

Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники /Г.А.Меркулов.- Л.: "Медицина", 1955.- 423с.

Пархоменко А.М. Новые возможности в лечении больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST: Корвитин для инъекций / А.М.Пархоменко, С.Н.Кожухов // Укр. мед. часопис.- 2004.- №2(40).- С.33-37.

Эффект ингибитора 5-липоксигеназы кверцетина на функциональные и морфологические проявления повреждения миокарда при ишемии и реперфузии сердца /Ю.Н.Колчин, Л.Ф.Попович, Л.А.Грабовский [и др.] //Кардиология.- 1990.- Т.30.- С.72-75.

British Heart Foundation Health Promotion Cardiac Pump Function and Contractility

Research Group, Department of Public Health, University of Oxford / S.Allender, P.Scarborough, V.Peto [et al.]; Leal J. Health Economic Research Group, Department of Public Health, University of Oxford. European cardiovascular disease statistics /J.Leal, R.Luengo-Fernandez, A.Gray.- 2008.- Режим доступу до журн.: <http://www.heartstats.org>.

Burkhoff D. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers /D.Burkhoff, I.Mirsky, H.Suga //Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.- 2005.- Vol.289, №2.- P.501-512.

upon ?-Adrenergic Hyperstimulation in Rats /M.O.Kuzmenko, V.B.Pavlyuchenko, L.V.Tumanovska [et al.] //Internat. J. Physiol. Pathophysiol.- 2011.- Vol.2, №4.- P.343-354.

Heather L.C. Isoproterenol induces in vivo functional and metabolic abnormalities: similar to those found in the infarcted rat heart /L.C.Heather, A.F.Catchpole, D.J.Stuckey [et al.] //J. Physiol. Pharmacol.- 2009.- Vol.60, №3.- P.31-39.

Measurement of cardiac function using pressure-volume conductance catheter technique in mice and rats /P.Pacher, T.Nagayama, P.Mukhopadhyay [et al.] //Nat. Protoc.- 2008.- Vol.3, №9.- P.1422-1434.

Гурьянова В.Л., Кузьменко М.А., Тумановская Л.В., Досенко В.Е., Мойбенко А.А.
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ФИБРОЗА ПРИ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СЕРДЦА
ВСЛЕДСТВИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

Резюме. Целью работы было комплексное исследование патогенеза диастолической дисфункции миокарда. Для этого при моделировании адренергического повреждения миокарда у крыс проводились морфологические, функциональные и молекулярно-генетические исследования, благодаря которым удалось установить, что для данной модели характерным является нарушение диастолической функции миокарда, которое на морфологическом уровне проявляется в усиленном формировании соединительной ткани, а на молекулярно-генетическом уровне наблюдается повышение экспрессии генов, кодирующих коллагены и ингибиторы матриксных металлопротеиназ. Помимо этого установлена способность препаратов кверцетина коррегировать указанные изменения, что открывает его новые кардиопротективные эффекты.

Ключевые слова: повреждение миокарда, фиброз, экспрессия генов.

Gurianova V.L., Kuzmenko M.O., Tumanovska L.V., Dosenko V.E., Moibenko O.O.
MOLECULAR ASPECTS OF FIBROSIS IN HEART REMODELING CAUSED BY ITS ADRENERGIC INJURY

Summary. The goal of this work is to perform the combined investigation of problem of diastolic dysfunction as an important aspect in context of cardiology. In model of adrenergic injury of the heart in rats we performed functional, morphological and molecular investigations. We have shown that diastolic dysfunction in this model is associated with higher fibrosis in myocardium and higher level of expression of genes encoding collagens and inhibitors of matrix metalloproteinases. Furthermore, we have shown that quercetin-containing drugs may protect the heart from all mentioned changes.

Key words: myocardial injury, fibrosis, gene expression.

Стаття надійшла до редакції 06.05.2014 р.

Гур'янова Вероніка Леонідівна - аспірант відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 050 445-80-70; nika.biph@gmail.com

Кузьменко Марія Олексіївна - к. біол. н., мол. н. сп. відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 063 478-61-31; krapelka@gmail.com

Тумановська Леся Володимирівна - н. сп. відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 050 918-20-85; ltumanovskaya@gmail.com

Досенко Віктор Євгенович - д. мед. н., професор, пр. н. сп. відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України, +38 044 256-24-81; dosenko@biph.kiev.com

Мойбенко Олексій Олексійович - д. мед. н., професор, академік НАН України, завідувач відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 044 253-61-51; moibenko@biph.kiev.com

©Зяблицев С.В., Єльський В.М., Стрельченко Ю.І., Піщуліна С.В.

УДК: 616-099-031.25

Зяблицев С.В., Єльський В.М., Стрельченко Ю.І., Піщуліна С.В.

