

3. Губина-Вакулик Г.И. Морфологический ответ пинеальной железы старых животных на курсовое введение мелатонина / Г. И. Губина-Вакулик, А.Р. Геворкян, Л.А. Бондаренко / Успехи геронтологии. – 2009. -№ 4.-С.626-630.
4. Довгань О. В. Зміни експресії гена c-fos в ядрах мигдалеподібного тіла та частоти серцевих скорочень при реалізації їждобувних стереотипних рухів у щурів / О.В. Довгань, О.В. Власенко, Т. В. Бузика [та ін.] // Фізіол. журн. — 2012. – Т. 58, № 5. – С. 46-57.
5. Колесник Ю.М. Коррекция иммуно-эндокринных нарушений при экспериментальном сахарном диабете введением гипоталамических нейропептидов / Ю.М. Колесник, А. В. Абрамов, В. А. Жулинский [и др.] // Клін. та експерим. патол. – 2006. – Т. 3, № 2. – С. 120–123.
6. Пішак В. П. Характеристика медіального дрібноклітинного суб'ядра паравентрикулярного ядра гіпоталамуса при світловому стресі / В.П. Пішак, А.В. Абрамов // Патологія. – 2008. – Т. 5, №3. –155 с.
7. Arendt J. Shift work: coping with the biological clock / J. Arendt // Occup. Med (Lond). – 2010. – Vol. 60, N 1. – P.10-20.
8. Bulyk R. E. Neurons of the paraventricular hypothalamic nucleus under normal and modified illumination conditions: immunohistochemical and morphometric parallels / R. E. Bulyk, D. A. Vasilenko, V. P. Pishak [et al.] // Neurophysiology. – 2012. – Vol. 44, No. 1. – P. 26-32.
9. Deurveilher S. Social and environmental contexts modulate sleep deprivation-induced c-Fos activation in rats / S. Deurveilher, N. Ryan, J. Burns [et al.] // Behav. Brain Res. – 2013 – Vol. 256. – P. 238-249.
10. da Silva J.C. c-fos expression after hippocampal deep brain stimulation in normal rats / J.C. da Silva, F.A. Scorza, M. B. Nejm [et al.] // Neuromodulation. – 2014. – Vol.17, N 3. – P.213-217.
11. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance / C. Ekmekcioglu // Biomed. Pharmacother. – 2006. – Vol.60, N3. – P.97-108.
12. Igelstrom K. M. Enhanced c-Fos expression in superior colliculus, paraventricular thalamus and septum during learning of cue-reward association // K.M. Igelstrom, A. E. Herbison, B. I. Hyland // Neuroscience. – 2010. Vol. 168, N 3.,P.706-714.
13. Korkmaz A. Role of melatonin in metabolic regulation / A. Korkmaz, T. Topal, D.X. Tan // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2009. – Vol. 10, N4. – P. 261-270.
14. Miklos Z. Stress-induced dendritic internalization and nuclear translocation of the neurokinin-3 (NK3) receptor in vasopressinergic profiles of the rat paraventricular nucleus of the hypothalamus / Z. Miklos, F. Flynn, A. Lessard [et al.] // Brain Res. – 2014. – Vol. 1590. – P. 31-44.

**Реферати**

**ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНА c-fos В НЕЙРОНАХ МЕДИАЛЬНОГО МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО СУБ'ЯДРА ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА КРЫС ПРИ ИЗМЕНЕННОМ ФОТОПЕРИОДА**  
**Тимофей О. В., Булык Р. Е., Ломакина Ю. В.**

Исследовано влияние стресса (световой депривации и стимуляции) на состояние гена ранней функциональной активности c-fos в нейронах медиального мелкоклеточного суб'ядра паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса крыс в различные промежутки суток (днем и ночью). Экспрессия продукта этого гена – белка c-Fos – у животных, которых содержали в нормальных условиях чередования освещения и темноты демонстрировала довольно четкий циркадианный характер. В то же время, изменение длительности цикла свет-темнота приводит к выраженному десинхронозу. На фоне постоянного освещения мелатонин способствовал приближению к норме концентрации белка c-Fos в исследуемых суб'ядрах в ночной промежуток, а днем наблюдали резкий подъем показателя.

**Ключевые слова:** ген c-fos, иммуноспецифический белок c-Fos, паравентрикулярное ядро гипоталамуса, постоянное освещение, мелатонин.

