## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

Міністерство охорони здоров’я України

Харківський національний медичний університет

**Панкратьєв Микола Олександрович**

УДК 616.831.3:616.127-005.8

**ВПЛИВ ГІПОКСИЧНОГО ТРЕНУВАННЯ
НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНУ АДАПТАЦІЮ
КОРИ ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ
ДО НЕКРОЗУ МІОКАРДА
(експериментальне дослідження)**

14.03.04 – патологічна фізіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків–2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Луганському національному педагогічному університеті
імені Тараса Шевченка МОН України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Виноградов Олександр Анатолійович**, Луганський національний педагогічний університет імені Тараса Шевченка МОН України, завідувач кафедри анатомії, фізіології людини та тварин.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Коляда Тетяна Іванівна,** Державна установа «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечнікова АМН України», завідувач лабораторії клінічної імунології та алергології, м. Харків;

доктор медичних наук, професор **Казімірко Ніла Казімірівна,** Луганський державний медичний універ­ситет МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології.

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті (61022, м. Харків, проспект Леніна, 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету (61022, м. Харків, проспект Леніна, 4).

Автореферат розісланий «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук, доцент О.Ю. Степаненко

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** На сьогоднішній день однією з найбільш актуальних проблем практичної й теоретичної медицини є захворювання серцево-судинної системи. Ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт (ІМ) і некоронарогенний некроз міокарда (НМ) за соціальною значущістю займають одне з перших місць у багатьох країнах світу (Амосова Е.Н., 1998; Органов Р.Г., 1999; Чазов Е.И., 2001; Коваленко В.М., 2002). В Україні щорічно на ІХС занедужує більше 470 тис. осіб. Тільки у 2000 р. зареєст­ровано 6 млн. хворих (Амосова Е.Н., 2004; Лутай М.И., Митченко А.И., 2004). Невтішні й прогнози ВООЗ: до 2020 р. причиною смерті в 40 % випадків буде ІХС.

Основні медико-соціальні проблеми кардіології в Україні зводяться до збільшення захворюваності та кількості випадків захворювань на найбільш соціально значущі хвороби серцево-судинної системи – атеросклероз, гіпертензію, ІХС; високої первинної інвалідизації, причиною якої є захворювання серцево-судинної системи; високої смертності хворих працездатного віку; зменшення тривалості життя населення (Москаленко В.Ф., Коваленко В.М., 2001). Однією з причин підвищення смертності та інвалідизації є постінфарктна енцефалопатія (Пермяков Н.К., Хучуа А.В., Туманский В.А., 1986).

Численні дослідження, присвячені проблемі ІХС, спрямовані на вирішення питань, пов’язаних з реанімаційними заходами, лікуванням і профілактикою ІМ і НМ, а також з постінфарктною реабілітацією хворих (Емерсон Ф.З. и соавт., 1993; Сагач В.Ф., 1998; Bolli R., Marban E., 1999; Varda-Bloom N. et al., 2000; Kita T., 2000; Bauersachs J. et al., 2001; Canty J.M.Jr., Fallavollita J.A., 2001; Коваленко В.Н. и соавт., 2002; Колчин Ю.Н. и соавт., 2003, 2005; Виноградов А.А., 2005).

Численні літературні джерела вказують на можливість підвищення резистентності організму до впливу патологічних процесів унаслідок розвитку неспецифічної адаптації, яка може бути результатом попереднього впливу деяких несприятливих чинників навколишнього середовища, зокрема, зниження парціального тиску кисню в повітрі, яким ми дихаємо (Березовський В.А. и соавт., 2000; Sommerschild H.T., 2000; Виноградов А.А. и соавт., 2002, 2003, 2005; Некрасов С.Ю., 2006).

Незважаючи на актуальність медико-соціальної проблеми, яку створюють ІХС, ІМ і НМ, на сьогоднішній день недостатньо вивчений механізм формування енцефалопатії та можливого розвитку адаптаційних реакцій головного мозку до НМ, зокрема, без і після гіпоксичного тренування (ГТ).

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є частиною науково-дослідної роботи кафедри анатомії, фізіології людини та тварин Луганського національного педагогічного університету імені Тараса Шевченка МОН України за номером державної реєстрації 019800026641 «Механізми адаптації до чинників навколишнього середовища». Автор є виконавцем (2003–2007 рр.) одного з напрямків розділу, що стосується вивчення механізмів адаптації органів і систем до переривчастої нормобаричної гіпоксії в нормі і при моделюванні патологічних процесів, зокрема НМ.

**Мета дослідження:** визначити можливість і механізми підвищення резистентності і морфофункціональної адаптації кори великих півкуль головного мозку до розвитку НМ під впливом ГТ.

Відповідно до мети дослідження було поставлено такі завдання:

1. Вивчити морфофункціональні прояви адаптації в корі великих півкуль головного мозку до ГТ.

2. Виявити морфофункціональні ознаки дизадаптації в корі великих півкуль головного мозку при моделюванні НМ в інтактних тварин.

3. Визначити морфофункціональні ознаки підвищення резистентності з боку кори великих півкуль головного мозку при моделюванні НМ після ГТ.

4. Дати рекомендації щодо можливості застосування ГТ для профілактики енцефалопатії при НМ.

**Об’єкт дослідження:** адаптація кори великих півкуль головного мозку до НМ.

**Предмет дослідження:** можливість і механізми підвищення резистентності організму в цілому і головного мозку зокрема до розвитку експериментального НМ під впливом дозованої гіпоксії.

