищував групу інтактних тварин на 9,36 % ($p < 0,05$) (табл. 1).

У підколінній ділянці збільшення просвіту основного артеріального стовбура на кінець 1 доби становило 18,49% ($p < 0,005$) у порівнянні із значенням інтактних тварин, а його дочірніх гілок D_1 та D_2 - 15,8 % ($p < 0,05$) та 25,12 % ($p < 0,05$) відповідно. У даний термін мало місце і зростання, у порівнянні з контрольною групою, на 10,56% ($p < 0,005$) коефіцієнта асиметрії H_2 .

У гомілковій ділянці максимальне збільшення діаметра основного стовбура артеріального трійника (D_0) (на 19,54 % ($p < 0,05$)) зафіксовано через 1 добу після зняття турнікету. Схожу динаміку виявлено при аналізі зміни діаметрів його дочірніх гілок D_1 та D_2 , які досягали найвищих значень на кінець першої доби і зростали у порівнянні з контрольною групою тварин на 12,58 % ($p > 0,05$) та 23,51% ($p < 0,05$) відповідно. Коефіцієнт асиметрії (H_2) був найбільшим через 2 години постішемичного ураження і перевищував на 4,36 % ($p > 0,05$) попередню групу та на 11,78 % ($p < 0,05$) - контрольну групу тварин.

Через 14 днів морфометричні показники артеріальних трійників зменшувалися та наближалися до рівня контрольної групи.

Досліджуючи рентгенконтрастні ангіограми тварин із корекцією, встановлено, що явища судинної дилатації основних стовбурів судинних трійників та збіднення ангіоархітектоники судинного малюнка ураженої кінцівки теж мали місце, однак інтенсивність їх була меншою у порівнянні з групами шурів, яким корекцію не проводили (рис. 3).

При застосуванні карбацетаму через 1 добу експерименту мало місце збільшення показника діаметра основного стовбура судинного трійника стегнової артерії D_0 на 1,14 % ($p < 0,05$) у порівнянні зі значенням контрольної групи тварин (див. табл. 1). Показники діаметрів товстшої (D_1) та тоншої (D_2) артеріальних гілок мали схожу динаміку та поступово досягали найвищого значення через 1 добу реперфузії, що статистично перевищувало контрольну групу на 10,51 % ($p < 0,05$) та на 16,14 % відповідно ($p < 0,05$). У зазначений період також відмічено зростання показника коефіцієнта асиметрії (H_2) до максимального рівня - на 6,62 % ($p > 0,05$) вище значення показника інтактної групи. Повернення досліджуваних показників до рівня групи контролю відбулося через 7 днів реперфузії ($p > 0,05$).

При порівнянні морфометричних даних обох груп через 1 добу відмічено зниження показників D_0 - на 4,0% ($p < 0,005$), D_1 - на 2,0 % ($p < 0,005$), D_2 - на 3,96 % ($p < 0,005$) та H_2 - на 2,51 % ($p < 0,005$) у тварин із корекцією карбацетамом порівняно з групою без застосування корекції. У пізньому постішемичному періоді відмінності між обома групами були статистично незначущими та коливалися в межах 2 %.

Виявлено поступову дилатацію просвіту підколінної артерії при застосуванні корекції, на що вказували збільшення показників D_0 на 14,94 % ($p < 0,05$), D_1 - на 13,46 % ($p > 0,05$) та D_2 - на 20,14 % ($p < 0,05$) через 1 добу після зняття турнікету у порівнянні з контрольною групою. Відбулося і поступове підвищення значення коефіцієнта асиметрії на 7,7 % ($p < 0,05$) через 1 добу реперфузії у порівнянні з показником інтактної групи.

При порівнянні експериментальних груп між собою виявлено, що при застосуванні корекції показник D_0 був нижчим на 3,0 % ($p < 0,005$), D_1 - на 2,02 % ($p < 0,005$), D_2 - на 4,0 % ($p < 0,005$) та H_2 - на 2,58 % ($p < 0,005$) порівняно з групою тварин без застосування корекції. Через 7 та 14 днів відмінності між порівнюваними групами були незначущими.