Стаття надійшла 20.02.2015 р.

**MELATONIN'S EFFECTS ON THE C-FOS GENE EXPRESSION IN NEURONS OF THE MEDIAL SMALL SUBNUCLEUS OF HYPOTHALAMUS PARAVENTRICULAR NUCLEUS OF RATS UNDER ALTERED LIGHT CONDITION**  
**Timofei O. V., Bulyk R. Ye., Lomakina Yu. V.**

The influence of the stress (extended light exposure) on the condition of the gene c-fos that responsible for early functional activity of neurons in the medial small subnuclei of rats' hypothalamus paraventricular nucleus (PVN) during the day. The expression of this gene product (the protein c-Fos) showed precised circadian nature in animals that were kept under standard alternation of light. While, changing the duration of a light-dark cycle leads to a manifestation of desynchronization. Melatonin helped in approximation to normal concentrations of subnuclei protein c-Fos on the background of constant light in the studied night period, although during day time was observed a sharp rise of the examined index.

**Key words:** c-fos gene, immunospecific c-Fos protein, hypothalamic paraventricular nuclei, permanent lighting, melatonin.

Рецензент Ульянов В.О.

УДК 616.89-008.1:615.86

**О. Б. Харанюнова, А. Л. Дроздов, Ю. В. Сякина**  
**Научно-исследовательский институт медико-биологических проблем ГУ Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины, г. Днепропетровск**

**СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ АМИТРИПТИЛИНА В УСЛОВИЯХ ВЫЗВАННОГО УСТОЙЧИВОГО ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ МОЗГА У КРЫС**

Целью исследования было изучение влияния amitriptyline на миокард в условиях сиднокарб-потенцированного экспериментального психоза. Исследование проводили на 15 половозрелых крысах линии Вистар весом 190-220 г. Формирование устойчивого патологического состояния мозга у крыс моделировали путем внутривенного введения сиднокарба в дозе 5 мкг/кг два раза в день на протяжении 14 суток. Для коррекции нарушений интегративных функций

использовали амитриптилин в дозе 2,5 мг/кг. Группой контроля были животные, не получавшие амитриптилин. Оценивали состояние сосудистого, мышечного и соединительнотканного компонентов миокарда. Сиднокарб обладает прямым симпатомиметическим действием, формируя эффект длительной адренергической стимуляции миокарда и сосудов, в связи с чем известно о его кардиотоксическом побочном действии, которое может быть нивелировано амитриптилином, обладающим альфа-адренолитическим эффектом. Эксперимент показал, что введение сиднокарба действительно вызывало у животных выраженное увеличение диаметра артериол, а также ультраструктурные изменения кардиомиоцитов, которые были результатом не только нарастающей гипоксии, но и процессов вторичной альтерации. Коррекция амитриптилином кардиотоксического эффекта сиднокарба только до 3-х суток имела положительный результат, выразившийся в отсутствии дилатации сосудов микроциркуляторного русла и признаков изменения ультраструктуры кардиомиоцитов. Однако к концу эксперимента структура миокарда характеризовалась наличием стойкой гидратации ткани с явлениями разволокнения, что не отличалось от контрольной группы.

**Ключевые слова:** кардиотоксичность, амитриптилин, сиднокарб, сосуды миокарда.

Изучение динамики мнестических расстройств при ряде заболеваний, травмах мозга, а также механизмов их развития являются одной из актуальных проблем современной нейромедицины. Согласно МКБ-10 более 40 видов психических расстройств характеризуются доминированием нарушений памяти [1]. Кроме того, расстройства памяти в клинической практике встречаются не только при деменциях, делириях, черепно-мозговых травмах или экзогенных нейроинтоксикациях, но и при ряде соматической патологии, связанной с гиперкальциемией, снижением функции щитовидной железы, гиповитаминозом, недостаточностью поступления в организм ненасыщенных жирных кислот и других [3].

В условиях эксперимента изучение динамики интегративных функций (обучения, памяти, эмоций) возможно в условиях моделирования устойчивого патологического состояния мозга при одновременном применении препаратов, корректирующих эти изменения путем влияния на нейромедиаторные механизмы. Наряду с этим, препараты, применяемые в психиатрической и нейросоматической практике, имеют ряд побочных эффектов, в том числе обладают и кардиотоксическим действием [2].