**Методи дослідження:** патофізіологічні (моделювання НМ до і після ГТ), морфологічні (електронна мікроскопія, гістологічні дослідження і морфометрія), функціональні (електрокардіогра­фія (ЕКГ), визначення вмісту води в корі великих півкуль головного мозку і проникності гематоенцефалічного бар’єра (ГЕБ), активності каталази в корі великих півкуль головного мозку і внутрішньошкірної напруги кисню), статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше проведено комплексне морфофункціональне вивчення механізмів адаптації кори великих півкуль головного мозку, підвищення резистентності організму до розвитку НМ під впливом ГТ. Установлено, що зміни морфофункціональних показників кори великих півкуль головного мозку, пов’язані з розвитком НМ, є одним з початкових проявів розвитку енцефалопатії при НМ, які далі є підставою для гострого набряку-набухання головного мозку (ННМ). Установлено, що попереднє ГТ призводить до зменшення ННМ.

У роботі визначено кількісні показники порушення проникності ГЕБ і розподілу загальної води у корі великих півкуль головного мозку після ГТ та моделювання НМ в інтактних тварин і після ГТ. У корі великих півкуль головного мозку визначені морфофункціональні прояви адаптації до ГТ і дизадаптації при моделюванні НМ з розвитком енцефалопатії. У процесі дослідження встановлено, що застосування ГТ може призвести до транзиторних ішемічних змін у головному мозку, які нівелюються впродовж 24 годин.

Проведено порівняльний аналіз морфологічних і функціональних показників при розвитку енцефалопатії без і після ГТ. Надано кількісні характеристики внутрішньошкірної напруги кисню й активності каталази в мозковій тканині при адаптації до НМ і розвитку енцефалопатії.

**Практичне значення одержаних результатів.** У процесі дослідження розроблено експериментальну модель процесу дозованої гіпоксії та пристрій для її здійснення. Для подальших експериментальних досліджень надано кількісні показники порушення проникності ГЕБ і вмісту води в корі великих півкуль головного мозку, які можуть бути використані при порівняльному аналізі.

Кількісний аналіз морфофункціональних показників гострого ННМ є підставою для прогнозування змін у головному мозку при НМ з розвитком енцефалопатії.

Певні транзиторні ішемічні зміни в головному мозку дали підстави для рекомендацій щодо обмеження застосування ГТ у пацієнтів з ІХС.

**Особистий внесок здобувача.** Самостійно проведено патентний пошук і аналіз наукової інформації з проблеми, що вивчається, обґрунтовано мету та завдання дослідження, розроблено й упроваджено частину методів дослідження, виконано експериментальну частину роботи, оброблено й описано одержані результати, проведено статистичні дослідження. Написано всі розділи дисертації й автореферат.

**Апробація результатів дослідження.** Матеріали дослідження апробовані на конференціях молодих учених Луганського національного педагогічного університету імені Тараса Шевченка (Луганськ, 2003–2006); конференціях молодих учених Луганського державного медичного університету (Луганськ, 2004–2007); І–V Міжрегіональних конференціях «Актуальні питання біології та медицини» (Луганськ, 2003–2007); Міжнародній науково-прак­тичній конференції «Олімпійський спорт, фізична культура, здоров’я нації у сучасних умовах» (Луганськ, 2004).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 5 статей у спеціалізованих виданнях, затверджених ВАК України, та 6 тез, упроваджено 4 раціоналізаторські пропозиції.

**Структура й обсяг дисертації.** Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків. Загальний обсяг – 166 сторінок; робота включає 18 таблиць, 58 рисунків, які займають 32 повних сторінки. Список літератури містить 142 літературних джерела, з них 52 іноземних.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи**. Дослідження виконано на 50 білих щурах-самцях лінії Wistar масою 240–280 г. Усі тварини були розподілені за групами: контрольна група – група К; група з ГТ – група ГТ; група з моделюванням НМ у інтактних тварин – группа НМ; групи з мо­делюванням НМ одразу після ГТ – група ГТ+НМа (що загинули ) і група ГТ+НМ\*а (що вижили); група з мо­делюванням НМ через 24 год після ГТ – група ГТ+НМб. Догляд за тваринами, а також анестезіологічне забезпечення в дослідах та евтаназію здійснювали відповідно до наявних наказів, які регламентують організацію роботи з використанням експериментальних тварин і принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1985), а також рішення Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001).

НМ моделювали шляхом введення в черевну порожнину 0,25 мг адреналіну гідрохлориду на 100 г маси тіла (Серов Р.А. и соавт., 1977).

ГТ тварин проводили в спеціально розробленому пристрої, що складався з герметичної ємності, балону з азотом та ротаметричної системи, для дозування концентрації кисню. Упродовж 30 діб тварин щодня до 60 хв утримували в газовому середовищі з концентрацією кисню 10,5–12,0 %. У перші 6 діб проводили поступову адаптацію щурів до гіпоксії шляхом збільшення експозиції утримання від 10 до 60 хв. У частини тварин (20 щурів) після
30-добового ГТ моделювали НМ.

У тварин контрольної та дослідної груп вивчали функціональні та морфологічні показники: електрокардіографічні – запис електрокардіограми виконували портативним електрокардіографом УКОМ-1 у трьох стандартних відведеннях; внутрішньошкірну напругу кисню (РО2), яку вимірювали за допомогою транскутанного оксигемометра Radiometer TCM-2 (Данія); активність каталази в гомогенаті головного мозку (Виноградов А.А. и соавт., 2005); проникність ГЕБ (Виноградов А.А., 1989); вміст води в головному мозку (Исаков Ю.В., Ромасенко М.В., 1986); гістологічні дослідження міокарда лівого й правого шлуночків серця (Серов Р.А. и соавт., 1977); гістологічні й ультраструктурні дослідження головного мозку (Боголепов Н.Н., 1976); стереометричні (Ариэль Б.М., Тара­рак Э.М., 1974; Ташкэ К., 1980). Обчислювали основні стереометричні показники: довжину стандартного відрізка прямої в умовних одиницях (у. о.); кількість нейроцитів, що перетинаються стандартним відрізком прямої; сумарну кількість нейроцитів; середню довжину одного нейроцита (у. о.); сумарну площу нейроцитів (у. о.2); сумарний об’єм нейроцитів (у. о.3); стереометричний індекс.