Донецький національний медичний університет імені М.Горького МОЗ України, кафедра патофізіології (пр-т Ілліча, 16, м.Донецьк, 83003, Україна)

МЕХАНІЗМИ І СТАДІЙНІСТЬ ПОРУШЕНЬ, ЯКІ ЗУМОВЛЮЮТЬ
РОЗВИТОК СИНДРОМУ ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ

Резюме. Аналіз динаміки вивчених показників дозволив виділити 4 стадії розвитку синдрому ендогенної інтоксикації (SEI) при травматичній хворобі (ТХ) головного мозку: реактивно-метаболичну, запально-токсичну, стадію системної ендо-

генної інтоксикації (остаточний розвиток CEI) і стадію розвитку поліорганної недостатності (ПОН). Реактивно-метаболична стадія характеризувалася гіперергічною реакцією нейро-ендокринних систем з різким приростом вмісту адренкортикоропного гормону, кортикостерону, вазопресину; гіперглікемією, гіперінсулінізмом і інсулінорезистентністю; гіперметаболізмом. Запально-токсична стадія характеризувалася вираженою гіперферментемією, що вказувала на uszkodження клітинних мембран і мембран лізосом; проявами ендогенної інтоксикації (нагромадження в крові молекул середньої маси (МСМ) і продуктів ліпідної пероксидації); генералізованими запальними реакціями (збільшення вмісту в крові циркулюючих імунних комплексів, С-реактивного білку, церулоплазміну, інтерлейкіну-1-бета, фактору некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6). Стадія системної ендогенної інтоксикації характеризувалася різким нагромадженням у крові лактату, що свідчило про приєднання системної гіпоксії; різким вторинним приростом МСМ із нагромадженням низькомолекулярних і ароматичних пептидів; виснаженням антиоксидантної системи; різким приростом прозапальних цитокінів, особливо інтерлейкіну-1-бета і інтерлейкіну-6; активацією матричної металопротеїнази-9 і тканинного інгібітору матричної металопротеїнази-1; різким приростом нейрональних білків S100B іNSE, що вказувало на прогресування uszkodження головного мозку. Стадія розвитку ПОН характеризувалася нагромадженням у крові сечовини й креатиніну, різким зниженням показнику метаболізму, що свідчило про глибокі порушення метаболізму й порушення функції печінки й нирок; подальшим нагромадженням МСМ; uszkodженням еритроцитів; різким приростомNSE; появою в крові великих кількостей антитіл до фосфоліпідів, особливо антитіл до кардіоліпіну, що відбивало приєднання аутоімунних процесів; uszkodженням серця, про що свідчило підвищення активності лактатдегідрогенази, аспаратамінотрансферази, кретинкінази MB і вмісту тропоніну I.

Ключові слова: травматична хвороба, головний мозок, синдром ендогенної інтоксикації.

Вступ

Актуальність роботи обумовлена високим рівнем травматизму здебільшого осіб молодого та середнього віку, а, отже, найбільш працездатної частини населення, високим рівнем летальності, ускладнень і як наслідок - інвалідизації постраждалих [Ельський і др., 2004; Pindea et al., 2013]. До первинних uszkodжень при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) відносять деструктивно-дегенеративні процеси. Ці процеси ускладнюються накопиченням токсинів, метаболічними зсувами та гальмуванням енергоутворюючих шляхів. Інтоксикація при травматичній хворобі (ТХ) має системний характер, однак не зовсім зрозуміло, які саме ланки, коли і в якій послідовності пошкоджуються [Педаченко та ін., 2002; Суворов, 2005]. Неясно, які саме реакції є патологічними і визначальними для запуску патохімічних каскадів ендогенної інтоксикації. Згідно до цього і не можливо на даний час визначити основні патогенетичні механізми формування системних розладів та розробити відповідну патогенетичну терапію.

Тому метою роботи стало обґрунтування необхідності всебічного вивчення механізмів формування синдрому ендогенної інтоксикації (CEI) та стадійності його розвитку для формування нової концепції патогенетичної ролі ендогенної інтоксикації при ТХ головного мозку.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на білих безпородних щурах-самцях. Всі експериментальні дослідження проведено згідно до положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей", загальних етичних принципів експериментів на тваринах, Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження", а також згідно із Висновком комісії з біоетики До-нецького національного медичного університету.

В експериментальних тварин ЧМТ моделювали за методом В.М.Ельського, С.В.Зябліцева, запропоновано-

му у 2007 р. Порушення функції головного мозку оцінювали за загальною методикою оцінки неврологічного дефіциту за одну годину після травми [Суворов, 2005; Черний і др., 2008]. У тварин мала місце закрыта ЧМТ при наявності шкірної гематоми й перелому кісток склепіння черепа без зсуву, важкого ступеню з наявністю розтрощення кори тім'яних і скроневи часток (у зоні удару) і основи лобових і скроневи часток (у зоні "протиудару"); uszkodження речовини головного мозку у вигляді дифузійних дрібноточкових крововиливів; "оболонкової" гематоми в зоні удару.

