



О.Г. Яворський, А.В. Титуса, В.Г. Бобрьонок, Х.О. Семен

Норадреналінові токсичні зміни

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Мета роботи — вивчити вплив норадреналіну (НА) на деякі біохімічні показники та морфофункціональні зміни печінки й серцевого м'яза у хронічному експерименті на щурах.

Матеріали та методи. Дослідження токсичного ефекту НА проведено на 30 безпородних білих щурах-самцях масою 160–180 г. Тварин було поділено на три групи: щурам першої групи ($n = 10$) вводили норадреналіну тартрат підшкірно з розрахунку 1,5 мг/кг через два дні на третій упродовж місяця; щурам другої групи ($n = 10$, контроль) вводили підшкірно в ці ж дні ізотонічний розчин хлориду натрію в такому ж об'ємі. Десятьом щурам третьої групи вводили НА на тлі збагаченої холестерином їжі (додавання в раціон харчування вареної печінки свині в кількості 70 г на добу). У крові визначали активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), рівень холестерину (ХС) і тригліцеридів (ТГ) імуноферментним методом. Під ефірним наркозом тварин умертвляли. Для гістологічного дослідження брали печінку й серце.

Результати та обговорення. У щурів, яким вводився НА, активність АлАТ перевищувала таку в контрольних тварин на 100 % ($p = 0,001$), а АсАТ – на 238 % ($p = 0,001$). Рівень ТГ у крові щурів після введення НА достовірно знижувався на 37 % ($p = 0,027$). Спостерігалася тенденція до зниження також рівня ХС у сироватці крові піддослідної групи тварин ($p = 0,110$). Зміни в печінці під впливом НА характеризувалися жировою (дрібно- та середньовакуольною) дистрофією; у міокарді — наявністю ліпоматозу міокарда, судинних уражень у вигляді жирової інфільтрації ендотелію коронарних судин.

Висновки. Отримані дані про поєднання зниження рівня ТГ у крові й «нафарширування» ліпідами клітин печінки, міокарда й судин свідчать про блокаду токсичними дозами НА ферментних систем клітин, які відповідають за елімінацію ліпідів з клітин у кров. Ситуація може бути екстрапольована на людину у випадку частих надмірних стресів.

Ключові слова: норадреналін, щури, біохімічні дослідження, гістологічні дослідження печінки й серця.

Катехоламіни (КА) — важливі медіатори реакції-відповіді організму під час стресових ситуацій. Сьогодні не викликає сумнівів значення гіперактивності симпатoadреналової системи в патогенезі кардіоваскулярних хвороб. Тривала гіперсекреція КА в умовах зниженої фізичної активності зумовлює стресову перебудову фізіологічних функцій, що виявляється вазоконстрикцією та підвищенням частоти серцевих скорочень і призводить до виникнення ендотеліальної дисфункції, артеріальної гіпертензії, дисфункції лівого шлуночка [1, 6]. На метаболічному рівні фізіологічна функція КА полягає в мобілізації енергетичних ресурсів клітин та поліпшенні субстратного забезпечення [4]. Показано, що КА стимулюють продукцію інтерлейкіну-6 — цитокіну, що бере участь у запальній відповіді, активує синтез С-реактивного білка, а також регулює активність гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі [5, 8, 9]. КА можуть впливати на активність запалення в печінці за

рахунок локальних змін гемодинаміки [10], а також модулюють активність імунокомпетентних клітин [6, 7]. Таким чином, КА виступають активними учасниками запальної відповіді та процесів атеросклерозу.

Раніше на основі експериментальних досліджень було зроблено повідомлення, що в хронічному досліді на кролях норадреналін (НА) у дозі 0,3 мг/кг має виражений гепатотоксичний ефект з явищами атерогенної гіперліпідемії за відсутності кардіотоксичних виявів. У цьому ж дослідженні було показано, що впродовж доби після введення НА виявляється його антиоксидантна дія. Очевидно, прооксидантний ефект, який виявляється пізніше після введення НА, це наслідок, а не причина норадреналінового пошкодження гепатоцитів. Автор екстраполює, що часті пікові концентрації НА, які виникають при стресових ситуаціях, у людей через гепатотоксичність можуть становити атерогенну загрозу [2, 3].

Мета роботи — вивчити вплив норадреналіну на деякі біохімічні показники та морфофункціональні зміни печінки й серцевого м'яза у хронічному експерименті на щурах.

Матеріали та методи

Дослідження здійснено на 30 безпородних білих щурах-самцях масою 160–180 г. Тварин поділено

Стаття надійшла до редакції 15 липня 2013 р.