В умовах змодельованої ішемії та реперфузії збільшувався і діаметр основних судинних стовбурів гомілки. Аналіз морфометричних параметрів показав зростання показника D_0 на 11,54 % ($p > 0,05$) - через 2 години та на 15,96 % ($p < 0,05$) - через 1 добу в порівнянні з інтактною групою тварин. Максимальне зростання значення D_1 виявлено у групі з реперфузією через 1 добу (на 9,17 % ($p > 0,05$)). Показник діаметра тоншої артеріальної гілки (D_2) збільшувався та через 2 години перевищував на 14,91% ($p > 0,05$), а на кінець 1 доби - на 19,88 % ($p > 0,05$) значення контрольної групи тварин.

Таблиця 1. Показники діаметрів основного стовбура (D_0), товстішої (D_1) та тоншої (D_2) гілок судинних трійників, коефіцієнта асиметрії (H_2) білих щурів у різні періоди ішемії-реперфузії та при їх корекції карбацетамом ($M \pm m$).

Ділянка кінцівки	Реперфузія через:	Параметри			
		D_0 , мм	D_1 , мм	D_2 , мм	H_2
Стегова	Контроль	0,85 ± 0,02	0,73 ± 0,02	0,52 ± 0,02	34,19 ± 0,99
	1 годину	0,93 ± 0,05	0,79 ± 0,06	0,59 ± 0,03	36,03 ± 2,61
	+ корекція	0,90 ± 0,05	0,78 ± 0,06	0,57 ± 0,03	35,33 ± 2,58
	2 години	0,95 ± 0,03*	0,79 ± 0,04	0,60 ± 0,04*	37,02 ± 1,73
	+ корекція	0,91 ± 0,03	0,78 ± 0,03	0,58 ± 0,03	35,78 ± 1,71
	1 добу	0,99 ± 0,02**	0,82 ± 0,01*	0,63 ± 0,01**	37,39 ± 1,08*
	+ корекція	0,95 ± 0,02*	0,80 ± 0,01*	0,61 ± 0,01*	36,45 ± 1,07
	7 діб	0,90 ± 0,04	0,77 ± 0,03	0,58 ± 0,04	36,14 ± 1,93
	+ корекція	0,88 ± 0,04	0,75 ± 0,03	0,56 ± 0,04	35,69 ± 1,92
	14 діб	0,86 ± 0,03	0,74 ± 0,03	0,54 ± 0,02	35,13 ± 1,60
	+ корекція	0,85 ± 0,03	0,74 ± 0,03	0,52 ± 0,02	33,56 ± 1,56
Підколінна	Контроль	0,73 ± 0,02	0,63 ± 0,02	0,44 ± 0,01*	32,78 ± 0,47
	1 годину	0,79 ± 0,03	0,67 ± 0,03	0,49 ± 0,02	35,08 ± 1,37
	+ корекція	0,77 ± 0,03	0,66 ± 0,03	0,47 ± 0,02	33,72 ± 1,35
	2 години	0,83 ± 0,04*	0,71 ± 0,02*	0,52 ± 0,04	34,38 ± 2,67
	+ корекція	0,80 ± 0,04	0,69 ± 0,02*	0,50 ± 0,04	33,94 ± 2,65
	1 добу	0,86 ± 0,04**	0,73 ± 0,04*	0,55 ± 0,03*	36,24 ± 0,77**
	+ корекція	0,84 ± 0,04*	0,72 ± 0,04	0,53 ± 0,03*	35,31 ± 0,76*
	7 діб	0,76 ± 0,03	0,66 ± 0,04	0,47 ± 0,03	34,03 ± 1,84
	+ корекція	0,75 ± 0,03	0,65 ± 0,04	0,46 ± 0,03	33,81 ± 1,84
	14 діб	0,74 ± 0,06	0,64 ± 0,04	0,45 ± 0,02	33,15 ± 1,39
	+ корекція	0,74 ± 0,03	0,62 ± 0,04	0,43 ± 0,02	32,76 ± 1,38
Гомілкова	Контроль	0,58 ± 0,01	0,40 ± 0,02	0,33 ± 0,01	41,63 ± 1,20
	1 годину	0,64 ± 0,03	0,41 ± 0,02	0,37 ± 0,02	44,59 ± 0,99*
	+ корекція	0,61 ± 0,03	0,41 ± 0,02	0,37 ± 0,02	44,84 ± 0,99*
	2 години	0,67 ± 0,04*	0,42 ± 0,03	0,39 ± 0,03	46,54 ± 0,82*
	+ корекція	0,65 ± 0,04	0,41 ± 0,03	0,38 ± 0,03	46,05 ± 0,82*
	1 добу	0,70 ± 0,04*	0,45 ± 0,03	0,41 ± 0,03*	45,72 ± 1,03*
	+ корекція	0,67 ± 0,04*	0,43 ± 0,03	0,40 ± 0,03	45,77 ± 1,03*
	7 діб	0,60 ± 0,02	0,40 ± 0,03	0,36 ± 0,03	44,32 ± 0,65*
	+ корекція	0,59 ± 0,02	0,40 ± 0,03	0,34 ± 0,03	42,62 ± 0,64
	14 діб	0,59 ± 0,03	0,40 ± 0,03	0,34 ± 0,02	41,92 ± 1,34
	+ корекція	0,59 ± 0,03	0,40 ± 0,03	0,33 ± 0,02	41,68 ± 1,34