Для подальшого мікроскопічного дослідження відбирали головний мозок та гіпофіз у заздалегідь заготовлені та промарковані флакони із 12% холодним нейтральним формаліном. Визначення вмісту гормонів та імунологічних показників проводили імуноферментним методом з використанням стандартних комерційних наборів реактивів для визначення досліджуваних речовин у зразках плазми крові щура. Вміст у крові метаболітів, біологічно активних речовин та активність ферментів досліджували стандартними спектрометричними методами. За результатами визначення сечовини і креатиніну розраховували величину показника метаболізму (ПМ), а за результатами визначення глюкози та інсуліну - значення індексів інсулінорезистентності (НОМА-ІР), функціонування бета-клітин підшлункової залози (НОМА-ФБК) та чутливості тканин до інсуліну (ІН) (QUICKI).

Результати. Обговорення

Результати експериментального моделювання ЧМТ показали, що вантаж вагою 810 г при вільному падінні з висоти 0,65 м та площі удару 0,5 см² завдавав удар з енергією 0,516 Дж. Це призводило до летальності на рівні 82%, що клінічно відповідало травмі середньоважкого та важкого ступеню. Максимум рівень летальності (частка загиблих становила 0,395 у.о.), мав місце через 48 годин після травми і підтримувався на такому

рівні до 5 дб після травми. Це дозволяло враховувати ці строки як критичні для подальшого перебігу ТХ головного мозку.

При оцінці ступеня неврологічного дефіциту у більшості тварин були відмічені такі прояви як ступор (84%); звуження зіниць (74%); ослаблення реакції зіниць на світло (90%), рогівкового рефлексу (94%), реакцій на гучний звук (92%) та на біль (84%); порушення дихання по типу гіперпноє (80%); нездатність самостійно рухатися (68%); у всіх тварин був відмічений спастичний м'язовий тонус тулуба й кінцівок, вони були мляві, загальмовані. Загальний бал був у межах 43,0-63,6; а у 9 (18%) тварин він був вищим за 70 балів.

Морфологічне дослідження головного мозку показало, що судинна реакція прекапілярного русла характеризувалась вазоконстрикцією та спазмом, тоді як венули та вени, навпаки, як правило були розширені, відмічалися явища сладж-феномену та стазу, мало місце набрякання ендотеліоцитів, базальної мембрани та периваскулярного простору. У нейронах гіпоталамусу мав місце внутрішньоклітинний набряк, гідропія ядра, ядерця виглядали світлими, дрібними, у багатьох ядрах вони були зміщені до нуклеолеми. Приблизно 15-20% нейронів у результаті вираженого набрякання ядер зазнавали деструкції. В деяких випадках відмічено гіперхромія ядра, що супроводжувалося пікнозом з перичелюлярними набряками. Гліоцитарна реакція характеризувалась проліферацією клітин, гідропією, гіперхромією та пікнозом, виявляли набряк нейропіля. Внаслідок ЧМТ у супраоптичному ядрі переважали клітини у стані підвищеної нейросекреторної активності (70%). Для цих клітин було характерно збільшення ядра та цитоплазми, велика кількість дрібних секреторних гранул у цитоплазми із накопиченням їх біля аксонального бугорцю. Також багаторазово (у 4-5,5 рази; $p < 0,05$) збільшилася частка клітин у станах депонування нейросекрету і дегенерації.

Наведені дані переконливо засвідчили, що основною властивістю вивчених нейро-ендокринних систем була активація секреторної активності за гіперергічним типом. Через три години після травми максимального приросту досягали рівні в крові кортикостерону (КС) та ІН (у 3,1-3,2 рази; $p < 0,05$). Приріст рівня КС було зумовлено активувальним впливом алренокортикотропного гормону (АКТГ), рівень якого підвищився на цей термін в 1,7 рази ($p < 0,05$); коефіцієнт кореляції між ними $r = +0,86$ ($p < 0,05$). Рівень вазопресину (ВП) виявився підвищеним у три рази ($p < 0,05$). Показано, що на цей термін з'явився додатний корелятивний зв'язок АКТГ і ВП ($r = +0,78$; $p < 0,05$). Через 24 години вміст АКТГ трохи знижувався, залишаючись, проте, значущо вищим від показника контрольної групи (у 1,4 рази; $p < 0,05$). На противагу цьому вміст КС продовжував прогресивно наростати, перевищуючи контрольний показник уже в 4,7 рази ($p < 0,05$). Вочевидь, активація кортико-адреналової ланки відрізнялася деякою інерцією - секреція КС

продовжувала наростати навіть при зниженні рівня АКТГ. Значення коефіцієнта кореляції між цими показниками навіть трохи збільшилося ($r = +0,92$; $p < 0,05$). Вміст ІН знизився, перевищуючи контрольний рівень у 2,4 рази ($p < 0,05$). У наступний термін спостереження вміст всіх досліджуваних гормонів поступово знижувався і тільки рівень КС перевищував контроль у 1,5 рази ($p < 0,05$), що вказувало на можливість тривалого функціонування кори надниркової залози у стані підвищеної секреторної активності.