Яворський Остап Григорович — д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 79066, м. Львів, вул. Сихівська, 17, кв. 43
E-mail: yavors@mail.lviv.ua

Таблиця

Активність ферментів і вміст ХС у крові щурів під впливом уведення НА та ізотонічного розчину

Біохімічний показник	Після ізотонічного розчину, n = 10 (M ± m)	Після норадреналіну, n = 10 (M ± m)	Вірогідність різниці між групами, p
АлАТ	52,52 ± 2,13	105,08 ± 11,01	0,001
АсАТ	118,29 ± 9,44	400,20 ± 70,95	0,001
ЛФ	0,16 ± 0,09	0,07 ± 0,04	0,376
ХС	1,51 ± 0,03	1,36 ± 0,09	0,110
ТГ	0,84 ± 0,12	0,53 ± 0,45	0,027

на три групи: щурам першої групи (n = 10) вводили норадреналіну тартрат підшкірно з розрахунку 1,5 мг/кг через два дні на третій упродовж місяця; щурам другої (контрольної) групи (n = 10) вводили підшкірно в ці ж дні ізотонічний розчин хлориду натрію в такому ж об'ємі. Десятьом щурам третьої групи вводили НА на тлі збагаченої холестерином їжі (додавання в харчовий раціон печінки свині в кількості 70 г на добу з розрахунку на сирий продукт). У крові визначали активність аланінаміно-трансферази (АлАТ), аспаргатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), рівень холестерину (ХС) і тригліцеридів (ТГ) імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів фірми Roche (Roche Diagnostics, Швейцарія).

Тварин умертвляли під ефірним наркозом. Проводили гістологічне дослідження тканин печінки та серця із забарвленням зрізів за Романським—Гімзе.

Оцінюючи патоморфологічні зміни в печінці щурів, ураховували поширеність патологічного процесу, інтенсивність ушкодження гепатоцитів (характер і розмір цитоплазматичних і ядерних включень), зональність та інтенсивність альтеративних змін у гепатоцитах, наявність некрозу й апоптозу гепатоцитів, білірубіностаз, склад і локалізацію запального інфільтрату, венозну гіперемію. Для оцінки гістоморфологічних змін у міокарді брали до уваги наявність і вираженість ушкодження кардіоміоцитів, стромальні нагромадження, склад і локалізацію запального інфільтрату, характер і ступінь ураження судин, венозну гіперемію.

Статистичне опрацювання результатів здійснено за допомогою програми IBM SPSS Statistics 20 з обрахуванням t-критерію для незалежних вибірок. Дані біохімічних досліджень представлені у вигляді M ± m.

Дослідження схвалено комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Результати та обговорення

Результати біохімічного дослідження наведено в таблиці. У щурів, яким вводили НА, актив-

ність АлАТ перевищувала таку в контрольних тварин на 100 % (p = 0,001), а АсАТ – на 238 % (p = 0,001). Отримані результати вказують на глибоке ураження гепатоцитів, адже АсАТ зосереджується не тільки в цитозолі, як АлАТ, а й у мітохондріях. Припускалося, що підвищення активності АсАТ у крові може мати й міокардіальне походження.

Активність ЛФ, яка вказує на холестатичний процес, не змінювалась під впливом повторних уведень НА (p = 0,376). Таким чином, можна вважати, що холестаза не супроводжує норадреналінового ураження печінки.

Рівень ТГ у крові щурів після введення НА достовірно знижувався на 37 % (p = 0,027). Очевидно, під впливом НА створюється ситуація, при якій ТГ «нафаршировують», інфільтрують тканини й не можуть у зв'язку з блокадою ферментних систем, а також у зв'язку з ураженням капілярної сітки виводитися з клітини.

Також спостерігалася тенденція до зниження рівня ХС у сироватці крові піддослідної групи тварин (p = 0,110).