Примітки: * - статистично значуща різниця порівняно з групою контролю на рівні $p < 0,05$; ** - статистично значуща різниця порівняно з групою контролю на рівні $p < 0,005$.

Виявлено й зростання показника коефіцієнта асиметрії на 10,62 % ($p < 0,05$) через 2 години та на 9,94 % ($p < 0,05$) через 1 добу після зняття турнікета.

При порівнянні дослідних груп між собою з'ясовано, що у результаті застосування карбацетаму значення D_0 було нижчим через 1 добу на 3,0 % ($p < 0,005$), а через 7 діб - на 2,0 % ($p < 0,005$) у порівнянні із групою тварин без

корекції. Окрім того, під впливом корекції значення D_1 через 1 добу було статистично достовірно меншими на 3,0 % ($p < 0,005$). Показники D_2 та H_2 через 7 діб реперфузії також суттєво зменшувалися (на 4,36 % ($p < 0,005$) та на 3,83 % ($p < 0,005$) відповідно) у порівнянні із групою тварин без застосування корекції.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Модельована ішемія-реперфузія супроводжується структурно-просторовим ремоделюванням артерій задніх кінцівок щурів, яке виявлялося вже через 1 годину після відновлення артеріального кровотоку у кінцівці, наростало через 2 години та досягало максимальної вираженості через 1 добу після зняття артеріального турнікета.

2. Морфометричними критеріями ремоделювання було збільшення показників діаметра основного стовбура судинного трійника, діаметра товстішої та тоншої його гілок, а також коефіцієнта асиметрії, які досягли максимальних значень через 1 добу після відновлення кровопостачання ішемізованої кінцівки. Зокрема, у порівнянні з групою інтактних тварин, у стегновій ділянці кінцівки щурів відмічалось зростання показника D_0 на 15,77 % ($p < 0,005$), D_1 - на 12,77 %, ($p < 0,05$), D_2 - на 20,93 %, ($p < 0,005$) та коефіцієнта H_2 - на 9,36% ($p < 0,05$); у підколінній ділянці показник D_0 збільшувався на 18,49% ($p < 0,005$), D_1 - на 15,8% ($p < 0,05$), D_2 - на 25,12% ($p < 0,05$) та H_2 - на 10,56% ($p < 0,005$); у гомілковій ділянці виявлено зростання показника D_0 на 19,54% ($p < 0,05$), D_1 - на 12,58% ($p > 0,05$) та D_2 - на 23,51% ($p < 0,05$).