Вміст глюкози в крові при ТХ головного мозку виявився істотно й статистично значуще підвищеним у всі терміни спостереження (через 3 години і 24 години після травми, відповідно, у 3,7 рази й у 3,3 рази ($p < 0,05$ в обох випадках)). Індекс НОМА-ІР був істотно збільшений як через 3 години, так і через 24 години після травми (відповідно, в 10,4 рази і у 8,0 разів; $p < 0,05$ в обох випадках). Надалі індекс НОМА-ІР поступово знижувався, залишаючись у всі терміни спостереження істотно вищим від контрольного рівня (в 2,1-3,3 рази; $p < 0,05$ у всіх випадках). Динаміка рівнів у крові ІН і глюкози була фактично однаковою (при трохи більшому збільшенні рівня глюкози). Істотний (10-кратний) приріст індекса НОМА-ІР уже через 3 години після травми показав, що немаловажну роль у формуванні посттравматичної гіперглікемії при ТХ головного мозку зіграв розвиток інсулінорезистентності. Отже, гіперергічна реакція нейро-ендокринних систем вже на початку гострого періоду ТХ головного мозку спричиняла формування вираженої гіперглікемії, що внаслідок формування інсулінорезистентності викликала вторинну реакцію - розвиток гіперінсулінізму. Вміст лактату статистично значуще дворазово підвищувався, починаючи з 48 години після травми, що свідчить про формування у тканині мозку ушкоджувальних процесів гіпоксичного генезу. Саме цей термін можна було вважати критичним для подальшого перебігу ТХ, оскільки він характеризувався максимальним рівнем летальності. Рівень сечовини та креатиніну виявляв тенденцію до збільшення через 3 год., 24 год. і 48 годин після травми, однак це було статистично невірогідним. Дворазове значуще збільшення цих показників було виявлено лише через 72 години - 5 дб після травми.

Поряд із підвищенням вмісту глюкози, динаміка ПМ свідчила про формування особливого патологічного стану, характерного для ТХ - гіперметаболізму. Трансамінази (АлАТ і АсАТ), які локалізуються в цитоплазмі й мітохондріях клітин, показали багаторазове збільшення активності (у 3-5 разів; $p < 0,05$ у всіх випадках). Активність лужної фосфатази (ЛФ), що локалізується на мембранах клітин, також прогресивно наростала й перевищувала контрольний рівень через три години після травми в 2,7 рази, а через 5 дб - вже в 7,6 рази. Оскільки період "напівжиття" для цього ферменту становить 3-7 днів, можна стверджувати, що в динаміці посттравматичного періоду ушкодження клітинних

мембран прогресивно зростало. Максимум приросту активності катепсину D припадав на 24 години і 48 годин після травми, коли активність ферменту значуще збільшилася відповідно в 3,2 рази і в 3,4 рази, що вказувало на активне залучення лізосом і, отже, розвиток процесів запалення в цей період.

На відміну від цього, активність основного маркерного лізосомального ферменту - креатинінфосфокінази (КФ) наростала поступово, перевищуючи контрольний рівень через 3 години після травми в 2,4 рази, а через 5 днів - уже в 6,3 рази.

Отже, перебіг посттравматичного періоду характеризувався різким прогресуючим збільшенням активності ферментів - гіперферментемією. Це було відбиттям процесів наростання ушкодження тканин і, з іншого боку, - запальної реакції у відповідь на дію ушкоджувальних (флогогенних) факторів. Для з'ясування цих питань надалі було проаналізовано динаміку вмісту в крові маркерів ендогенної інтоксикації - МСМ, стану ПОЛ і АОС, а також ознак системної запальної реакції (цитокінів, СРБ і ЦІК).

Характерною рисою динаміки вмісту МСМ було прогресуюче нагромадження їх у крові. Цей процес був відбиттям ендогенної інтоксикації, що надалі міг істотно обтяжувати перебіг посттравматичного періоду й, у свою чергу, спричиняти формування якісно нових проявів патологічного процесу - СЕІ й ПОН. Привертало увагу різке східчає підвищення вмісту МСМ через 24 години та 72 години - 5 днів після травми. Очевидно, саме в цей період відбувалося збільшення інтоксикації з формуванням ПОН і лавиноподібним нагромадженням МСМ у крові. Динаміка показника S, що відбиває сумарний вміст МСМ, яскраво ілюструвала виявлену тенденцію: первинне (3 години після травми) підвищення в крові МСМ, далі - період типу "плато", коли рівень МСМ істотно не змінювався (24-48 годин після травми) і, нарешті, - лавиноподібне нагромадження МСМ, починаючи з 72 години після травми. Нагромадження низькомолекулярних і ароматичних фракцій (МСМ238 і МСМ280) мало свої особливості: не збільшуючись у перші години після травмування, воно значуще зростало, починаючи з 48 годин після травми.

