



УДК 616.18.6:611-018.74:616.126-005.4

В. В. Гаргін¹, В. Ю. Гальчінська², О. В. Сомова³

ВПЛИВ ТРИВАЛОЇ ДІЇ НЕСПРИЯТЛИВИХ ФАКТОРІВ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ І МЕТАБОЛІЧНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

¹Харківський державний медичний університет, ²Інститут терапії АМН України,

³Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України, Харків

Патологічні зміни у серцево-судинній системі можуть бути результатом дії як ендогенних, так і екзогенних факторів. Останнім часом все більше уваги приділяється пінеальній залозі та її основному гормону мелатоніну [1; 2]. З огляду на те, що цей орган бере безпосередню участь у регуляції гормональної активності інших ендокринних залоз, а мелатонін проявляє гіпохолестеринемічні, гіпобеталіпопротеїдемічні й антиоксидантні ефекти [3–5], можна припустити, що пригнічення функції пінеальної залози призведе до атерогенних наслідків, можливо через активацію процесів вільнорадикального окислення, зокрема перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

Як відомо, біосинтез мелатоніну відбувається переважно вночі (за відсутності світла), а цілодобове освітлення перешкоджає формуванню нічного піка гормону, внаслідок чого формується «функціональний гіпопінелізм» [1].

Метою нашого дослідження було вивчити вплив пригнічення функції пінеальної залози на морфофункціональний стан серця, аорти і показники ПОЛ, що може розкрити деякі ланки патогенезу серцевої недостатності.

Матеріали та методи дослідження

На експериментальних тваринах (10 статевозрілих самців кролів породи шиншила, група О) моделювали стан функціонального гіпопінелізму (утримували їх в умовах тривалого цілодобового освітлення: вдень — звичайне сонячне світло, вночі — електричне освітлення). Крім цього, у раціон ще однієї групи, що складалась з 10 тварин, додавали кристалічний холестерин дозою 200 мг/кг маси тіла (група ОХ). Контрольною групою послужили 10 тварин, що утримувалися на стандартному раціоні віварію в умовах природної зміни дня і ночі. Через 5 міс тварин виводили з експерименту. Застосовували гістологічні та гістохімічні (забарвлення гематоксиліном й еозином, за ван Гізон, Більшовським — Гросс, Нісслем, PAS-реакція) методи дослідження. Вивчення мікропрепаратів проводилося на мікроскопі Olympus BX-41 з подальшою морфометрією за допомогою програми Olympus DP-Soft (Version 3.1).

У гомогенатах серця визначали рівень відновленого глутатіону, а в гомогенатах аорти і серця — вміст первинних і вторинних ПОЛ (дієнові кон'ю-

гати, кетодієни, сполучені триєни та речовини, що реагують з тіобарбітуровою кислотою — ТБК). Усі цифрові дані, отримані нами, були піддані статистичній обробці.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що в кролів обох досліджуваних груп спостерігається спазм гладкої мускулатури судинної стінки, розщеплення еластичних мембран середньої оболонки аорти з помірно вираженими процесами проліферації, гіперплазії та гіпертрофії лейоцитів середньої оболонки. У групі О відзначається посилення її колагеново-еластичного каркаса і формування в ділянках підвищеної гемодинамічної травматизації неліпідогенних стовщень інтими, які складаються переважно з модифікованих гладком'язових клітин, що свідчить про активне ремоделювання судинної стінки. У групі ОХ стовщення стінки судини більш виражене за рахунок нагромадження ліпідів.

У м'язових волокнах визначаються ділянки з контрактурними змінами міофіламентів II–III ступеня. У тварин обох досліджуваних груп у міокарді виявляються діапедезні екст-



равазати, інтерстиціальний набряк, осередкові лімфоцитарно-гістіоцитарні скупчення та дифузійне розростання сполучної тканини. В групах О і ОХ — кардіоміоцити з підвищенням у цитоплазмі базофільної речовини й позитивною амілазорезистентною PAS-реакцією. У групі ОХ відзначається поява жирової тканини не тільки в субепікардіальному шарі, але й між кардіоміоцитами. При гістохімічному дослідженні відзначається зменшення щільності нервових сплетень, їхні дистрофічні зміни, підвищення питомої кількості атрофічних нейронів до $(25,3 \pm 7,1) \%$ у групі О і до $(28,4 \pm 7,1) \%$ у групі ОХ при $(4,2 \pm 2,9) \%$ у контролі ($P < 0,05$).