3. У пізньому реперфузійному періоді у групі тварин без корекції карбацетамом відбувалося зниження досл-

іджуваних морфометричних показників через 7 діб реперфузії та повернення їх до рівня значень контрольної групи через 14 діб.

4. Застосування карбацетаму упродовж реперфузійного періоду сприяло зменшенню вираженості основних морфометричних показників судинних трійників в усіх експериментальних групах. Зокрема, через 1 добу реперфузії у групі тварин з корекцією діаметр основного стовбура судинного трійника у стегновій ділянці був меншим на 4,0% ($p < 0,005$), а у підколінній та гомілковій ділянках меншим на 3,0% ($p < 0,005$) у порівнянні з відповідними показниками експериментальної групи тварин без корекції. Також коефіцієнт асиметрії був нижчим на 2,51% ($p < 0,005$) у ділянці стегна, на 2,58% ($p < 0,005$) - у підколінній ділянці порівняно з групою тварин, яким корекцію не проводили.

5. За умов корекції карбацетамом наближення більшості основних морфометричних параметрів судинних трійників до рівня контрольної групи відбувається вже через 7 діб експерименту, тоді як у групі тварин без корекції повернення досліджуваних показників до рівня групи контролю відбувається пізніше - через 14 діб реперфузії.

Отримані експериментальні дані свідчать про можливість ефективності карбацетаму у корекції ішемічно-реперфузійних порушень м'яких тканин кінцівок, що потребує подальших досліджень.

Список посилань

1. Гамзин, С. С., Алексеева, Л. В., & Лапина, Г. П. (2015). Методологические аспекты биохимического и фармакологического анализа влияния ноотропов на пептидергическую систему и метаболизм в целом. *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология*, 3, 40-52.
2. Генник, С. М., & Симич, А. В. (2016). Реперфузійний синдром після ревазуляризації ішемії нижніх кінцівок. *Серце і судини*, 3, 104-108.
3. Гринев, М. В., & Гринев, К. М. (2010). Цитокин-ассоциированные нарушения микроциркуляции (ишемически-реперфузионный синдром) в генезе критических состояний. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 12, 70-76.
4. Жукова, А. А. (2013). Состояние портеиназ-ингибиторной системы сыворотки крови и бронхоальвеолярного смысла в динамике развития реперфузионного синдрома и при лечении антиоксидантами и ингибиторами портеиназ. *Актуальные проблемы транспортной медицины*, 2 (II(32-II)), 113-117.
5. Засимович, В. Н., & Иоскевич, Н. Н. (2017). Реперфузионно-реоксигенационный синдром как проблема реконструктивной хирургии артерий при хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза. *Новости хирургии*, 25 (6), 632-642.
6. Мальченко, О. А. (2016). *Патогенетичне обґрунтування підходу до корекції пошкоджень тканин кінцівки при експериментальному реперфузійному синдромі*. (Дис. к. мед. н.). Київ.
7. Матюхин, В. А., & Шошенко, К. А. (1982). *Архитектоника кровеносного русла*. Новосибирск: Наука.
8. Ноздрачев, А. Д., & Поляков, Е. Л. (2001). *Анатомия крысы (лабораторные животные)*. СПб.: Лань.
9. Стародубська, О. О. (2017). Ефективність використання карбацетаму для відновлення когнітивних порушень при

експериментальній черепно-мозковій травмі. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*, 17 (2 (58)), 50-54.