Мало місце поступальне прогресування нагромадження в крові як первинних, так і вторинних продуктів ПОЛ. Рівень ДК у плазмі крові був збільшений через 3 години в 1,6 рази, через 24 години - в 2,8 рази, а через 5 днів після травми - уже в 3,3 рази ($p < 0,05$ у двох останніх випадках). Рівень МДА в еритроцитах крові через 3 години після травми перевищував контрольні значення в 1,8 рази, а через 5 днів після травми - в 3,1 рази ($p < 0,05$ в обох випадках). Активність ПГЕ наростала східчасто, збільшуючись майже дворазово в перші години після травми, потім наступав період "плато", коли ПГЕ втримувався на тому ж рівні, і через 72 години після травми - вторинний, вже трикратний, приріст показника. Ця динаміка нагадувала таку МСМ і, очевидно,

була одним із проявів ендогенної інтоксикації при СЕІ. Виснаження АОС добре ілюструвала динаміка активності СОД, яка через 48 годин після травми становила 35% від контрольного рівня, через 72% - 19%, а через 5 днів - 6%. Активність каталази на 5-у добу становила 41% від контрольного рівня, а вміст α -ТФ - 39% ($p < 0,05$ в усіх випадках).

ЦІК поступово накопичувалися у крові, їх вміст перевищував контрольний на 5 добу у 4,4 рази ($p < 0,05$). Це вказувало на те, що ендогенна інтоксикація була зумовлена не тільки нагромадженням метаболітів і токсинів, але й системними імунними реакціями. Вміст СРБ, як і ЦІК, був статистично значуще підвищеним у всі терміни спостереження та значуще перевищував контрольний на 5 добу після травми у 21,3 рази, що вказувало на прогресування й генералізацію запальної реакції. Це положення підтверджували дані щодо багаторазового зросту вмісту ІЛ-1 β , який на 5 добу перевищував контрольний рівень у 17,4 рази, що прямо вказувало на генералізацію запальної реакції й залучення, крім головного мозку, інших органів і систем організму. Так саме мали тенденцію до збільшення й інші вивчені інтерлейкіни - TNF- α (у 2,9 рази), ІЛ-6 (у 7,9 рази), ІЛ-8 (у 4,2 рази), що також відбивало активацію, а згодом - генералізацію запальної реакції. При цьому первинний, відносно помірний приріст вмісту в крові вивчених цитокінів, свідчив про розвиток відповідної реакції імунної системи на ушкодження та сприяв мобілізації захисних сил організму, тоді як наступне надмірне зростання знаменувало початок процесів ушкодження й формування запальної стадії перебігу ТХ.

Вміст MMP-9 статистично значуще збільшився тільки через 48 годин після травми - у 4,8 рази. Надалі він продовжував прогресивно наростати і був вище від контрольних величин через 5 днів після травми в 7,8 рази. Очевидно, з 2-3 доби після травми починався розпад тканини, який і запускався протеїназною системою. Вміст TIMP-1 також мав тенденцію до підвищення, однак статистично значущим приріст цього показника був відмічений тільки через 72 години й 5 днів після травми (відповідно у 2,5 рази та 3,4 рази; $p < 0,05$ в обох випадках). Отже, різке збільшення вмісту MMP-9 і TIMP-1 вказувало на подальший розвиток запального процесу і, як і динаміка вивчених прозапальних інтерлейкінів, підтверджувало генералізацію запальної реакції при ТХ головного мозку.

У посттравматичному періоді вміст нейрональних білків S100B і NSE прогресивно наростав, що відбивало процеси як первинного травматичного ушкодження, так і вторинної посттравматичної деструкції, що розвивалася згодом. Необхідно враховувати й наростаюче підвищення проникності гемато-енцефалічного бар'єра, що було провідною причиною появи нейрональних білків у крові. Зростання рівня S100B відбувалося не поступально, а стрибкоподібно із двома піками: перший - через 3 години (у 4,6 рази), а другий - через 48



Рис. 1. Стадії, механізми та діагностичні критерії розвитку синдрому ендогенної інтоксикації при травматичній хворобі головного мозку.

годин (в 7,1 рази; $p < 0,05$ у всіх випадках). Очевидно, це було пов'язано із посиленням деструкції нервової тканини за рахунок розвитку вторинної гіпоксії, енергодефіциту й системної токсемії. Рівень **NSE** поступально істотно та статистично значуще підвищувався й перевищував контрольний через 5 днів у 24,7 рази.

Через 1 добу після травми проявлялася аутоімунна реакція: вміст **АТ-КЛ** статистично значуще починав збільшуватися з 24 годин після травми - у 2,8 рази від контролю, а через 5 днів перевищував контроль вже у 24,3 рази, що указувало на формування патологічної аутоімунної реакції. Вироблення антитіл у першу добу після травми можна було розцінювати як захисну реакцію, спрямовану на елімінацію із крові нейрональних антигенів. Значне їхнє нагромадження в крові в більш пізній період указувало на гіперергічну реакцію, що може спричинити ушкодження тромбоцитів і ендотелію судин. Подібну, але виражену в меншому ступені, реакцію проявляла динаміка вмісту в крові **АФЛ-IgM** і **АФЛ-**

IgG, які через 5 днів перевищували контроль, відповідно, у 21,0 рази і у 5,8 разів ($p < 0,05$).