Цифрові дані обробляли методами варіаційної статистики на ЕОМ. Визначали: середню арифметичну вибірки (M); помилку середньої арифметичної вибірки (m); імовірність помилки (р<); коефіцієнт кореляції (Rxy); помилку коефіцієнта кореляції (rxy).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що при моделюванні НМ в інтактних тварин 40 % їх гине в перші чотири години від початку експерименту. Морфофункціональні зміни кори великих півкуль головного мозку при НМ у тварин, що перенесли шість годин моделювання НМ, проявлялися: змінами ультраструктури капілярів і нейронів з явищами більш-менш вираженого набряку й набухання мозкових структур; зменшенням кількості нейроцитів, що перетинаються стандартною прямою, з підвищенням сумарного об’єму, площі та зниженням стереометричного індексу щільності розподілу нейроцитів; підвищенням проникності ГЕБ для нейтрального червоного і вмісту води в корі великих півкуль головного мозку. При цьому знижувалася внутрішньошкірна напруга кисню (РО2) і підвищувалася активність каталази в корі великих півкуль головного мозку. Однак виявлені морфофункціональні зміни кори великих півкуль головного мозку були виражені неоднаково і залежали від виду експерименту (ГТ, НМ, НМ після ГТ).

Установлено, що після ГТ ультраструктурні зміни в корі великих півкуль головного мозку мали ознаки транзиторних гіпоксичних змін гіпергідратаційного характеру, які більшою мірою виявлялися в капілярах. Ламінарна поверхня ендотеліоцитів капілярів кори великих півкуль головного мозку була згладженою. Визначено неоднакову товщину в маргінальній частині ендотеліоцитів капілярів і по периферії клітини. Ядра клітин мали неправильну форму. Конденсований хроматин в основному був орієнтований по периферії ядра, утворював нерівномірної товщини смужку з грубих конгломератів, проміжки між якими заповнював дифузний хроматин. Дифузний хроматин також заповнював площу ядра, що залишилася. На відміну від конденсованого хроматину він містив велику кількість фрагментів з пікнозом і відрізнявся практично повною відсутністю перихроматинових гранул. Виявлено помірне розширення ядерних пор і перинуклеарного простору. У цитоплазмі ендотеліоцитів відзначено зменшення кількості органел. Визначено численні дрібні й великі окремі мітохондрії, у яких виявлено часткове осередкове руйнування крист. Виявлено розширені цистерни ендоплазматичного ретикулума. Матрикс їх був електронно-прозорим, а вміст рибосом, як вільно розташованих, так і пов’язаних з ендоплазматичним ретикулумом, зменшений. У цитоплазмі ендотеліоцитів виявлені одиничні вакуолі різного діаметра. В окремих місцях плазмолеми, звернених у просвіт капіляра, виявлено ділянки з виростами у вигляді ворсинок.

У нейроцитах після ГТ особливих змін не виявлено. Більшість мітохондрій зберігали цілісність зовнішньої мембрани, але містили кристи з нечіткими контурами. Цистерни апарата Гольджі були сплощені та компактно розташовані близько до ядерної оболонки. В ендоплазматичному ретикулумі було виявлене помірне розширення цистерн. У цитоплазмі визначені поодинокі лізосоми, які були орієнтовані поблизу каріолеми. У ядрі конденсований хроматин був дифузно розподілений по всій площині й формував пухкі скупчення поблизу каріолеми. Частина його у вигляді окремих глибок невеликого розміру була розкидана по всій площі ядра. Простір, вільний від конденсованого хроматину, було заповнено дифузним хроматином, що чергувався з ділянками невеликих осередків пікнозу. Виявлено незначне й рівномірне розширення перинуклеарного простору інезначне розширення ядерних пор, які визначалися у проекції цистерн апарата Гольджі. Коли тварин виводили з експерименту відразу після закінчення ГТ, то в окремих нейроцитах у мітохондріях були зруйновані кристи і внутрішня мембрана, що надавало їм вигляд вакуоль. У ядрі хроматин був організований у глибки, які безсистемно розташовувалися по внутрішньому контуру ядра.

На помірну гідратацію вказували зміни стереометричних характеристик щільності розподілу нейроцитів у корі великих півкуль головного мозку тварин після ГТ. Установлено збільшення стереометричного сумарного об’єму і сумарної площі, займаної нейроцитами, до (14,36±0,61) у. о.3
і (15,12±0,61) у. о.2 при контрольних показниках (13,81±0,54) у. о.3 і (14,88± 0,48) у. о.2 відповідно. Стереометричний індекс був помірно знижений – з 1,08±0,04 у контрольних тварин до 1,07±0,04 після ГТ.

На метаболічні порушення вказувало підвищення проникності ГЕБ до (14,84±1,49) мкг/мг (контрольний показник (13,83±1,78) мкг/мг). Причому проникність ГЕБ не була пов’язана з гідратацією мозкових структур, що виражалося в практично однакових показниках вмісту води в контрольній та дослідній групах [(78,56±0,90) і (78,48±0,34) % відповідно].

Активність каталази в мозковій тканині підвищувалася більше ніж удвічі й становила (32,5±1,6) мМ/хв (p<0,001) при (15,72±0,18) мМ/хв у
тварин контрольної групи. Знижувалася РО2 у шкірі живота – з (32,47±
2,69) мм рт. ст. у тварин контрольної групи до (20,60±3,61) мм рт. ст. після ГТ (p<0,05).

