

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гончарук О.О., Косинський Г.Б.

### ВПЛИВ НЕСПРИЯТЛИВИХ УМОВ НА РЕІННЕРВАЦІЮ ТРАВМОВАНИХ М'ЯЗІВ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Інститут екології та медицини, м.Київ

**ВПЛИВ НЕСПРИЯТЛИВИХ УМОВ НА РЕІННЕРВАЦІЮ ТРАВМОВАНИХ М'ЯЗІВ НИЖНІХ КІНЦІВОК** – В експерименті показано, що реіннервація ушкоджених м'язів нижніх кінцівок залежить від умов, в яких вона відбувається. При цьому венозна гіпертензія не перешкоджає відновленню іннервації, тоді як хронічна артеріальна ішемія вимагає свого обов'язкового усунення для сприятливого перебігу цього процесу.

**ВЛИЯНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ УСЛОВИЙ НА РЕИННЕРВАЦИЮ ТРАВМИРОВАННЫХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ** – В эксперименте показано, что реиннервация поврежденных мышц нижних конечностей зависит от условий, в которых она происходит. При этом венозная гипертензия не препятствует реиннервации, в то время как хроническая артериальная ишемия требует своего обязательного устранения для благоприятного течения этого процесса.

**INFLUENCE OF UNFAVOURABLE CONDITIONS ON REINNERVATION OF INJURED MUSCLES OF LOWER EXTREMITIES** – The experiment shows that reinnervation of injured muscles of lower extremities depends on the conditions under which it occurs. The vein hypertension does not prevent the reinnervation, renewal while chronic arterial ischemia requires to be eliminated for favourable course of this process.

**Ключові слова:** реіннервація, периферійна нервова система, скелетний м'яз.

**Ключевые слова:** реиннервация, периферическая нервная система, скелетная мышца.

**Key words:** reinnervation, peripheral nervous system, skeletal muscle.

Необхідність розробки нових підходів до реіннервації м'язів є очевидною в зв'язку з ростом травматичних ушкоджень, що обумовлено зростанням аварійності на транспорті, зон соціальних конфліктів і природних стихій та наявністю у багатьох травмованих захворювань, які ускладнюють реабілітаційні процеси. Після травмування кінцівок досить часто виникають умови регіонарної ішемізації тканин, що, безумовно, впливає на відновлення нормального стану травмованого м'яза [1, 2, 3] та його трофіку [4]. Метою дослідження було морфологічне обґрунтування залежності процесів реіннервації скелетного м'яза від гемодинамічних умов.

Дослідження проведено на 45 білих щурах-самцях в трьох експериментальних групах. Першу контрольну групу склали 15 тварин, яким проводилася мікрохірургічна нейрографія попередньо перетнутого сідничного нерва в звичних для регенерації умовах. У другій експериментальній групі (15 тварин) ті ж процеси вивчали за умов впливу хронічної артеріальної ішемії, а в третій (15 тварин) – хронічної венозної гіпертензії. При цьому для відтворення артеріальної ішемії виділяли та перев'язували загальну та глибоку стегнові артерії, а для відтворення хронічної венозної гіпертензії загальну і глибоку стегнові та велику підширну вени задньої лапи експериментальної тварини.

Експериментальні моделі дозволяли створити необхідний рівень судинних порушень в тканинах кінцівки.

Дослідних тварин через 14, 30, 60 діб після операції усилювали надлишковою дозою тіопенталу натрію. Вивчення стану реіннервованих м'язів і тканин, що їх оточують, а саме проксимальна та дистальна культі оперованого нерва, регенераційна неврома, гемомікроциркуляторне русло нерва після відповідної фіксації проводилося за допомогою комплексу гістологічних (фарбування азур-II-еозином, пікрофуксином за Ван Гізон, ГФВК за Маллорі, фуксином за Новеллі) та нейрогістологічних (імпрегнація нервових елементів нітратом срібла за Більшовським-Грос та Рассказо-

вою) методів. Для вивчення гемомікроциркуляторного русла досліджуваної ділянки нерва перфузували артеріальне русло задньої лапи тварини через черевну аорту та здувину артерію відповідної лапи 30 % суспензією туші у 5 % розчині желатину.

Через 14 діб після оперативного втручання в контрольній групі значна частина нервових волокон знаходиться у стані розпаду. Про активну дегенерацію свідчить, зокрема, значна кількість овоїдів.

В сполучній тканині, яка оточує зону шва, розміщуються ділянки неупорядкованого фібрину з наявністю макрофагів та нейтрофільних лейкоцитів.

Одночасно відбувається регенерація нервових волокон.