**Целью** работы было изучение влияния амитриптилина на миокард в условиях сиднокарб-потенцированного экспериментального психоза.

**Материал и методы исследования.** Исследование проводили на 15 половозрелых крысах линии Вистар весом 190-220 г. Животные содержались в стандартных условиях, на стандартном пищевом рационе.

Формирование устойчивого патологического состояния мозга у крыс моделировали путем внутрижелудочного введения сиднокарба в дозе 5 мкг/кг два раза в день на протяжении 14 суток. Для коррекции патологического состояния интегративных функций использовали амитриптилин в дозе 2,5 мг/кг. Фрагменты миокарда размером 1×1 мм фиксировали в 10% нейтральном формалине 2 суток, после чего проводили по батарею спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином-эозином, а также по-Малори-Слинченко, по-Мак-Манусу (ШИК-реакция). Оценивали состояние сосудистого, мышечного и соединительнотканного компонентов миокарда. С помощью окуляр-микрометра измеряли диаметр артерий, вен, капилляров (в мкм). Для дифференциальной диагностики изменений, вызванных сиднокарбом, и признаков влияния амитриптилина, в качестве группы контроля мы использовали животных, которым вводился только сиднокарб без коррекции.

**Результаты исследования и их обсуждения.** Известно, что в реализации интегративных функций мозга принимают участие Д2- и Д3-подтипы дофаминовых рецепторов, локализованные преимущественно пресинаптически в мезолимбической системе мозга [4, 5]. Поэтому одним из способов моделирования психопатологических расстройств для изучения динамики мнестических характеристик является использование препаратов, влияющих на дофаминэргические механизмы. К их числу относится дофаминомиметик сиднокарб, применяемый в качестве вещества, потенцирующего расстройства интегративных функций при подостром введении. Наряду с этим, сиднокарб обладает прямым симпатомиметическим действием, формируя эффект длительной адренергической стимуляции миокарда и сосудов, в связи с чем известно о его кардиотоксическом побочном действии. В свою очередь, амитриптилин обладает, в том числе, альфа-адренолитическим эффектом, что может нивелировать кардиотоксический эффект сиднокарба. Таким образом была сформулирована нулевая гипотеза, состоящая в том, что амитриптилин нивелирует эффекты сиднокарба: изменения стенки коронарных сосудов и сосудов микроциркуляции миокарда, повышение сосудистой проницаемости вследствие длительной адренергической стимуляции. Последнее приводит к нарастанию потребности сердечной мышцы в

кислороде и вызывает рефлекторную вазодилатацию с увеличением диаметра и относительного объема сосудов коронарного русла.

Контрольной группе животных на протяжении 14 суток без фармакологической коррекции вводили сиднокарб. У животных наблюдалась выраженное патологическое увеличение диаметра артериол, а также присутствовали ультраструктурные изменения кардиомиоцитов, которые, на наш взгляд, вызваны не только явлениями гипоксии, но и процессами вторичной альтерации. Так, через 3-е суток после начала введения сиднокарба, мы наблюдали дилатацию артериол и венул, которая, однако, не сопровождалась морфологическими изменениями кардиомиоцитов ишемического характера. К 7-м суткам наблюдали выраженное увеличение относительного объема капилляров и изменением ультраструктуры кардиомиоцитов в виде накопления включения гликогена в околядерной зоне преимущественного большинства сократительных кардиомиоцитов. Кроме этого имело место изменение относительного объема миофибрилярного аппарата в сторону снижения параметра, а также снижении степени оксифилии миокардиальных волокон. Через 14 суток после начала эксперимента имело место значительное увеличение диаметра капилляров в некоторых участках миокарда с появлением эффекта его разволокнения.

Таким образом, главным патогенетическим звеном кардиотоксического действия сиднокарба явилось увеличение проницаемости сосудов миокарда с последующей его гипергидратацией.

Ожидаемая эффективность amitriptilina заключалась в снижении проницаемости сосудов вследствие нивелирования симпатомиметического действия сиднокарба. На 3-и сутки эксперимента наблюдалось статистически достоверное отличие характеристик кардиомиоцитов и сосудов микроциркуляторного русла в сравнении с группой контроля (таблица). Это выразилось в отсутствии дилатации сосудов микроциркуляторного русла; кардиомиоциты не имели признаков изменения ультраструктуры или окрашивания цитоплазмы.