На ЕКГ відразу після закінчення ГТ були визначені ознаки ішемії (тахіаритмія, зниження амплітуди зубця R і зсув STII і STIII вище ізолінії). За даними літератури, такий стан класифікується як ішемічний передстан («ischemic pre­conditioning»), що є важливим чинником ендогенного захисту серця від НМ. Деякі автори розцінюють цей стан як парадоксальний феномен, при якому потенційний стрес-стимул може підвищити клітинну толерантність до наступних стрес-стимулів (Strasser R. et al., 1996; Tomai F. et al., 1999; Sommerschild H.T. et al., 2000). При цьому виникає пізній захист – через 24 год після ішемічного передстану (друге вікно захисту) (Strasser R. et al., 1996). Незважаючи на те, що такий вплив ішемічного передстану на кардіоміоцити суперечливий, його рекомендують пролонгувати медикаментозно для підвищення толерантності до ішемії без виникнення некрозу і поліпшення прогнозу у хворих на НМ (Manuk­hina E.B. et al., 2000; Garnier P. et al., 2001).

Після 6-годинного моделювання НМ (група НМ) у корі великих півкуль головного мозку були виявлені зміни, характерні для ННМ. Ламінарна поверхня ендотеліоцитів капілярів мала одиничні вирости й інвагінації плазмолеми. Товщина маргінальної частини ендотеліоцитів капілярів і по периферії клітини була неоднаковою. У ядрах з неправильною формою конденсований хроматин був орієнтований по периферії у вигляді смужки. Площу ядра, що залишилася, заповнював дифузний хроматин. У ньому містилася велика кількість фрагментів з пікнозом, але визначалася практично повна відсутність перихроматинових гранул. Виявлено розширення ядерних пор і перинуклеарного простору. У цитоплазмі ендотеліоцитів виявлені дрібні й великі одиничні мітохондрії зі зруйнованими кристами, а в окремих випадках – кристами й внутрішніми мембранами. Визначено появу вакуоль і помірне розширення цистерн ендоплазматичного ретикулума, матрикс яких був електронно-прозорим. Привертало увагу зменшення кількості рибосом, як вільно розташованих, так і пов’язаних з ендоплазматичним ретикулумом.

Виявлено рівномірне стовщення базальної мембрани по всій довжині капілярів. Навколо капілярів знаходилися збільшені в об’ємі відростки астроцитів, органели були змінені. На окремих електронограмах визначені перицити, відростки яких зумовлювали багатошаровість базальної мембрани.

У нейроцитах найбільші зміни були виявлені в ядрі. Конденсований хроматин у більшій кількості орієнтувався по периферії ядра у вигляді фрагментів поліморфної форми. Частина його у вигляді окремих глибок була розкидана по всій площі ядра. Простір, вільний від конденсованого хроматину, було заповнено дифузним хроматином, що чергувався з ділянками пікнозу. Каріолема змінювала свій контур. Ядерні пори були розширеними. В окремих клітинах у ядрі на перше місце виступали альтеративні процеси. Хроматин був організований у глибки, які безсистемно розташовувалися по внутрішньому контуру ядра. У таких ядрах були ділянки, повністю позбавлені хроматину, що надавало їм характерні риси каріопікнозу й каріорексису.

У цитоплазмі виявлено фрагментарне порушення органел і появу одиничних лізосом. Частина мітохондрій мала ознаки деструкції крист і внутрішніх мембран. Більшість же мітохондрій була незміненою, але вони містили кристи з нечіткими контурами. В ендоплазматичному ретикулумі було виявлено помірно виражене розширення цистерн з частковою втратою рибосом. У цитоплазмі виявлено збільшену кількість вакуоль і появу лізосом.

На відміну від змін, визначених після ГТ, ядра в більшості випадків мали нерівні контури, що надало їм форму, нехарактерну для ядра нейроцита. Частими знахідками були випинання каріолеми бухтоподібної форми, які займали в окремих випадках значну площу. Виявлено неоднорідність структури ядра, що виражалася в різних співвідношеннях розподілу конденсованого й дифузного хроматину.

Виявлені зміни ультраструктури кори великих півкуль головного мозку тварин групи НМ указували на набряк-набухання мозкових структур.

На ННМ указувало зменшення стереометричної сумарної площі й збільшення сумарного об’єму нейроцитів – до (12,96±0,45) у. о.2 і (15,41± 0,60) у. о.3 відповідно. Стереометричний індекс щільності розподілу нейроцитів був знижений до 0,85±0,01. Це, по-перше, указувало на набряк мозкової тканини, унаслідок якого збільшується відстань між клітинами. Тому їхня кількість у полі зору мікроскопа була зменшеною. По-друге, збільшення сумарного об’єму нейроцитів указувало на набухання.

ННМ супроводжувався підвищенням проникності ГЕБ і вмісту води в корі великих півкуль головного мозку. Активність каталази у мозковій тканині підвищувалася більше ніж утричі. Знижувалася внутрішньошкірна РО2.

На ЕКГ визначали зниження електричної активності міокарда з ознаками ішемії та некрозу.

Результати наших досліджень показали, що моделювання НМ відразу після закінчення ГТ (фаза ішемічного передстану) (групи ГТ+НМа й ГТ+ НМ\*а) супроводжувалося загибеллю 60 % тварин у перші чотири години експерименту (група ГТ+НМа). Морфофункціональна адаптація головного мозку тварин груп ГТ+НМа й ГТ+НМ\*а супроводжувалася практично однотипними змінами, такими ж, які були визначені у тварин групи НМ. Однак у тварин, які не пережили 6-годинний експеримент (група ГТ+НМа), ці зміни були більш грубими й кваліфікувалися нами як дизадаптація з вираженим гострим ННМ.

На ННМ у тварин групи ГТ+НМа й ГТ+НМ\*а указувало зниження показників стереометричної сумарної площі й сумарного об’єму нейроцитів. Стереометричний індекс щільності розподілу нейроцитів указував на збільшення ННМ порівняно з групою НМ. У групі ГТ+НМа він був знижений до 0,84±0,02, а у групі ГТ+НМ\*а – до 0,82±0,02.