Уже через 1 добу після травми відзначене статистично значуще підвищення активності **КК-МВ** у 1,7 рази ($p < 0,05$), яка продовжувала наростати й перевищувала контрольний рівень в 6,6 рази через 5 днів після травми ($p < 0,05$ у всіх випадках). Це вказувало на розвиток ушкодження міокарда, що починалося через добу після травми й надалі прогресувало. Останнє підтвердила динаміка вмісту специфічного кардіомаркера тропоніну I, який істотно й прогресивно наростав, причому лавиноподібне (в 34-41 разів) збільшення його вмісту припадало саме на терміни 72 години - 5 днів після травми, що дозволило визначити ці терміни як ключові для формування ушкодження міокарда.

Проведений аналіз дозволив виділити механізми й основні показники, що відбивали розвиток патологічних процесів при **СЕІ** (рис. 1).

По-перше, це гіперметаболізм, що розвивався на фоні наростання порушення метаболізму (перевага реакцій катаболізму) і гіперглікемії. Його підґрунтям була гіперергічна реакція нейро-ендокринних систем, особливо гіпофізарно-кортикоадреналової. Добре відображав цю реакцію **ПМ**, що різко змінювався через 72 години й п'ять днів після травми. У розвитку гіперглікемії суттєва роль належала розвитку "діабетичної пентади", і, особливо, - інсулінорезистентності.

По-друге, у динаміці **ТХ** постійно наростав вміст у крові нейрональних білків **NSE** і **S100B**, що прямо відбивало постійне посилення процесів нейродеструкції. Останнє було зумовлено: порушенням метаболізму (підвищення в крові рівня лактату); системною активацією процесів **ПОЛ** й виснаженням **АОС**; розвитком запальних процесів і деструкцією клітинних мембран (гіперферментемія, різке наростання прозапальних інтерлейкінів, **СРБ** і **ЦІК**), а в пізній термін - приєднанням аутоімунних процесів (вироблення **АТ-КЛ** і **АФЛ**). Останнє сприяло вторинному прогресуванню запальної реакції, про що свідчило наростання вмісту в крові **ММР-9**.

По-третє, прогресивно наростав вміст у крові **МСМ**, що відображало розвиток процесу ендогенної інтоксикації й було одним з основних маркерів розвитку **СЕІ** при **ТХ** головного мозку. Маркерними показниками тяжкості перебігу **СЕІ** при **ТХ** головного мозку можна було вважати: прогресування наростання абсолютного значення **ПМ**; позитивну динаміку вмісту в крові рівня нейрональних білків - **NSE** і **S100B**; на другу добу посттравматичного періоду - наростання вмісту в крові гормонів - **КС, ВП** і **АКТГ**; наростання вмісту в крові **СРБ** і **IL-1**; нагромадження в крові **МСМ** поряд з перевагою нуклеотидної фракції й посиленням ароматичності пептидів.

Висновки та перспективи подальших розробок

Аналіз патогенетичних механізмів, котрі було пере-

лічені, дозволив виділити 4 стадії розвитку CEI при ТХ головного мозку: реактивно-метаболичну, запально-токсичну, стадію системної ендогенної інтоксикації (остаточний розвиток CEI) і стадію розвитку ПОН.

На підставі отриманих даних можна констатувати, що ключовими заходами при інтенсивній терапії постраждалих із розвитком синдрому ендогенної інтоксикації в

першу стадію є попередження гіперметаболізму, а надалі - інтенсивна детоксикація, попередження розвитку гострих запальних і аутоімунних процесів і, зокрема, - інтенсифікації ліпідної пероксидації (застосування антиоксидантів).

Представлений алгоритм потребує подальшого клінічного випробування.

Список літератури

- Ельський В.Н. Патолофізіологія, діагностика і інтенсивна терапія тяжкої черепно-мозгової травми / В.Н.Ельський, А.М.Кардаш, Г.А.Горюдник; под ред. В.И.Черний.- Донецьк: Новий мир, 2004.- 200с.
- Клиническая эпидемиология черепно-мозговой травмы / [Педаченко Е.Г., Семисалов С.Я., Ельський В.Н., Кардаш А.М.].- Донецьк: Апецс, 2002.- 156с.
- Суворов В.В. Клинико-патогенетическое обоснование методики оценки тяжести состояния у пострадавших с тяжелой травмой в динамике травматической болезни: автореф. дис. ... к. мед. н.: спец. 14.00.27 "Хирургия" / В.В.Суворов.- Санкт-Петербург, 2005.- 25с.
- Черний В.И. Черепно-мозговая травма, церебропротекция: нейромидин в аспекте доказательной медицины / В.И.Черний, Т.В.Островая, И.А.Андронova // Медицина неотложных состояний.- 2008.- №2 (15).- С.99-105.
- Mortality in severe traumatic brain injury - Authors' reply / J.A.Pineda, J.R.Leonard, I.G.Mazotas [et al.] // Lancet Neurol.- 2013.- Vol.12, №5.- P.427-428.