Вивчення показників ПОЛ у кролів, які тривалий час перебували в умовах цілодобового освітлення, показало, що рівень дієнових кон'югатів підвищувався в гомогенатах серця й аорти в 1,6 і 1,7 разу відповідно, а кетодієнів і трієнів — утричі в аорті і вірогідно не змінювався в серці (таблиця). Вміст вторинних продуктів ПОЛ — речовин, що реагують з ТБК, — також вірогідно збільшувався, хоча і меншою мірою: на 60 % у серці і на 62 % в аорті. Нагромадження продуктів ліпідної пероксидації супроводжувалося помітним, на 31 %, зниженням у

гомогенатах серця концентрації одного з ключових внутрішньоклітинних антиоксидантів — відновленого глутатіону. У групі ОХ спостерігалися ще більш виразні зрушення про- і антиоксидантного балансу. Так, вміст вторинних продуктів ПОЛ у гомогенатах серця й аорти був максимальним у даній групі і становив відповідно 239 і 192 % від контролю (див. таблицю). Ще більше був знижений і рівень відновленого глутатіону (на 42 % порівняно з контролем). Очевидно, гіперхолестеринемія, з одного боку, і дефіцит мелатоніну, який має антиоксидантні властивості й синтез якого пригнічується світлом [1], з другого, можуть сприяти вираженій активації вільнорадикального окиснення.

Ці дані узгоджуються з повідомленнями про здатність мелатоніну зменшувати спричинену дією вільних радикалів фрагментацію ДНК в ендотеліоцитах і в такий спосіб запобігати їх загибелі [6], а також пригнічувати процеси пероксидації ліпопротеїдів низької щільності й внутрішньоклітинне утворення речовин, які реагують з ТБК, в інкубаційному середовищі, що містить ендотеліальні клітини аорти [7]. З другого боку, відомо, що оксид азоту (NO) захищає клітини ендотелію від оксидативного

стресу шляхом потенціювання синтезу глутатіону [8], а мелатонін також індукує в ендотеліоцитах активність γ -глутамінцистеїнази, яка каталізує процес біосинтезу глутатіону [5]. З огляду на те, що окислені ліпопротеїди низької щільності потенціюють судинне напруження шляхом пригнічення синтезу NO в ендотеліальних клітинах, а мелатонін значно зменшує вазоспастичний ефект цих агентів за допомогою поглинання гідроксильних радикалів [4, 9], можна пояснити більшу виразність порушення про- й антиоксидантного балансу, що спостерігається в групі сумісного впливу цілодобового освітлення і холестеринової дієти.

Можна стверджувати, що в досліджуваних групах спостерігалися активація ПОЛ й ослаблення системи антиоксидантного захисту в органах серцево-судинної системи. Більш значущі зміни відбулися при спільній дії тривалого цілодобового освітлення і холестеринового навантаження. Ці дані узгоджуються і з показниками морфофункціонального стану органів серцево-судинної системи (ремоделювання судинної стінки, дистрофічні та склеротичні зміни серцевого м'яза, інволютивні зміни вегетативної нервової системи серця), що в цілому можна

Таблиця

Вплив цілодобового освітлення та навантаження холестерином на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у гомогенатах аорти та серця кролів і рівень відновленого глутатіону в гомогенатах серця кролів, $x \pm S_x$, $n=10$

Серія експерименту і орган	Вміст вторинних продуктів ПОЛ, ум. од. / г білка		Вміст первинних продуктів ПОЛ (речовини, що реагують з ТБК), мкмоль / г білка	Рівень відновленого глутатіону, мкмоль / г білка
	Дієнові кон'югати	Кетодієни та сполучені трієни		
Контроль				
Аорта	$0,28 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,01$	$1,74 \pm 0,31$	—
Серце	$0,18 \pm 0,03$	$0,07 \pm 0,01$	$2,77 \pm 0,29$	$56,60 \pm 4,80$
Група О				
Аорта	$0,48 \pm 0,07^*$	$0,21 \pm 0,03^{**}$	$2,58 \pm 0,23^*$	—
Серце	$0,28 \pm 0,02^*$	$0,09 \pm 0,01$	$4,86 \pm 0,90^*$	$44,52 \pm 2,30^*$
Група ОХ				
Аорта	$0,54 \pm 0,05^{**}$	$0,16 \pm 0,04^*$	$3,34 \pm 0,30^{**}$	—
Серце	$0,42 \pm 0,05^{**}$	$0,13 \pm 0,02^*$	$6,64 \pm 1,05^{**}$	$33,12 \pm 2,41^{**}$

Примітка. * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,001$ порівняно з контролем.