Молоді аксони направлено орієнтовані і досягають периферійного відрізка нерва. Регенерація практично не супроводжується втратою тих нервових волокон, які не досягають дистального кінця нерва, а проникають за межі регенераційної невроми в оточуючу сполучну тканину. В новоутвореній сполучній тканині утворюються недиференційовані елементи гемомікроциркуляторного русла. Це тільки капіляри з широким діаметром. Значна кількість новоутворених нервових волокон компонується і супроводжується кровоносними судинами з утворенням нейросудинних комплексів. На 30 добу регенераційна неврома значно відрізняється від тієї, яка спостерігалася раніше. Розміщення більшості нервових волокон більш упорядковане і їх пучки проникають у дистальну культу нерва. Процес реіннервації набуває нових ознак, які свідчать про інтенсифікацію компенсаторних реакцій іннерваційного апарату м'яза. Це, перш за все, збереження частиною терміналей нервових волокон значного розміру, зростання площі підшових рухових бляшок та окремі прояви термінального спрутингу з виникненням додаткових ультратермінальних гілочок. І через 90 діб спостерігається картина, що відповідає проявам звичайної регенерації. Слід відзначити, що використання мікрохірургії забезпечує більш високий якісний рівень цих процесів.

У другій групі вплив хронічної ішемії викликає негативні впливи на процеси реіннервації вже на самих її початках. В ділянках шовного з'єднання кінців перетнутого стовбура на початкових стадіях спостерігається картина завмирання у формуванні регенераційної невроми. В сполучній тканині, яка оточує зону шва, спостерігаються лише окремі ділянки неупорядкованого фібрину з включеннями поодиноких макрофагів та нейтрофілів. Тканинної реакції на шовний матеріал практично немає, як і ознак будь-якої фагоцитарної активності. Кількість фібробластів та колагенових волокон навколо невроми мінімальна. Звичні для цього етапу регенерації елементи гемомікроциркуляторного русла відсутні. Є тільки поодинокі тонкі звивисті капіляри. Кількість регенеруючих волокон в ділянці нейрографії незначна, що пов'язано з загальною затримкою біологічних процесів. Про це свідчить також відсутність нейросудинних комплексів, які є типовою характерною рисою для звичайної регенерації нерва. На 30 та 90 добу картина регенерації також у стадії завмирання, нових ознак активізації її процесів не відмічається. На макропрепаратах у ці строки м'язи атрофічні, бліді, судинне русло кінцівки пухле. Вищенаведене свідчить про практичну відсутність умов для

регенеративної нерва при ішемічних пошкодженнях тканин кінцівки.

Картина регенерації периферійного нерва при хронічній венозній гіпертензії була близька до нормальної регенерації. Через 14 діб після операції в ділянках шовного з'єднання кінців перетнутого стовбура спостерігається близька до типової картина початкових етапів формування регенеративної нерви. В сполучній тканині, яка оточує зону шва, видно патологічно розширені капіляри з ділянками мікротромбозу. Подекуди окремі еритроцити виходять за межі судин, є також зони неупорядкованого фібрину з включеннями макрофагів та нейтрофілів. Частина молодих аксонів має направлену орієнтацію і досягає периферійного відривка нерва. На всіх етапах регенерації спостерігається направлена регенерація аксонів до дистального відділу. На 90 добу вони складають 3/4 від загальної їх кількості у проксимальній культі. В новоутвореній сполучній тканині спостерігаються підвищена кількість елементів гемомікроциркуляторного русла з проявами компенсаторного розширення, але без їх диференціації.

Про достатній рівень іннервації м'яза свідчать збереження частиною терміналей нервових волокон значного розміру, зростання площі підшовних рухових пляшок та окре-

мі прояви термінального спрутингу з виникненням додаткових ультратермінальних гілочок. Все це відповідає проявам нормальної регенерації і свідчить про те, що в умовах венозної гіпертензії вона можлива, але поступається тій, яка спостерігається у тварин першої групи.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що венозна гіпертензія не є критичною умовою для регенерації. Разом з тим, за умов хронічної ішемії неможливо створити необхідні умови для регенерації і в клінічній практиці вона вимагає обов'язкового усунення.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Берснев В.П., Яковенко И.В., Семенютин В.Б., Кокин Г.С. Хирургическое лечение поврежденных нервов с учетом их кровотока и данных интраоперационной диагностики// Метод. рекомендации. – Л.: –1991. – 12 с.
2. Левицкий В.А., Юрах Е.М. Микроциркуляторное русло периферических нервов и его потенциальные резервы// Научно-технический прогресс, охрана окружающей среды, фундаментальные проблемы медицины и биологии. Тез. докл. – Полтава. – 1988. – с. 204-205.
3. Флебология. Под редакцией В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – 66с.
4. Isac M., Isac R., Garilescu I. et al. Reactivity of fast and slow skeletal muscle after denervation: comparison with muscular dystrophies// J. Muscle Res. Cell. Motil. – 1992. – V.13, № 2. P. 236-237.

Посохова К.А., Лебедева Т.А.