Установлено, що проникність ГЕБ у тварин групи ГТ+НМа майже вдвічі перевищує показник групи НМ [(41,40±0,75) мкг/г]. У тварин групи ГТ+НМ\*а цей показник нижче [(26,67±0,60) мкг/г] і не набагато перевищує показник групи НМ [(21,67±1,86) мкг/г].

Активність каталази у мозковій тканині у тварин групи ГТ+НМа порівняно з групою НМ підвищувалася майже в 1,3 раза й становила (63,67± 2,67) мМ/хв, а у тварин групи ГТ+НМ\*а – більш ніж у 1,4 раза [(71,22± 1,01) мМ/хв]. Внутрішньошкірна РО2 значно знижувалася: у групі ГТ+НМа – до (14,00±0,67) мм рт. ст., а у групі ГТ+НМ\*а – до (15,92±0,75) мм рт. ст.

На ЕКГ визначали зниження електричної активності міокарда з ознаками ішемії та некротичних змін, які більшою мірою були виражені у тварин групи НМ.

При моделюванні НМ через 24 год після закінчення ГТ (група ГТ+ НМб) установлена стовідсоткова виживаність тварин. Ультраструктура капілярів і самі ендотеліальні клітини зберігали конфігурацію, близьку до норми. Цитоплазма у маргінальній частині клітини була стовщеною та поступово звужувалася до периферії. Ламінарний край ендотеліоцитів був згладжений. В окремих капілярах було виявлене порушення цілісності плазмолеми ендотеліоцитів, що виявлялося наявністю інвагінацій і виростів цитоплазми. Порівняно зі змінами, визначеними у групі НМ, у цитоплазмі ендотеліоцитів було менше піноцитозних везикул.

Форма ядра практично не була змінена. В окремих клітинах визначалася помірна деформація з утворенням бухтоподібних увігнутостей. Перикаріон і ядерні пори у більшості випадків були звужені. Хроматин в основному перебував у дифузному стані. Однак окремі ендотеліоцити містили ядра з конденсованим хроматином. Конденсований хроматин в основному був орієнтований по периферії ядра. У цих клітинах зберігалися явища пікнозу. Були зареєстровані перихроматинові гранули й збільшення частки дифузного хроматину.

Порівняно з групами ГТ+НМа й ГТ+НМ\*а у цитоплазмі ендотеліоцитів органели мали більш збережений вигляд. Визначалися молоді форми мітохондрій, але були й такі, у яких кристи були деформовані й зберігалося руйнування внутрішньої мембрани. Цистерни ендоплазматичного ретикулума були розширені меншою мірою. Незначно збільшувалася кількість рибосом.

Базальні мембрани капілярів були стовщені. У більшості випадків відростки перицитів були помірно набряклими. У просвіті капілярів частими знахідками були фрагменти еритроцитів. Перикапілярний набряк був виражений менше, ніж у попередніх групах.

У нейроцитах кори великих півкуль головного мозку тварин групи ГТ+ НМб каріолема часто мала змінений контур. По периметру ядра в окремих випадках виявлявся бухтоподібний рельєф. Ядерні пори були розширені, ядерний матрикс активований, про що свідчила поява хроматину в дифузному стані, а також темних і світлих перихроматинових гранул. Частина нейроцитов мала ядра, у яких зберігалися альтеративні процеси. Хроматин у таких ядрах був організований у глибки, які були несистемно розташовані по внутрішньому контуру ядра. У цих ядрах також були виявлені ділянки, повністю позбавлені хроматину. Порівняно з тваринами групи НМ перинуклеарний простір у нейроцитах був розширений практично однаково, як у клітинах з активованим матриксом, так і в клітинах з ознаками агрегації хроматину.

У цитоплазмі нейроцитов зберігалася, але меншою мірою, фрагментарна деструкція органел. Поряд з появою «молодих» форм виявлялися одиничні великі мітохондрії, які містили кристи з нечіткими контурами або частково зруйновані. Однак внутрішні мембрани мітохондрій залишалися незміненими. В ендоплазматичному ретикулумі визначено помірне розширення цистерн. Рибосом на гранулярній його частині було значно більше. У цитоплазмі нейроцитів також спостерігалося збільшення кількості рибосом. Поблизу ядра виявлені скупчення лізосом, які часто були представлені у вигляді конгломератів. Плазмолема залишалася незміненою.

На електронограмах кори великих півкуль головного мозку тварин групи ГТ+НМб явища ННМ були менш виражені, ніж у групах ГТ+НМа й ГТ+НМ\*а. На це вказували й показники стереометричних характеристик щільності розподілу нейроцитів, які практично не відрізнялися від аналогічних групи НМ. Однак зберігалася підвищена проникність ГЕБ [(26,94±0,91) мкг/г] при значному зниженні вмісту води [(80,41±0,92) %].

Активність каталази в мозковій тканині продовжувала підвищуватися у порівнянні з попередніми показниками [(75,92±0,36) мМ/хв], що вказувало на активацію антиоксидантної системи. Підвищилася й внутрішньошкірна РО2 до (28,07±1,19) мм рт. ст.

На ЕКГ виявлені ознаки ішемічного ураження міокарда без некрозу. Ймо­вірно, при моделюванні НМ через 24 год після закінчення ГТ включалися меха­нізми морфофункціональної адаптації – «друге вікно захисту» (Garnier P. et al., 2001), що сприяло стовідсотковому виживанню тварин.

Аналіз вищевикладених даних указує, що у відповідь на дію «стрес-стимулу» (незалежно від його природи – гіпоксія, НМ та ін.) у корі великих півкуль головного мозку розвиваються генетично зумовлені зміни, які при погіршенні характеризуються як «ендогенізація патологічного процесу» (Крыжановский Г.Н., 1997, 2002). На перший план виступають явища гіпергідратації аж до гострого ННМ, які проявляються не тільки морфологічними ознаками (зміна стереометричної щільності розподілу нейроцитов, характерні електронномікроскопічні ознаки), але й функціональними – зміною проникності ГЕБ, підвищенням рівня гідратації мозку й активності каталази в мозковій тканині, а також зниженням внутрішньошкірної РО2.