Отже, на відміну від кролів [2], введення НА щурам у дозі 1,5 мг/кг хоч і призводить до вираженого гепатоцитолізу, але атерогенної готовності

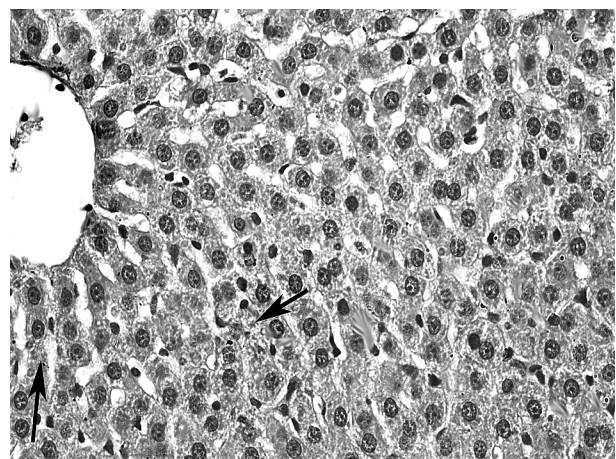


Рис. 1. Гіаліново-краплинна дистрофія гепатоцитів у центрі печінкової часточки. x 400

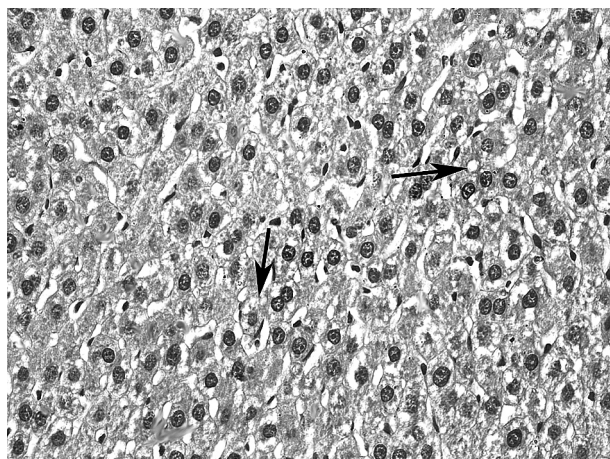


Рис. 2. Дифузна середньо- та крупновакуольна жирова дистрофія гепатоцитів. х 400

при цьому не виникає. Очевидно, інтенсивність метаболізму ліпідів, а також адренорецепторна чутливість щурів суттєво відрізняються від такої у кролів. Напевно, і рецептори ліпопротеїдів низької щільності у щурів набагато стабільніші, ніж у кролів.

Уведення НА на тлі годування щурів їжею, збагаченою ХС, не змінювало ситуації: рівень ХС і ТГ у крові був таким самим, як і у тварин, що були на звичному раціоні харчування ($p > 0,5$).

Патоморфологічні зміни в печінці у щурів, яким вводився НА, характеризувалися альтеративним ушкодженням гепатоцитів у вигляді гіаліново-краплинної та жирової (дрібно- та середньовакуольної) дистрофії (рис. 1, 2), вираженими цитоплазматичними і ядерними включеннями (рис. 3).

У випадках дифузного ураження вогнищево спостерігали некрози окремих гепатоцитів з

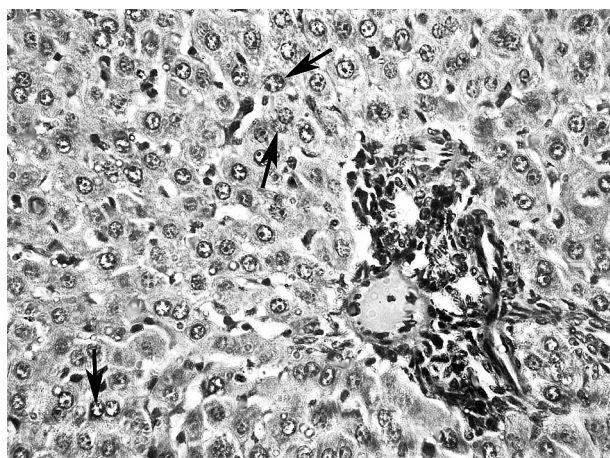


Рис. 3. Виражені цитоплазматичні і ядерні включення в гепатоцитах. х 400

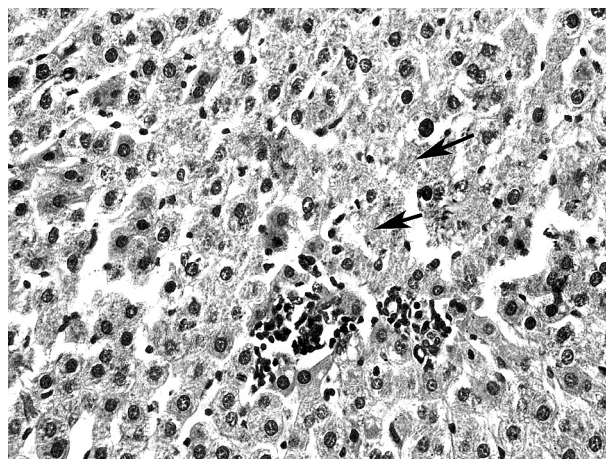


Рис. 4. Зональні некрози гепатоцитів з перифокальним ліфомакрофагальним запальним інфільтратом. х 400

перифокальною ліфомакрофагальною запальною інфільтрацією (рис. 4). Водночас інтенсивність патологічних змін у підгрупах тварин, що були на звичайній та високохолестериновій дієті, суттєво не відрізнялися, що може свідчити про те, що дієта з підвищеним вмістом ХС не впливає на глибину і ступінь ушкодження гепатоцитів. Ураження всіх відділів печінкової часточки характеризує швидкоплинність альтеративних змін.