Таблица

**Изменение диаметра сосудов микроциркуляторного русла миокарда, М±m**

Параметр	сиднокарб			сиднокарб+амитриптилин		
	3 сут	7 сут	14 сут	3 сут*	7 сут	14 сут
Диаметр артериол, мкм	19,3±2,1	22,6±2,5	29,3±3,0	16,5±1,9	22,7±2,5	30,4±3,3
Диаметр венул, мкм	23,4±2,8	29,1±3,2	33,6±3,5	19,4±2,0	28,7±3,1	34,5±3,5
Диаметр капилляров, мкм	7,3±0,7	8,1±0,7	9,3±1,0	6,8±0,7	8,4±0,8	9,8±0,9

Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля.

Тем не менее, на 7-е сутки параметры диаметра структур микроциркуляторного русла мало отличались от группы контроля. Кроме того, изменения кардиомиоцитов также носили стойкий характер, выражающийся в локальном изменении не только объема миофибрилярного аппарата, но и снижения степени оксифилии цитоплазмы, что свидетельствовало о нарушении гемостаза клеток. 14-е сутки эксперимента также характеризовались стойкой гидратацией миокарда с явлениями разволокнения, что не отличалось от контрольной группы.

### Выводы

Таким образом, amitriptilin лишь на первом этапе эксперимента нивелировал кардиотоксический эффект сиднокарба, выразившийся в дилатации сосудов микроциркуляторного русла и признаках ишемии кардиомиоцитов. Последующие этапы характеризовались стойкими изменениями диаметра сосудов и разволокнением миокарда, что наблюдалось и в группе, получавшей лишь сиднокарб.

### Список литературы

1. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я: Десятий перегляд – Женева: ВООЗ, - 1998. – (МКХ-10). – у 2 томах.
2. Мосолов С. Н. Современные антидепрессанты: механизмы действия и клиническое применение / С. Н. Мосолов // Фарматека. – 2003. - № 4. – С. 27-34.
3. Федотова Ю. О. Влияние дефицита гормонов периферических эндокринных желез на процессы поведения, обучения и памяти / О. Ю. Федотова // ЖВНД им. И. П. Павлова. – 2009. – Т. 67. – С. 45-51.
4. Tang V. Synergistic interaction between dopamine D1 and D2 receptor subtypes in the memory impairments induced by concussive brain injury in mice / V. Tang, J. Noela, T. Nabeshima // Behav. Brain. Res. – 2007. – Vol. 376. - № 1-2. – P. 189-197.
5. Федотова Ю. О. Влияние введения агониста и антагониста D2-дофаминовых рецепторов на поведение интактных и овариозэктомированных крыс / Ю. О. Федотова // ЖВНД им. И. П. Павлова. – 2006. - № 1. – С. 111-117.

## Реферати

### СТАН МІОКАРДА ПІСЛЯ ВИКОРИСТАННЯ АМІТРИПТИЛІНУ В УМОВАХ ЗМОДЕЛЬОВАНОГО СТІЙКОГО ПАТОЛОГІЧНОГО СТАНУ МОЗКУ В ЩУРИВ

Харапонова О. Б., Дроздов О. Л., Сілкина Ю. В.

Метою дослідження було вивчення впливу амітриптиліну на міокард в умовах викликаного сиднокарбом експериментального психозу. Дослідження проводили на 15 статевозрілих щурах лінії Вістар вагою 190-220 гр. Формування стійкого патологічного стану мозку в щурів моделювали шляхом внутрішньошлункового введення сиднокарба в дозі 5 мг/кг два рази на добу протягом 14 днів. Для корекції порушень інтегративних функцій використовували амітриптилін у дозі 2,5 мг/кг. Групою контролю були тварини, які не отримували амітриптилін. Оцінювали стан судинного, м'язового і сполучнотканинного компонентів міокарда. Сиднокарб має непряму симпатоміметичну дію, формуючи ефект тривалої адренергічної стимуляції міокарда та судин, у зв'язку з чим відомо про його кардіотоксичну побічну дію, яка може бути нівельована амітриптиліном завдяки своєму альфа-адренолітичному ефекту. Експеримент показав, що введення сиднокарба дійсно викликало у тварин виразне збільшення діаметра артеріол, а також ультраструктурні зміни кардіоміоцитів, які були результатом не тільки зростаючої гіпоксії, але і процесів вторинної альтерації. Корекція амітриптиліном кардіотоксичного ефекту сиднокарба тільки до 3-ї доби мала позитивний результат, який віддзеркалювався у відсутності дилатації судин мікроциркуляторного русла та ознак зміни ультраструктури кардіоміоцитів. Однак до кінця експерименту структура міокарда характеризувалася наявністю стійкої гідратації тканини, що не відрізнялося від контрольної групи.