Установлено, що після курсу лікування барокамерною та нормобаричною гіпоксією практично усі хворі на гіпертонічну хворобу відзначають покращення самопочуття (Воробьев А.П. и соавт., 1994; Алешин И.А. и соавт., 1997; Велижанова И.А. и соавт., 2001). Тому сучасна лікувальна й профілактична медицина поряд з фармакологічною терапією, що підвищує резистентність організму до впливу несприятливих чинників навколишнього середовища та наслідків патологічного процесу, для неспецифічної адаптації використовує ГТ (Березовский В.А., Левашов М.И., 1998, 2000; Велижанова И.А. и соавт., 2001; Васильева-Линецкая Л.Я., 2002).

Адаптаційний процес відбувається за двома напрямками. По-перше, це конструктивні (саногенні) прояви, що реалізуються через компенсаторно-пристосувальні механізми, які забезпечують структурну й функціональну цілісність клітин, тобто клітинний гомеостаз у нових умовах. По-друге, розвиваються деструктивні (патогенні) прояви, які лежать за межею адаптаційних і компенсаторно-пристосувальних можливостей організму (дизадаптація), тому що екстремальні патогенні впливи не тільки не викликають адаптації, навпаки, зумовлюють дизрегуляцію адаптивних механізмів і виникнення патологічних процесів. Досвід профілактики хвороб свідчить, що можливо досягти адаптації дозованими повторними непатогенними впливами (Крыжановский Г.Н., 2002). Це дає можливість визначити момент зриву адаптації і дає підстави для наступної розробки заходів, спрямованих на підвищення як резистентності, так і компенсаторно-пристосувальних реакцій до дії патологічного процесу (Середен­ко М.М., 1987; Крыжановский Г.Н., 1997, 2002).

Незважаючи на те, що в результаті проведення великої кількості досліджень було встановлене підвищення резистентності організму до різноманітних патогенних чинників в умовах попереднього тренування до помірної гіпоксії, ми вважаємо, що ГТ у вигляді сеансів періодичної нормобаричної гіпоксії може бути одним з чинників неспецифічної адаптації у практично здорових пацієнтів. Однак проведення її при ІХС, ІМ й НМ, на наш погляд, повинно бути строго обмежене. Це пов’язано з транзиторними ішемічними змінами та розвитком явищ енцефалопатії аж до ННМ.

# ВИСНОВКИ

Дисертація присвячена проблемі, що стосується можливості підвищення резистентності організму й головного мозку за допомогою гіпоксичного тренування. Вивчено морфофункціональні зміни кори великих півкуль головного мозку при некрозі міокарда до й після гіпоксичного тренування. Установлено, що при гіпоксичному тренуванні вірогідно підвищується резистентність організму в цілому й головного мозку зокрема до некрозу міокарда, що виявлялося підвищенням виживаності тварин при моделюванні некрозу міокарда та позитивними морфофункціональними змінами в корі великих півкуль головного мозку.