10. Dick, F., Li, J., Giraud, M. N., Kalka, C., Schmidli, J., & Tevæearai, H. (2008). Basic control of reperfusion effectively protects against reperfusion injury in a realistic rodent model of acute limb ischemia. *Circulation*, 118 (19), 1920-1928. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.787754.
11. Dunn, J. C., Kusnezov, N., Schoenfeld, A. J., Orr, J. D., Cook, P. J., & Belmont Jr, P. J. (2016). Vascular injuries in combat-specific soldiers during operation Iraqi freedom and operation enduring freedom. *Annals of vascular surgery*, 35, 30-37. doi: 10.1016/j.avsg.2016.01.040.
12. Rudolf, R. (2017). Avoiding long-term muscle damage upon ischaemia-reperfusion. *Acta Physiologica*, 219 (2), 343-345. doi: 10.1111/apha.12769.
13. Tran, T. P., Tu, H., Pipinos, I. I., Muelleman, R. L., Albadawi, H., & Li, Y. L. (2011). Tourniquet-induced acute ischemia-reperfusion injury in mouse skeletal muscles: Involvement of superoxide. *European Journal of Pharmacology*, 650 (1), 328-334. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.037.

References

1. Gamzin, S. S., Alekseeva, L. V., & Lapina, G. P. (2015). Metodologicheskie aspekty biokhimicheskogo i farmakologicheskogo analiza vliianiia nootropov na peptidergicheskuiu sistemuu i metabolizm v tselom [Methodological aspects of biochemical and pharmacological analysis of the effect of nootropics on the peptidergic system and metabolism in general]. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya i ekologiya - Bulletin of Tver State University. Series: Biology and Ecology*, 3, 40-52.
2. Henyk, S. M., & Symchych, A. V. (2016). Reperfuziyniy syndrom

- pislia revaskuliarizatsii ishemii nyzhnikh kintsivok [Reperfusion syndrome after revascularization of lower extremity ischemia]. *Sertse i sudyny - Heart and blood vessels*, 3, 104-108.
3. Grinev, M. V., & Grinev, K. M. (2010). Tsitokin-assotsiirovannye narusheniia mikrotsirkulatsii (ischemicheski-reperfuzionnyi sindrom) v geneze kriticheskikh sostoianii [Cytokine-associated microcirculation disorders (ischemia-reperfusion syndrome) in the genesis of critical conditions]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova - Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*, 12, 70-76.
 4. Zhukova, A. A. (2013). Sostoianie popteinaz ingibitopnoi sistemi syvopotki kpovi i bponkhoalveoliapnogo smyva v dinamike pazvitiia pepepfuzionnogo sindroma i ppi lechenii antioksidantami i ingibitopami popteinaz [The state of the poreinase-inhibitory system of blood serum and bronchoalveolar lavage in the dynamics of the development of the reperfusion syndrome and during treatment with antioxidants and inhibitors of poreinases]. *Aktual'nye problemy transportnoi medecyny - Current problems of transport medicine*, 2 (II(32-II)), 113-117.
 5. Zaslavskiy, V. N., & Loskevich, N. N. (2017). Reperfuzionno-reoksigenatsionnyi sindrom kak problema rekonstruktivnoi khirurgii arterii pri khronicheskoi ishemii nizhnikh konechnostei ateroskleroticheskogo geneza [Reperfusion-reoxygenation syndrome as a problem of reconstructive surgery of arteries in chronic ischemia of the lower extremities of atherosclerotic genesis]. *Novosti khirurgii - Surgery news*, 25 (6), 632-642.
 6. Malchenko, O. A. (2016). *Patohenetichne obhpuntuvannia pidkhodiv do kopektsii poshkodzen tkanyu kintsivky ppy eksperymentalnomu pepepfuziinomu syndromu*. (Dys. k. med. n.) [Pathogenetic substantiation of approaches to the correction of limb tissue damage in experimental perfusion syndrome. (Dis. Ph. D.)]. Kiev.
 7. Matiukhin, V. A., & Shoshenko, K. A. (1982). *Apkhitektonika krovonosnogo pusla [The architecture of the blood-bearing wort]*. Novosibirsk: Nauka.
 8. Nozdpachev, A. D., & Poliakov, E. L. (2001). *Anatomiia kpsy (labopatopnye zhivotnye) [Anatomy of a rat (laboratory animals)]*. SPb.: Lan.
 9. Starodubskaya, O. O. (2017). Efektyvnist vykorystannia karbatsetamu dlia vidnovlennia kohnitivnykh porushen pry eksperymentalni cherepno-mozkovii travmi [The effectiveness of the use of carbacetam to restore cognitive impairment in experimental traumatic brain injury]. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii - Current problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy, 17 (2 (58)), 50-54.
 10. Dick, F., Li, J., Giraud, M. N., Kalka, C., Schmidli, J., & Tevaearai, H. (2008). Basic control of reperfusion effectively protects against reperfusion injury in a realistic rodent model of acute limb ischemia. *Circulation*, 118 (19), 1920-1928. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.787754.
 11. Dunn, J. C., Kusnezov, N., Schoenfeld, A. J., Orr, J. D., Cook, P. J., & Belmont Jr, P. J. (2016). Vascular injuries in combat-specific soldiers during operation Iraqi freedom and operation enduring freedom. *Annals of vascular surgery*, 35, 30-37. doi: 10.1016/j.avsg.2016.01.040.
 12. Rudolf, R. (2017). Avoiding long-term muscle damage upon ischaemia-reperfusion. *Acta Physiologica*, 219 (2), 343-345. doi: 10.1111/apha.12769.
 13. Tran, T. P., Tu, H., Pipinos, I. I., Muelleman, R. L., Albadawi, H., & Li, Y. L. (2011). Tourniquet-induced acute ischemia-reperfusion injury in mouse skeletal muscles: Involvement of superoxide. *European Journal of Pharmacology*, 650 (1), 328-334. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.037.