**Ключові слова:** кардіотоксичність, амітриптилін, сиднокарб, судини міокарда.

Стаття надійшла 3.02.2015 р.

### STATE OF MYOCARDIUM AFTER USE OF AMITRIPTYLINE AT SIMULATED STABLE PATHOLOGICAL STATE OF THE BRAIN IN RATS

Kharapounova E.V., Drozdov A.L., Silkina Yu.V.

The aim of study was to investigate the effect of amitriptyline on the myocardium during experimental psychosis which was caused by administration of sydnocarb. We studied 15 adult Wistar rats with weight about 200 g. Formation of stable brain pathological state in rats simulated by intragastric administration of sydnocarb at 5 mg/kg twice a day for 14 days. For correcting violations integrative functions used amitriptyline at a dose of 2.5 mg/kg. Control group was animals which not got amitriptyline. Evaluated the state of vascular, muscular and connective tissue components of the myocardium. Sydnocarb has indirect sympathomimetic action, forming a long-term effect of adrenergic stimulation of the myocardium and blood vessels, which leads to cardiotoxic effect. It's may be offset by amitriptyline through his alpha-adrenolytic effect. The experiment showed that the introduction sydnocarb caused the diameter of arterioles increase, and ultrastructural changes in cardiomyocytes as a result not only hypoxia, but also the secondary alteration. Amitriptyline correction of sydnocarb cardiotoxic effect only up to 3-th day have had a positive result - in the lack dilation of microvasculars and changes in the cardiomyocytes ultrastructure. However, by the end of the experiment structure was characterized by the presence of persistent hydration of myocardial tissue, which we found also in the control group.

**Key words:** cardiotoxicity, amitriptyline, sydnocarb vessels infarction.

Рецензент Єрошенко Г.А.

УДК 612.17.015.3:616.441-008.64-08]:612.6.03

O. I. Chupashko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

### MAJOR PATHWAYS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION UNDER EXPERIMENTAL MILD HYPOTHYROIDISM

Present research demonstrates metabolic correlation between mild hypothyroidism and endothelial dysfunction (ED). The subclinical hypothyroidism is associated with increased serum levels of LDL and reduced HDL, and finally, with increased atherogenic index ( $0,530 \pm 0,035$ ), that can be interpreted as atherogenic dyslipidemia, which largely contributes to ED. Parameters of nitric oxide system showed decrease in nitrite-ion concentration in rat blood. It can predict the tendency to endothelial dysfunction in SH. According to our research, thyroid function is significantly related to the changes of free-radical component of metabolism. We found the activation of lipoperoxidation (LPO) processes in blood, and, moreover, the antioxidant enzymes activity was to the contrary depressed under mild thyroid failure. Intermittent hypoxic training (IHT) was tested with a purpose to correct the biochemical abnormalities and showed positive effects, in fact, in regard to all investigated parameters.

**Key words:** subclinical hypothyroidism, nitrite - ion, intermittent hypoxic training.

*The study is conducted as part of scientific research «Investigation of functional and metabolic stress-limiting body reserves in extreme conditions with a purpose to identify effective ways of correction» (№ state register. 0111U000121).*

Subclinical hypothyroidism (SH) or mild thyroid failure reflects declined thyroid activity without clear symptoms, but with elevated thyroid stimulating hormone (TSH) and normal range of free thyroxine (FT4) and triiodothyronine (FT3) as the diagnostic indicators [6,8]. The endothelial dysfunction, is one of the earliest signs for atherosclerosis, which frequently observed in experimental and clinical investigations, prior to any overt manifestations of SH [3]. The predisposition to ED under condition of SH may be partially explained by the factors including changes in lipid profile, oxidative stress, disturbances in NO synthesis [1, 3]. Therefore, endothelial dysfunction would be a favorable trigger factor