1. При некрозі міокарда у корі великих півкуль головного мозку виникали різного ступеня виразності морфофункціональні зміни з явищами гострого набряку-набухання головного мозку.
2. Адаптація головного мозку при гіпоксичних тренуваннях виражалася помірними гідратаційними змінами ультраструктури капілярів і нейроцитів, підвищенням активності каталази у тканині мозку на тлі зниження внутрішньошкірної напруги кисню, тенденцією до підвищення проникності гематоенцефалічного бар’єра і вмісту води у мозкових структурах. На ЕКГ визначалися ознаки дистрофії (тахіаритмія, зниження амплітуди зубця R і зсув STII і STIII вище ізолінії), які через 24 год після закінчення гіпоксичного тренування практично повністю зникали.
3. При моделюванні некрозу міокарда без гіпоксичного тренування летальність тварин становила 40 %. Виявлялися електронномікроскопічні ознаки гострого набряку-набухання головного мозку з підвищенням вмісту води, активності каталази й проникності гематоенцефалічного бар’єра на тлі зниження внутрішньошкірної напруги кисню й електричної активності міокарда з ознаками дистрофії та некрозу.
4. Через 24 год після закінчення гіпоксичного тренування підвищувалася резистентність організму й головного мозку до некрозу міокарда, що забезпечувало стовідсоткову виживаність тварин. У корі великих півкуль головного мозку морфофункціональні зміни є аналогічними виявленим після моделювання некрозу міокарда без гіпоксичного тренування, але з меншими проявами гострого набряку-набухання головного мозку. Підвищувалася внутрішньошкірна напруга кисню на тлі зниження активності каталази в мозковій тканині. На ЕКГ відзначались ознаки дистрофічного ураження міокарда без некрозу.
5. У перші години після закінчення гіпоксичного тренування у корі великих півкуль головного мозку зберігалися явища транзиторної ішемії, які, ймовірно, були причиною зниження резистентності організму й головного мозку до некрозу міокарда, що виявлялося загибеллю 60 % тварин у перші 4 години експерименту. Електронномікроскопічні зміни були характерними для гострого набряку-набухання головного мозку. Підвищувалися вміст води, активність каталази та проникність гематоенцефалічного бар’єра, знижувалися внутрішньошкірна напруга кисню й електрична активність міокарда з ознаками дистрофії та некрозу, які були більш грубими, ніж після моделювання некрозу міокарда без гіпоксичного тренування.
6. У тварин, які пережили 6-годинний період після моделювання некрозу міокарда, здійсненого відразу після закінчення гіпоксичного тренування, електронномікроскопічні зміни у корі великих півкуль були менш виражені, але показники вмісту води, активності каталази, проникності гемато­енцефалічного бар’єра та внутрішньошкірної напруги кисню значно відрізнялися від контрольних і вказували на розвиток гострого набряку-набухання головного мозку.
7. Гіпоксичне тренування у вигляді сеансів періодичної нормобаричної гіпоксії підвищує резистентність організму й головного мозку до некрозу міокарда і може бути одним з чинників неспецифічної морфофункціональної адаптації кори великих півкуль головного мозку, але проведення гіпоксичного тренування повинно бути строго обмеженним при ішемічній хворобі серця, інфаркті й некоронарогенному некрозі міокарда внаслідок формування у головному мозку процесів, які характерні для транзиторної ішемії.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Некрасов С.Ю., Станишевская Н.В., Панкратьев Н.А. Способ гипоксической тренировки лабораторных животных // Вісн. Луган. нац. пед. ун-ту імені Тараса Шевченка. – 2005. – № 6. – С. 120–124. (Здобувачем виконані експерименти щодо гіпоксичного тренування, внесок – 40 %).
2. Виноградов О.А., Некрасов С.Ю., Панкратьев Н.А., Станишевская Н.В., Левицкая Г.В., Лядская Г.А., Емельянова М.В. Метод определения активности каталазы в биологических жидкостях // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. – 2005. – Вип. 12. – С. 313–316. (Здобувачем проведено узагальнення даних визначення активності каталази, внесок – 60 %).
3. Панкратьев Н.А., Виноградов А.А. Морфофункциональная адаптация головного мозга к гипоксической тренировке // Укр. морфол. альм. – 2006. – Т. 4. – № 3. – С. 55–59. (Здобувачем виконані експерименти та проведено узагальнення даних, внесок – 80 %).
4. Панкратьев Н.А., Виноградов А.А. Стереометрические показатели коры больших полушарий головного мозга животных при экспериментальном некрозе миокарда // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2006. – Т. 1. – № 2, додаток А. – С. 74–81. (Здобувачем виконані експерименти та проведено узагальнення даних, внесок – 90 %).
5. Панкратьев Н.А., Виноградов А.А. Гидратация головного мозга животных при моделировании некроза миокарда // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2006. – Т. 1. – № 2, додаток Б. – С. 45–48. (Здобувачем виконані експерименти та проведено узагальнення даних, внесок – 90 %).
6. Панкратьев Н.А. Динамика проницаемости гематоэнцефалического барьера при моделировании некроза миокарда // Укр. мед. альм. – 2007. – Т. 10. – № 1. – С. 117–118.
7. Виноградов О.А., Некрасов С.Ю., Панкратьєв М.О. Адаптація міо­карда й антиоксидантної системи до бігового навантаження // Олимпийский спорт, физическая культура, здоровье нации в современных условиях: Междунар. науч.-практ. конф. – Луганськ, // 2004. – С. 314–317. (Здобувачем виконані експерименти та проведено узагальнення даних, внесок – 50 %).
8. Виноградов А.А., Некрасов С.Ю., Лещенко Т.М., Станишевская Н.В., Панкратьев Н.А. Внутрикожное напряжение кислорода при адаптации к беговой нагрузке до и после гипоксической тренировки // Олимпий­ский спорт, физическая культура, здоровье нации в современных условиях: Материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Луганск, 2005. – С. 191–193. (Здобувачем виконані експерименти та проведено узагальнення даних, внесок – 40 %).
9. Панкратьев Н.А., Виноградов А.А. Особенности морфофункциональной адаптации головного мозга в условиях экспериментальной гипоксии // Актуальні питання біології та медицини: Матеріали IV Міжрегіон. наук.-практ. конф. – Луганськ, 2006. – С. 32–34. (Здобувачем виконані експерименти та проведено узагальнення даних, внесок – 90 %).
10. Панкратьев Н.А. Виноградов А.А. Плотность распределения нейроцитов в коре больших полушарий головного мозга при некрозе миокарда // Современные научные достижения – 2007: Материалы ІІ Междунар. науч.-практ. конф. – Т. 5. – Медицина. – Днепропетровск: Наука и образование, 2007. – С. 27–29. (Здобувачем виконані експерименти та проведено узагальнення даних, внесок – 90 %).
11. Панкратьев Н.А. Морфофункциональная адаптация коры больших полушарий головного мозга к некрозу миокарда до и после гипоксической тренировки // Актуальні питання біології та медицини: Матеріали V Міжрегіон. наук.-практ. конф. – Луганськ, 2007. – С. 43–48.

**Список раціоналізаторських пропозицій**

1. Контакти для запису ЕКГ у малих експериментальних тварин. ЛНПУ. № 151203/05, 15.ХІІ.2005.
2. Спосіб визначення каталазної активності сироватки крові. ЛНПУ. № 151204/05, 16.ХІІ.2005.
3. Пристрій для гіпоксичного тренування експериментальних тварин. ЛНПУ. № 151205/05, 17.ХІІ.2005.
4. Спосіб гіпоксичного тренування експериментальних тварин. ЛНПУ. № 151206/05, 18.ХІІ.2005.

**АНоТАЦІя**

Панкратьєв М.О. Вплив гіпоксичного тренування на морфо­функціональну адаптацію кори великих півкуль головного мозку до некрозу міокарда (експериментальне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України. – Харків, 2007.

На 50 статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar вивчено морфо­функціональні зміни в головному мозку (ГМ) при некрозі міокарда (НМ) до й після гіпоксичного тренування (ГТ). Застосовано експерименти з моделюванням ГТ методом нормобаричної гіпоксії, відтворення катехола­мінового НМ. Вивчено електрокардіограму (ЕКГ), внутрішньошкірну напругу кисню (РО2), активність каталази в тканині ГМ, проникність гематоенцефалічного бар’єра (ГЕБ), гідратацію ГМ, гістологічні зміни у міокарді, проведено гістологічні, стереометричні й ультраструктурні дослідження ГМ.