СТРУКТУРНО-ПРОСТРАНСТВЕННАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА БЕДРЕННОЙ, ПОДКОЛЕННОЙ ОБЛАСТИ И ГОЛЕНИ ЗАДНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРFUЗИИ И В УСЛОВИЯХ КОРРЕКЦИИ КАРБАЦЕТАМОМ

Вересюк Т. О., Сельский П. Р., Телевяк А. Т.

Аннотация. Ишемически-реперфузионное повреждение, что возникает при восстановлении артериального кровообращения вызывает структурно-пространственное ремоделирование артериального русла задних конечностей крыс. В последнее время все больше внимания в лечении и профилактике ишемических изменений уделяют инотропным препаратам, среди которых заметно выделяется карбацетам. Цель исследования - установить проявления структурно-пространственного ремоделирования артериального русла задних конечностей крыс в бедренном, подколенном участках и голени в разные сроки ишемии-реперфузии и в условиях их коррекции карбацетамом. Проведено рентгенангиографическое исследование артериального русла задних конечностей 30 крыс в условиях ишемии-реперфузии (I группа) и 30 крыс при моделировании ишемии-реперфузии, которым в постишемическом периоде вводили карбацетам 1 раз в сутки (5 мг/кг) в течение 14 суток (II группа). В контрольной группе было 6 интактных животных. Моделирование ишемии проводили путем наложения резиновых турникетов SWAT на задние конечности, в течении 2 часов, а реперфузии - путем снятия артериального турникета. Животные экспериментальных групп были разделены на 5 подгрупп со сроками реперфузии через 1, 2 часа и 1 сутки, а также через 7 и 14 суток. Наливку артериального русла проводили суспензией свинцового сурика и выполняли рентгенографию. Исследуемые морфометрические параметры рассчитывали с помощью программного обеспечения SEO Image Lab компании "Sumy Electron Optics". Определяли диаметр основного ствола (D_0), более толстой (D_1) и тонкой (D_2) дочерних ветвей, а также рассчитывали коэффициент асимметрии (H_2). Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ "Microsoft Excel". При визуальном анализе обнаружено дилатацию основных стволов и редукцию ангиоархитектоники конечности, наиболее ярко через 1 сутки, что подтверждалось и морфометрически. В частности, в бедренной области показатель D_0 увеличился на 15,77 % ($p < 0,005$), D_1 - на 12,77 % ($p < 0,05$) и D_2 - на 20,93 % ($p < 0,005$), а коэффициент асимметрии (H_2) вырос на 9,36 % ($p < 0,05$). В подколенной области на конец 1 суток имело место увеличение просвета основного ствола D_0 на 18,49 % ($p < 0,005$), а его дочерних ветвей D_1 и D_2 - на 15,8 % ($p < 0,05$) и 25,12 % ($p < 0,05$) соответственно. Значение H_2 увеличилось в данной группе на 10,56 % ($p < 0,005$). В области голени в указанный период наблюдался рост показателя D_0 на 19,54 % ($p < 0,05$), а показателей D_1 и D_2 - на 12,58 % ($p < 0,05$) и 23,51 % ($p < 0,05$) соответственно. Коэффициент асимметрии (H_2) вырос на 11,78 % ($p < 0,05$). Через 14 суток после восстановления кровообращения морфометрические показатели артериальных тройников уменьшались и приближались к уровню значений контрольной группы. На рентгенконтрастных ангиограммах животных с коррекцией также имели место признаки сосудистой дилатации, однако выраженность их была меньше в сравнении с группами, в которых коррекция не проводилась. Так, в области бедренной артерии через 1 сутки реперфузии отмечено снижение показателей D_0 на 4,0 % ($p < 0,005$), D_1 - на 2,0 % ($p < 0,005$), D_2 - на 3,96 % ($p < 0,005$), а H_2 - на 2,51 % ($p < 0,005$) в группе с коррекцией по сравнению с аналогичными показате-