розглядати як прояв стресорної перебудови серцево-судинної системи.

Висновки

1. Ритмічна добова активність пінеальної залози є однією з необхідних умов, що забезпечують фізіологічне функціонування серцево-судинної системи.

2. Пригнічення утворення мелатоніну пінеальною залозою за допомогою використання світла в нічний час призводить до оксидативного стресу і, як наслідок, до прискореного ремоделювання судинної стінки, дистрофічних і склеротичних змін серцевого м'яза, інволютивних змін вегетативної нервової системи серця.

3. На фоні порушення світлового режиму розвивається комплекс біохімічних і морфологічних змін, які можна розглядати як фактори ризику розвитку атеросклерозу.

Перспектива подальших досліджень полягає у визначенні наявності механізму

взаємодії регуляторних систем коронарного гомеостазу, впливу змін у про- і антиоксидантних системах на патологічні процеси у серцево-судинній системі та розробці на основі отриманих результатів профілактично-лікувальних заходів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Pharmacology and physiology of melatonin's in the reduction of oxidative stress in vivo* / R. J. Reiter, D. X. Tan, Qi W. et al. // *Biol. Signals Recept.* — 2000. — Vol. 9 (3-4). — P. 160-171.

2. *Vanecek J. Mechanisms of melatonin action* // *Physiol. Res.* — 1998. — Vol. 40, N 1. — P. 11-24.

3. *Сомова Е. В., Колодуб Ф. А., Бондаренко Л. А. Хронобиологические аспекты антиоксидантного действия мелатонина у старых крыс* // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* — 2001. — Т. 132, № 9. — С. 320-323.

4. *Okatani Y., Wakatsuki A., Watanabe K. Melatonin inhibits vaso-spastic action of oxidized low-density lipoprotein in human umbilical arteries* // *J. Pineal Res.* — 2000. — Vol. 2, N 29. — P. 74-80.

5. *Urata Y., Honma S., Goto S. Melatonin induces gamma-glutamylcysteine synthetase mediated by activator protein-1 in human endothelial cells* // *Free Radic Biol Med.* — 1999. — Vol. 7-8, N 27. — P. 838-847.

6. *Shaikh A. Y., Xu J., Hscu C. Y. Melatonin protects bovine cerebral endothelial cells from hyperoxia-induced DNA damage and death* // *Neurosci Lett.* — 1997. — Vol. 229, N 3. — P. 193-197

7. *Geary G. G., Furman C., Fouquet S. A high concentration of melatonin inhibits in vitro LDL peroxidation but not oxidized LDL toxicity toward cultured endothelial cells* // *J. Cardiovasc Pharmacol.* — 1998. — Vol. 4, N 32. — P. 582-592.

8. *Mollering D., Mc Andrew J., Patel R. P. The induction of GSH synthesis by nanomolar concentrations of NO in endothelial cells: a role for γ -glutamyl-cysteine synthetase and γ -glutamyl transpeptidase* // *FEBS Lett.* — 1999. — Vol. 448, N 2-3. — P. 292-296.

9. *Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and aorta of spontaneously hypertensive rats* / H. Gironard, C. Chulak, M. Lejossec et al. // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19 (8). — P. 1369-1377.

УДК 615.212.7:615.217.22:615.076.9:616.89-008

С. М. Дронов

ПОРІВНЯЛЬНИЙ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ДІЇ ПРОМЕДОЛУ І КЛОНІДИНУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО «ПСИХОТИЧНОГО ЕКВІВАЛЕНТА»

Дніпропетровська державна медична академія

На сучасному етапі науково-технічного прогресу виникає низка серйозних медико-соціальних проблем щодо зростання рівня психоневрологічних порушень, у структурі яких значне місце посідають психічні розлади [1]. Тим часом розвиток психоневротичної патології часто супроводжується проявом алгічних синдромів різної інтенсивності та

тривалості [2; 3]. Головним способом усунення або полегшення болю є застосування знеболювальних засобів [4; 5].

В арсеналі болезаспокійливих засобів провідна роль як найбільш ефективним і специфічно діючим препаратом належить наркотичним анагетикам [6]. Однак досить широке застосування лікарських

засобів цієї групи виявило низку серйозних проблем: розвиток психічної залежності, сприяння розвитку маскованих депресій, часті ускладнення функціонування життєво важливих центрів та ін., що потребує вивчення й використання знеболювальних засобів, які не проявляють зазначених негативних побічних ефектів, зокрема, неспецифічного анагетичного