Установлено, що адаптація ГМ до гіпоксії виражалася помірними гідратаційними змінами ультраструктури капілярів і нейроцитів, підвищенням активності каталази в тканині мозку на тлі зниження РО2, тенденцією до підвищення проникності ГЕБ і вмісту води в ГМ. На ЕКГ визначаються ознаки дистрофії. При моделюванні НМ без ГТ летальність тварин становила 40 %. Морфофункціональні зміни кори великих півкуль ГМ у тварин через 6 год після моделювання НМ проявлялися змінами ультраструктури капілярів і нейронів з явищами набряку й набухання мозкових структур, підвищенням проникності ГЕБ й вмісту води в ГМ. Через 24 год після закінчення ГТ підвищувалася резистентність організму й ГМ до НМ, що забезпечувало стовідсоткову виживаність тварин. У перші години після закінчення ГТ у корі великих півкуль головного мозку зберігалися явища транзиторної ішемії.

**Ключові слова:** гіпоксичне тренування, некроз міокарда, головний мозок.

**АННоТАЦия**

Панкратьев Н.А. Влияние гипоксической тренировки на морфофункциональную адаптацию коры больших полушарий головного мозга к некрозу миокарда (экспериментальное исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Харьковский национальный медицинский университет МЗО Украины. – Харьков, 2007.

На 50 половозрелых крысах-самцах линии Wistar изучены морфофункциональные изменения в головном мозге (ГМ) при некрозе миокарда (НМ) до и после гипоксической тренировки (ГТ). Применены эксперименты с моделированием ГТ, катехоламинового НМ. Изучены электрокардиограмма (ЭКГ), внутрикожное напряжение кислорода (РО2), активность каталазы в ткани ГМ, проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), гидратация ГМ; проведены гистологические исследования миокарда; гистологические, стереометрические и ультраструктурные исследования ГМ.

Установлено, что адаптация ГМ к гипоксии выражалась умеренными гидратационными изменениями, изменениями ультраструктуры капилляров и нейроцитов, повышением активности каталазы в ткани мозга на фоне понижения внутрикожного РО2, тенденцией к повышению проницаемости ГЭБ и содержания воды в ГМ. На ЭКГ определяли признаки дистрофии, которые практически полностью исчезали через 24 ч после окончания ГТ. При моделировании НМ без ГТ летальность составляла 40 %. Морфофункциональные изменения коры больших полушарий ГМ у животных через 6 ч после моделирования НМ проявлялись изменениями ультраструктуры капилляров, повышением проницаемости ГЭБ и содержания воды в ГМ. Через 24 ч после окончания ГТ повышалась резистентность организма и ГМ к НМ, что обеспечивало стопроцентную выживаемость животных. В коре больших полушарий ГМ морфофункциональные изменения были аналогичными изменениям после моделирования НМ без ГТ, однако отек-набухание ГМ был менее выражен. На ЭКГ были признаки дистрофического поражения миокарда без некроза. В первые часы после окончания ГТ в коре больших полушарий головного мозга сохранялись явления транзиторной ишемии, что проявлялось гибелью 60 % животных в первые четыре часа эксперимента. Электронномикроскопические изменения были характерными для острого отека-набухания головного мозга. Повышались содержание воды, активность каталазы в ГМ и проницаемость ГЭБ; понижались РО2 и электрическая активность миокарда с признаками дистрофии и некроза, которые были более грубыми, чем после моделирования НМ без ГТ.

**Ключевые слова:** гипоксическая тренировка, некроз миокарда, головной мозг.

**SUMMARY**

Pankratiev N.A. Hypoxia training effect on morphofunctional adaptation of a brain cortex to myocardial necrosis. – A manuscript.

The dissertation on obtaining of scientific degree of the candidate of medical sciences on a speciality 14.03.04 – pathological physiology. – Kharkiv National Medical University. – Kharkiv, 2007.

Morphofunctional changes in the cerebral cortex (CC) at myocardial necrosis (MN) before and after hypoxia training (HT) are studied on 50 white rats. Experiments with modelling of HT and catecholamine MN were used. Electrocardiogram (ECG), intraskin oxygen pressure (РО2), catalase activity in cerebral tissue, hematoencephalic barrier (HEB) permeability, cerebrum hydration; histologic study of the myocardium; histologic, stereometric and ultrastructural study of the cerebrum were used.

CC changes whike hypoxia training was expressed moderate hydration changes, capillaries and neurocytes ultrastructure changes, cerebral tissue catalase activity increasing, against intradermal РО2 decreasing, the tendency to increase of HEB permeability and water content in cerebrum. ECG – dystrophy signs (tachyarrytmia, decreasing of R wave and displacement of STII and STIII above an isoline) which disappeared in 24 hours after HT. While MN modelling without HT lethality was 40 %. In 24 hours after HT the cerebrum resistance to MN increased that provided 100 % survival of animals. In the CC morphofunctional changes were similar as revealed after MN modeling without HT, but with less swelling manifestation of cerebrum. There were signs of dystrophic defeat of a myocardium without necrosis on the ECG. Ultrastructural changes were representative for brain swelling. The water content, catalase activity and HEB permeability increased, РО2 and electric activity of a myocardium with signs of a dystrophy and necrosis which were more rough, than after MN modeling without HT*.*

**Key words:** hypoxia training, myocardial necrosis, cerebrum.

Підписано до друку 10.01.07. Формат 60х90/16

Папір офсетний. Друк ризографія.

Ум. друк. арк. 0,9. Тир. 100 прим. Зам. № 007-08.

Надруковано СПД ФО Бровін О.В. Св-во 2708608999.

м. Харків, майдан Свободи, 7. Т. (057) 758-01-08, (8066) 822-71-30

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>