Гістоморфологічні зміни в міокарді, що виникали під впливом НА, характеризувалися наявністю ліпоматозу міокарда, судинних уражень у вигляді жирової інфільтрації ендотелію коронарних судин, гіалінозу капілярів, коронарних артерій (рис. 5). Суттєвих некротичних змін волокон кардіоміоцитів не спостерігали. Статистичної різниці між групами щурів, що перебували на різній дієті, не відзначено.

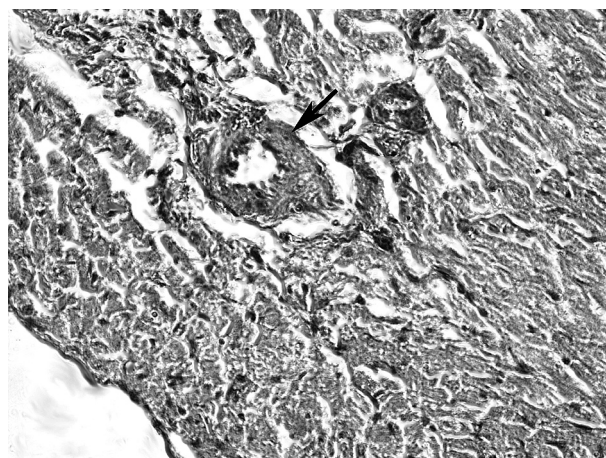


Рис. 5. Гіаліноз коронарних судин міокарда. х 400

Таким чином, повторні введення НА щурам у дозі 1,5 мг/кг у хронічному експерименті викликають значне ураження печінки без явищ холестазу й без атерогенних зсувів у крові, а також без суттєвих некротичних змін кардіоміоцитів.

Висновки

Екстраполючи отримані дані в експерименті на людину — суб'єкта з високою чутливістю адре-

норецепторів, можна припустити, що хронічні стресові ситуації із частим викидом високих концентрацій норадреналіну призводять до значних уражень печінки, жирової дистрофії тканин організму, жирової інфільтрації ендотелію артерій з порушенням його функції, гіалінозу капілярів, артеріального русла, а якщо це відбувається на тлі атерогенних зсувів у крові — до атеросклеротичного ураження судин.

Література

1. Луцький І.С., Лютикова Л.В., Луцький Є.І. Ангіотензин II і симпатoadреналова система як чинники формування ендотеліальної дисфункції під впливом хронічного стресу // Медицина транспорту України. — 2013. — № 2, Т. 46. — С. 57—63.
2. Яворський О.Г. Норадреналін — печінкова отрута і причина атеросклерозу // Проблеми патології в експерименті і клініці. — Львов, 1993. — Т. 14. — С. 241—242.
3. Яворський О.Г. Норадреналінові пошкодження гепатоцитів як одна із причин атерогенної гіперліпідемії // Український кардіологічний журнал. — 1994. — № 5. — С. 90—93.
4. Axelrod J., Weinshilboum R. Catecholamines // N. Engl. J. Med. — 1972. — Vol. 287. — P. 237—242.
5. Brosnahan A.J., Vulchanova L., Witta S.R. et al. Norepinephrine potentiates proinflammatory responses of human vaginal epithelial cells // J. Neuroimmunol. — 2013. — Vol. 259, N 1—2. — P. 8—16.
6. Brotman D.J., Golden S.H., Wittstein I.S. The cardiovascular toll of stress // The Lancet. — 2007. — Vol. 370 (9592). — P. 1089—1100.
7. Chida Y., Sudo N., Kubo C. Does stress exacerbate liver diseases? // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 21. — P. 202—208.
8. Jung B.D., Kimura K., Kitamura H. et al. Norepinephrine stimulates interleukin-6 mRNA expression in primary cultured rat hepatocytes // J. Biochem. — 2000. — Vol. 127. — P. 205—209.
9. Marz P., Cheng J.G., Gadiant R.A. et al. Sympathetic neurons can produce and respond to interleukin 6. — 1998. — Vol. 95, N 6. — P. 3251—3256.
10. Swain M.G. Stress and hepatic inflammation // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2000. — Vol. 279. — P. G1135—G1138.