лями животных без коррекции. На уровне подколенной артерии, при применении коррекции, показатель D_0 был ниже на 3,0 % ($p < 0,005$), D_1 - на 2,02 % ($p < 0,005$), D_2 - на 4,0 % ($p < 0,005$), а H_2 - на 2,58 % ($p < 0,005$) по сравнению с группой животных без применения коррекции. В области голени применение карбацетама обусловило уменьшение значения D_0 на 3,0%, D_1 - на 3,0 % ($p < 0,005$), D_2 и H_2 - на 4,36 % ($p < 0,005$) и 3,83 % ($p < 0,005$) соответственно. Таким образом, моделируемая ишемия-реперфузия сопровождается морфо-функциональной реорганизацией артерий задних конечностей крыс на всех исследуемых уровнях уже через 1 час реперфузии и достигает наибольших значений через 1 сутки. Постепенное возвращение исследуемых показателей к уровню контрольной группы происходит через 14 суток эксперимента, а применение коррекции способствует редукции основных параметров сосудистых тройников на всех уровнях к уровню контрольной группы уже через 7 суток эксперимента.

Ключевые слова: артерия, ремоделирование, ишемия-реперфузия, сосудистый тройник, карбацетам.

THE STRUCTURAL-SPATIAL REORGANIZATION OF THE ARTERIAL BED OF THE FEMUR, KNEE AND SHIN AREAS OF THE HIND LIMBS OF THE RATS

Veresiuk T. O., Selsky P. R., Televiak A. T.