### БЛОКАТОРИ NO-СИНТЕАЗИ ЗМЕНШУЮТЬ ПОЗИТИВНИЙ ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ ПРИ ГОСТРОМУ АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ МІОКАРДА

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

БЛОКАТОРИ NO-СИНТЕАЗИ ЗМЕНШУЮТЬ ПОЗИТИВНИЙ ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ ПРИ ГОСТРОМУ АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ МІОКАРДА – Лікувально-профілактична активність глутаргіну при адреналіновій міокардіодистрофії, ймовірно, зв'язана з його здатністю стимулювати синтез оксиду азоту, оскільки введення тваринам глутаргіну в поєднанні з блокаторами NO-синтеази (неселективної дії – N-нітро-L-аргініном чи селективної дії – аміногуанідіном) супроводжується зменшенням його позитивного впливу на показники перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи, активність мітохондріального ферменту цитохромоксидази та вміст сечовини у сироватці крові.

БЛОКАТОРЫ NO-СИНТЕАЗЫ УМЕНЬШАЮТ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ГЛУТАРГИНА ПРИ ОСТРОМ АДРЕНАЛИНОВОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА – Лечебно-профилактическая активность глутаргина при адреналиновой миокардиодистрофии, вероятно, связана с его способностью стимулировать синтез оксида азота, поскольку введение животным глутаргина в комбинации с блокаторами NO-синтеаза (неизбирательного действия – N-нитро-L-аргинином или избирательного действия – амингуанидином) сопровождается уменьшением его положительного влияния на показатели процессов липидной пероксидации, антиоксидантной системы, цитохромоксидазы митохондрий и количество мочевины в крови.

NO-SYNTHASE INHIBITORS DECREASE POSITIVE INFLUENCE OF GLUTARGINE AT ACUTE ADRENALINE INJURY OF MYOCARDIUM – The prophylactic-cure activity of glutargine at adrenaline myocardiodystrophy is, probably, related to its ability to stimulate nitric oxide synthesis. Such a conclusion has been supported by the results of combined injections of NO-synthase inhibitors (nonselective – N-nitro-L-arginine or iNOS selective inhibitor – aminoguanidine) with glutargine before the myocardial injury. As a result the decrease of the glutargine positive influence on lipid peroxidation processes, the activity and content of the antioxidant system components, the activity of the mitochondrial cytochrome oxidase enzyme and the level of blood serum urea has been revealed.

**Ключові слова:** оксид азоту, глутаргін, N-нітро-L-аргінін, аміногуанідин, адреналін, міокардіодистрофія, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система, ферменти мітохондрій.

**Ключевые слова:** оксид азота, глутаргин, N-нитро-L-аргинин, амингуанидин, адреналин, миокардиодистрофия, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, ферменты митохондрий.

**Key words:** nitric oxide, glutargine, N-nitro-L-arginine, aminoguanidine, adrenaline, myocardiodystrophy, lipids peroxidation, antioxidant system, mitochondrial enzymes.

**ВСТУП** Експериментальними та клінічними дослідженнями доведено, що L-аргініну-L-глутамат, або глутаргін (ВАТ „Здоров'я”, Харків), має антиоксидантні, мембраностабілізуючі, антиагрегантні, антигіпоксичні та детоксикаційні властивості [2, 19, 20, 5]. Відомо, що наявний у його складі L-аргінін є прекурсором синтезу оксиду азоту (NO) – біологічного медіатора, який залучений до регуляції метаболічних процесів у різних системах організму, зокрема у серцево-судинній [18, 11, 14, 7, 25, 23]. Відомо, що попередник синтезу NO L-аргінін та комплексний аргініновмісний препарат глутаргін проявляють лікувально-профілактичний ефект при гострій гіпоксії міокарда [15, 16], а неселективний блокатор NO-синтеази N-нітро-L-аргінін та селективний блокатор її індукційної ізоформи аміногуанідин погіршують перебіг цієї патології [15]. Можна припустити, що протекторні властивості глутаргіну при гострій адреналіновій міокардіодистрофії реалізуються і через активацію утворення NO. Для перевірки цієї тези нами здійснене вивчення ефективності поєданого використання глутаргіну з блокаторами синтезу NO при адреналіновій міокардіодистрофії.

Мета роботи – встановлення впливу глутаргіну (L-аргініну-L-глутамату) при його поєданому застосуванні з блокаторами NO-синтеази N-нітро-L-аргініном та аміногуанідіном на перебіг гострого адреналінового ушкодження міокарда та з'ясування ролі оксиду азоту в реалізації кардіоцитопротекторної дії глутаргіну.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ** Дослідження проведено на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 170 – 200 г, яких утримували на звичайному харчовому, температурному та світловому режимах віварію. Тваринам першої серії перед моделюванням гострої адреналіновій міокардіодистрофії