О.Г. Яворський, А.В. Титуса, В.Г. Бобренко, К.О. Семен

Норадреналиновые токсические изменения

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Цель работы — изучить влияние норадреналина (НА) на некоторые биохимические показатели и морфофункциональные изменения печени и сердечной мышцы в хроническом эксперименте на крысах.

Материалы и методы. Исследование токсического эффекта НА проведено на 30 беспородных белых крысах-самцах массой 160—180 г. Животных разделили на три группы: крысам первой группы ($n = 10$) вводили норадреналина тартрат подкожно из расчета 1,5 мг/кг через два дня на третий в течение месяца, крысам второй группы ($n = 10$, контроль) вводили подкожно в эти же дни изотоничный раствор хлорида натрия в таком же объеме. Десяти крысам третьей группы вводили НА на фоне обогащенной холестерином пищи (добавление в рацион питания вареной печени свиньи в количестве 70 г в сутки). В крови определяли активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровень холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) иммуноферментным методом. Под эфирным наркозом животных умерщвляли. Для гистологического исследования брали печень и сердце.

Результаты и обсуждение. У крыс, которым вводился НА, активность АЛТ превышала таковую у контрольных животных на 100 % ($p = 0,001$), а АСТ — на 238 % ($p = 0,001$). Уровень ТГ в крови крыс после введения НА достоверно снижался на 37 % ($p = 0,027$). Наблюдалась тенденция к снижению также уровня холестерина в сыворотке крови подопытной группы животных ($p = 0,110$). Изменения в печени под влиянием НА характеризовались жировой (мелко- и средневakuольной) дистрофией, в миокарде — наличием липоматоза миокарда, сосудистых поражений в виде жировой инфильтрации эндотелия коронарных сосудов.

Выводы. Полученные данные о сочетании снижения уровня ТГ в крови и «нафаршированности» липидами клеток печени, миокарда и сосудов свидетельствуют о блокаде токсическими дозами НА ферментных систем клеток, которые отвечают за элиминацию липидов из клеток в кровь. Ситуация может быть экстраполирована на человека в случае частых чрезмерных стрессов.

Ключевые слова: норадреналин, крысы, биохимические исследования, гистологические исследования печени и сердца.

O.H. Yavorsky, A.V. Tytusa, V.H. Bobrionok, K.O. Semen

Noradrenalin induced toxic changes

Danylo Halystky Lviv National Medical University, Ukraine

Objective. To investigate the noradrenalin (NA) effects on some biochemical indices and morphofunctional changes in liver and cardiac muscle in chronic experiment on rats.

Materials and methods. Toxic NA effects were studied on thirty white male rats with body weight of 160–180 g. The rodents were divided into three groups: group 1 (n = 10) was administered noradrenalin tartrate subcutaneously in a dose of 1.5 mg/kg on the every third day for one month; group 2 (n = 10, control) received subcutaneously isotonic solution at the same volume. The other ten rats were injected NA and additionally received high cholesterol diet (70 g of boiled pig liver per day calculated per raw product) (group 3). The activities of alanine amino transferase (AlAT) and aspartate amino transferase (AsAT) along with levels of cholesterol and triglycerides (TG) were assessed in rat blood with immune enzymatic assay. After decapitation under ether anesthesia the rats' liver and heart were examined histologically.

Results and discussion. In rats, administered NA, the AlAT activity increased by 100 % (p = 0.001) and AsAT — by 238 % (p = 0.001). The blood TG levels decreased significantly by 37 % (p = 0.027). The tendency to cholesterol lowering in serum after NA use was noted (p = 0.110). The NA induced changes in liver included both micro and middle vesicular fatty liver dystrophy accompanied by myocardial lipomatosis and vascular lesions. The latter were represented by the fatty infiltration of the endothelium of the coronary vessels.

Conclusions. The obtained results showed simultaneous lowering of TG level in blood and marked lipid infiltration of the liver, heart and vessels are suggestive about the block of the enzymatic cellular systems responsible for elimination of the lipids from the cells into the blood caused by the toxic doses of NA. This situation can be extrapolated to human when frequent and excessive stresses occur.

Key words: noradrenalin, rats, biochemical investigations, histological investigations of liver and heart.