Зяблицев С. В., Ельський В. Н., Стрельченко Ю. И., Пищулина С. В. МЕХАНИЗМИ І СТАДІЙНОСТЬ НАРУШЕНЬ, ОБУМОВЛЮЮЩИХ РОЗВИТКЕ СИНДРОМА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Резюме. Аналіз динаміки изученных показателей позволил выделить 4 стадии развития синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) при травматической болезни (ТБ) головного мозга: реактивно-метаболическую, воспалительно-токсическую, стадию системной эндогенной интоксикации (окончательное развитие СЭИ) и стадию развития полиорганной недостаточности (ПОН). В основе развития реактивно-метаболической стадии лежали гиперэргическая реакция нейроэндокринных систем с резким приростом содержания в крови адренокортикотропного гормона, кортикостерона, вазопрессина; гиперметаболизм и развитие "диабетической пентады" (гипергликемии, гиперинсулинизма, инсулинорезистентности, снижение функции бета-клеток и чувствительности тканей к инсулину). Воспалительно-токсическая стадия определялась выраженной гиперферментемией, которая указывала на повреждение клеточных и лизосомальных мембран; эндогенной интоксикацией (накопление в крови молекул средней массы (МСМ) и продуктов перекисного окисления липидов); генерализованными воспалительными реакциями (увеличение содержания в крови циркулирующих иммунных комплексов, С-реактивного белка, церулоплазмينا и интерлейкина-1-бета). Стадия системной эндогенной интоксикации характеризовалась резким накоплением в крови лактата, что указывало на присоединение системной гипоксии; резким вторичным приростом МСМ с накоплением низкомолекулярных и ароматических пептидов; истощением антиоксидантных систем; резким приростом провоспалительных цитокинов, особенно интерлейкина-1-бета и интерлейкина-6; активацией матричной металлопротеиназы; резким приростом нейрональных белков (S100B и NSE), что указывало на дальнейшую генерализацию воспаления и прогрессирование повреждения головного мозга. Развитие стадии ПОН определялось накоплением в крови мочевины и креатинина, резким снижением показателя метаболизма, что свидетельствовало о глубоком угнетении метаболизма и нарушении функции печени и почек; дальнейшим накоплением МСМ; эритроцитарным гемолизом; резким приростом NSE; появлением в крови больших количеств антител к фосфолипидам, особенно - к кардиолипину, что отражало присоединение аутоиммунных процессов; повреждением сердца, о чем свидетельствовало повышение активности лактат- и аспартатдегидрогеназы, кретиникиназы-МВ и содержания тропонина I.

Ключевые слова: травматическая болезнь, головной мозг, синдром эндогенной интоксикации.

Zyablitsev S. V., Yelski V. N., Strelchenko I. I., Pishulina S. V.

MECHANISMS AND STAGING OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME DEVELOPMENT

Summary. The analysis of studied indexes in dynamics made possible to distinguish four stages of endogenous intoxication syndrome (EIS) development at traumatic illness (TI) of brain: reactively-metabolic, inflammatory-toxic, stage of system endogenous intoxication (final development of EIS) and stage of multisystem insufficiency (MSI) development. The reactively-metabolic stage development underlie hyperergic reaction of the neuroendocrine systems with the intense increase in blood of adrenocorticotrophic hormone, corticosterone, vasopressin; hypermetabolism and development of "diabetic pentalogy" (hyperglycemia, hyperinsulinism, insulin resistance, decline of beta-cells function and tissues sensitiveness to insulin). The inflammatory-toxic stage was determined by intense hyperenzymemia, which specified on the damage of cellular and lysosomal membranes; by endogenous intoxication (accumulation in blood middle mass molecules (MMM) and products of lipid peroxidation); by generalized inflammatory reactions (increase of circulatory immune complexes in blood, C-reactive protein, ceruloplasmin and interleukine-1-beta). The stage of system endogenous intoxication was characterized by intense accumulation lactate in blood, that specified on joining of system hypoxia; by the intense secondary MMM increase with the accumulation of low-molecular and aromatic peptids; by exhaustion of the antioxidant systems; by the intense increase of proinflammatory cytokines, especially interleukine-1-beta and interleukin-6; matrix metalloproteinase activating; by the intense increase of neuronal proteins (S100B and NSE), that specified on further generalization of inflammation and progress of brain damage. Development of the MSI stage was determined an urea accumulation in blood and kreatinine, fall-off of metabolism index, that testified to the deep decreasing of metabolism and parafunction liver and kidneys; by the further MMM accumulation; red blood cells hemolyses; by the intense NSE increase; by antibodies to the phosphotides in blood, especially - to cardiolipin, that reflected addition of autoimmune processes; by the damage of heart, what the increase of activity of

lactate- and aspartate dehydrogenase testified to, creatininekinase-MB and troponin I.

Key words: *traumatic disease, brain, endogenous intoxication syndrome.*

Стаття надійшла до редакції 21 травня 2014 р.