Annotation. The ischemic-reperfusion lesion, which occurs during the restoration of the arterial circulation, causes structural and spatial reorganization of the arterial bed of the hind limbs of the rats. Recently, more and more attention has been paid to the treatment and prevention of the ischemic changes are given to the nootropic medicines, among which carbacetam stands out. The aim of the study - to establish the manifestations of the structural-spatial remodeling of the arterial bed of the hind limbs of the rats in the femoral, popliteal and tibial anatomical areas during ischemia-reperfusion and under conditions of the correction with carbacetam. An X-ray examination was performed of the arterial bed of the hind limbs of 30 rats under conditions of the ischemia-reperfusion (group I) and 30 rats in the simulation of the ischemia-reperfusion, which were injected carbacetam once a day (5 mg/kg) during 14 days in postischemic period. There were 6 intact animals in the control group. Simulation of the ischemia was performed by applying SWAT rubber tourniquets on the hind limbs for 2 hours, and reperfusion by removal of the arterial tourniquet. The animals of the experimental groups were divided into 5 subgroups with reperfusion terms after 1, 2 hours and 1 day, as well as after 7 and 14 days. The filling of the arterial bed with a suspension of lead sulfide and the radiography were performed. Research morphometric parameters were calculated using the SEO Image Lab software of Sumy Electron Optics. The diameters of the main column (D_0), thicker (D_1) and thinner (D_2) subsidiary branches were determined, and the asymmetry coefficient (H_2) was calculated. Statistical processing of the material was carried out using a program package "Microsoft Excel". Research results and their discussion. Visual analysis revealed dilatation of the main vascular columns and reduction of angioarchitectonics of the limb, most likely after 1 day, which was confirmed morphometrically. In particular, in the femoral region by 15.77 % ($p < 0,005$) increased (D_0), by 12.77 % ($p < 0,05$) - (D_1) and by 20.93 % ($p < 0,005$) - (D_2), and the asymmetry coefficient (H_2) increased by 9.36 % ($p < 0,05$). In the popliteal area at the end of 1 day there was an increase in the lumen of D_0 by 18.49 % ($p < 0,005$), and its subsidiary branches D_1 and D_2 by 15.8 % ($p < 0,05$) and 25.12 % ($p < 0,05$), respectively. The value of H_2 increased in this group by 10.56 % ($p < 0,005$). In the area of the tibia during this period there was an increase in the indicator (D_0) by 19.54 % ($p < 0,05$), and indicators D_1 and D_2 - by 12.58 % ($p > 0,05$) and 23,51 % ($p < 0,05$), respectively, and the asymmetry coefficient (H_2) - increased by 11.78 % ($p < 0,05$). After 14 days after the resumption of blood supply, the morphometric parameters of the arterial tees decreased and approached the level of the values of the control group. On the X-ray angiograms of the animals with using a correction, an also have signs of the vascular dilatation, but their intensity was less relative to the group, in which correcting was not performed. Thus, in the area of the femoral artery through 1 day of reperfusion marked on decreasing in D_0 by 4,0 % ($p < 0,005$), D_1 by 2,0 % ($p < 0,005$), D_2 by 3,96 % ($p < 0,005$), and H_2 by 2,51 % ($p < 0,005$) in the group with correction compared to similar indicators without correction. On the X-ray angiograms of the animals with using a correction, an also have signs of the vascular dilatation, but their intensity was less relative to the group, in which correcting was not performed. Thus, in the area of the femoral artery through 1 day of reperfusion marked on decreasing in D_0 by 4,0 % ($p < 0,005$), D_1 by 2,0 % ($p < 0,005$), D_2 by 3,96 % ($p < 0,005$), and H_2 by 2,51 % ($p < 0,005$) in the group with correction compared to similar indicators of the group without correction. At the levels of the popliteal artery, after the application of the correction, the index D_0 was lower by 3,0 % ($p < 0,005$), D_1 by 2,02 % ($p < 0,005$), D_2 by 4,0 % ($p < 0,005$), and H_2 by 2,58 % ($p < 0,005$) compared with a group of the animals without correction. In the tibia using of carbacetam caused a decrease in the values of D_0 by 3,0 % ($p < 0,005$), D_1 by 3,0 % ($p < 0,005$), D_2 and H_2 by 4,36 % ($p < 0,005$) and 3,83 % ($p < 0,005$) in accordance. Thus, simulated ischemia-reperfusion supplementation with morfo-functional reorganization of the arteries of the hind limbs of the rats at all studied levels after 1 hour of the reperfusion and reaching the highest values after 1 day. Gradually, returning of the studied indicators to the control group occurs after 14 days of the experiment, and the application of correction helps to return the basic parameters of vascular tees at all levels to the control group after 7 days of the experiment.

Keyword: artery, remodeling, ischemia-reperfusion, vascular tee, carbacetam.