Ельський Віктор Николаевич - член-кор. Національної Академії медичних наук України, д. мед. н., професор кафедри патофізіології Донецького національного медичного університету; victor.jelski@dsmu.edu.ua

Зяблицев Сергій Володимирович - д. мед. н., професор кафедри патологічної фізіології ДонНМУ ім. М. Горького, завідувач відділом молекулярно-генетичних досліджень ЦНДЛ, доктор медичних наук; +38 062 295-03-26

Стрельченко Юрій Ігорович - к. мед. н., асистент кафедри патофізіології Донецького національного медичного університету; +38 062 295-03-26

Пищуліна Світлана Володимирівна - к. мед. н, доцент кафедри патофізіології Донецького національного медичного університету; +38 062 295-03-26

© Хара М.Р., Головач Н.А, Орел Ю.М.

УДК: 616.127-092-076-02:[547.497.1/495.9-06:616.379-008.64]-092.9

Хара М.Р.¹, Головач Н.А.², Орел Ю.М.²

¹Тернопільський національний педагогічний університет імені В.Гнатюка (вул. М.Кривоноса, 2, м.Тернопіль, 46027, Україна), ²Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського (майдан Волі, 1, м.Тернопіль, 46001, Україна)

МОРФОМЕТРИЧНІ КРИТЕРІЇ ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ В УМОВАХ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА ТЛІ РІЗНОЇ АКТИВНОСТІ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТА

Резюме. У досліджах на статевозрілих щурах вивчено особливості впливу L-аргініну та аміногуанідину на ступінь структурного пошкодження міокарда щурів різної статі в умовах стрептозотоцинового цукрового діабету. Цукровий діабет моделювали одноразовим введенням стрептозотоцину (50 мг/кг, інтраперитонеально, 1, 2, 3 група). Тваринам 2 групи щодня вводили L-аргінін (25 мг/кг, інтраперитонеально), тваринам 3 - аміногуанідин, щодня інтраперитонеально, перший місяць - 10 мг/кг, другий і третій місяць - 5 мг/кг. У мікроскопічних зрізах міокарда шлуночків визначали відсоток пошкоджених кардіоміоцитів, які при забарвленні за Гейденгайном фарбувалися в чорний колір. Встановили, що розвиток стрептозотоцинового цукрового діабету в щурів супроводжувався збільшенням кількості некротизованих кардіоміоцитів, інтенсивність таких змін була суттєвішою в самців. Тривале застосування L-аргініну зменшувало ступінь структурних порушень у міокарді при цукровому діабеті однаковою мірою в самців і самиць, а аміногуанідину - збільшувало ознаки структурного пошкодження, що суттєвіше виявлялося в самиць, незважаючи на відстрочення такого ефекту. За усіх модельних умов (відсутність корекції, застосування L-аргініну чи аміногуанідину) ступінь пошкодження міокарда самиць при розвитку цукрового діабету був меншим, ніж у самців.

Ключові слова: цукровий діабет, міокард, структура, L-аргінін, аміногуанідин, стать.

Вступ

Згідно даних ВООЗ перше місце серед ендокринопатій за показниками захворюваності, інвалідизації та смертності займає цукровий діабет (ЦД) [Тронько, Чернобров, 2005; Ташук, 2006; Литвинова, Тонковид, 2008]. До найважливіх та найпоширеніших його ускладнень належать нейропатія та кардіоміопатія [Гвоздик, 2005; Ташук, 2006; Власенко, 2011], у патогенезі розвитку яких значна роль відводиться порушенню метаболізму оксиду азота (NO) - загальноновизнаного регулятора життєво важливих функцій організму на різних рівнях [Хара, Дорохіна, 2010; Cohen, 2005]. На сьогоднішній день є загальна думка про те, що при ЦД виникає стан генералізованого дефіциту NO [Cohen, 2005]. На тлі загально визнаних уявлень про патогенез діабетичної кардіоміопатії все активніша увага приділяється тим чинникам, які сприяють чи сповільнюють її прогресування. Серед таких чинників - статеві гормони. Сам факт переважання в когорті хворих на серцево-судинну патологію чоловіків та погіршен-

ня перебігу ішемічної хвороби серця в жінок при розвитку менопаузи є непрямим доказом активної участі статевих гормонів у формуванні комплексу компенсаторно-приспосувальних реакцій в умовах пошкодження міокарда, що визначає їх наслідки [Хара та ін., 2008; Хара, Дорохіна, 2009]. Дослідження епідеміології цукрового діабету також дозволили виявити присутність гендерної складової [Ташук, 2006; Литвинова, Тонковид, 2008; Farkas et al., 2000]. Інші дослідження доводять роль чоловічих та жіночих статевих гормонів у здатності системи оксиду азоту визначати стан міокарда в патологічних умовах [Хара, Дорохіна, 2009]. Разом із тим, комплексних робіт, які б доводили прямий взаємозв'язок між статтю та активністю системи оксиду азоту в патогенезі діабетичної кардіоміопатії немає.

Мета роботи: встановити вплив модуляторів оксиду азоту на ступінь структурних змін міокарду щурів при розвитку діабетичної кардіоміопатії залежно від статі.