

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У МІОКАРДІ ЩУРІВ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ, В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ СЕРЦЯ

Р. Б. Друзюк, О. В. Денефіль

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського
Міністерства Охорони здоров'я України (м. Тернопіль, Україна)

Вступ. У сучасних умовах життя вивчення впливу стресу на організм є найбільш актуальним. Дія різних видів стресу на організм вивчається науковцями протягом багатьох десятиліть [1]. У силу нинішніх подій у світі велика кількість людей піддається впливу як гострого, так і хронічного стресу. Вченими, зокрема, вивчається вплив хронічного і гострого стресу на функціонування різних систем організму. Оскільки провідне місце у світі серед захворювань займає патологія серцево-судинної системи, то науковці багатьох країн продовжують займатися вивченням питань, пов'язаних з кардіоваскулярною патологією [2, 3]. Для повнішого вивчення клінічних фактів використовують експеримент, у якому добре вивчати в динаміці вплив різних моделей стресу. Однією з моделей є катехоламінова модель [4, 5, 6]. Найчастіше у літературі описано експериментальні адреналінові моделі з використанням кардіотоксичних доз препарату, значною летальністю тварин [7, 8].

Другою проблемою сучасності є малорухомих спосіб життя, що також є фактором ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи [9]. Здебільшого серед хворих неможливо вивчити перебіг патологічного процесу у динаміці хронічного захворювання, особливо на ранніх стадіях. Вплив же надмірної сили стресу на початкових етапах його дії на серце ретельно дослідити особливо важко через те, що хворі звертаються до кардіолога пізніше, а також тоді, коли діагноз можна поставити, тобто на стадії захворювання, що сформувалося. Морфологічних змін у серці в динаміці надмірного впливу кардіотоксичних доз адреналіну є досить мало.

Тому **метою** роботи було вивчити морфологічні зміни у міокарді щурів-самців, які зазнали дії хронічного стресу, в динаміці розвитку адреналінового пошкодження серця.

Основна частина. Дослідження виконано на 120 білих щурах-самцях лінії Вістар, яких утримували в одному приміщенні на стандартному раціоні та режимі віварію. Усі тварини були розділені на дві серії: I – контроль і II – стрес. Для відтворення адреналінового пошкодження серця (АПС) щурам вводили одноразово внутрішньом'язово 0,18% розчин адреналіну гідротартрату з розрахунку 0,5 мг/кг маси (Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна) [10]. Така доза адреналіну викликає достовірні регуляторні зміни функціонування серцево-судинної системи за будь-яких умов зовнішнього середовища уже через 1 годину після введення препарату, не викликаючи летальності серед тварин.

Хронічний стрес у щурів викликали з 1,5 до 3-місячного віку, що відповідає віку людини 4-17 років. Тварин постійно утримували у клітках з обмеженням життєвого простору вдвічі протягом 1,5 місяців [11].

На момент початку відтворення АПС усі тварини мали 4 місяці, після введення адреналіну гідротартрату у відповідних до маси тіла об'ємах через 1, 3, 7, 14 і 28 днів під тіопентал-натрієвим наркозом здійснювали евтаназію тварин. Усі експерименти проводили в першій половині дня в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18-22 °С, відносній вологості 40-60 % і освітленості 250 лк. Досліди виконано з дотриманням норм Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Поперечні зрізи серця на рівні обох шлуночків забирали одразу ж після декапітації тварини і фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну. Не раніше, ніж через два тижні препарати промивали у проточній водопровідній воді і проводили у спиртах, заливали в парафінові блоки. Зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином і розглядали під світлооптичним мікроскопом, збільшення $\times 200$.

У тварин II серії, які зазнали стресу, спостерігали пошкодження міокарда. Виявлено набряк кардіоміоцитів та окремих м'язових волокон, незначне порушення їх тинкторіальних властивостей. Також у всіх препаратах було відмічено кровонаповнення судин гемомікроциркуляторного русла.

Через 1 добу з початку введення адреналіну у I щурів серії виявлено порушення їх тинкторіальних властивостей м'язових волокон, спостерігався виражений набряк кардіоміоцитів, незначний набряк строми. М'язовий шар судинних стінок був потовщений, там відмічено явища нерівномірно вираженої по внутрішній поверхні судин лімфогістіоцитарної інфільтрації. У полі зору були ділянки з відсутніми ядрами кардіоміоцитів, відмічено кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла. У II серії тварин у цей термін дослідження спостерігалось також порушення тинкторіальних властивостей, набряк кардіоміоцитів, незначний набряк строми, по внутрішній поверхні судин візуалізувались явища вираженої лімфогістіоцитарної інфільтрації.

Через 3 доби з початку розвитку АПС у I щурів серії порушення тинкторіальних властивостей не зросло, був виражений набряк кардіоміоцитів і строми. Відмічено набряк стінки судин, та кровонаповнення артерій, явища лімфогістіоцитарної інфільтрації. Судини мікроциркуляторного русла були кровонаповнені, у капілярах спостерігалось скупчення еритроцитів. У II серії тварин виявлено незначне порушення тинкторіальних властивостей м'язових волокон, набряк кардіоміоцитів, ділянок строми навколо судин, по внутрішній поверхні судин візуалізувались явища ви-

раженої лімфогістіоцитарної інфільтрації, з'являлося кровонаповнення вен.

Через 7 діб АПС у I серії щурів відмічено порушення тинкторіальних властивостей, був видимий набряк кардіоміоцитів і незначний строми. У II серії тварин спостерігалось сильно виражене порушення тинкторіальних властивостей, розшарування тканини міокарда, значний набряк строми, помірний набряк кардіоміоцитів і судинної стінки з явищами лімфогістіоцитарної інфільтрації останньої.

Через 14 діб АПС у I серії щурів виявлено помірний набряк строми і виражений набряк кардіоміоцитів. Спостерігалось значно виражене кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла. У II серії тварин відмічено виражене порушення тинкторіальних властивостей, спостерігалися ділянки з відсутніми ядрами кардіоміоцитів та набряком останніх, кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла було вираженим, вени кровонаповненні. У венозній стінці та навколо вен відмічено лімфогістіоцитарну

інфільтрацію. Спостерігалось потовщення стінок артерій, їх набряк, кровонаповнення.

Через 28 діб АПС у I серії тварин відмічено набряк строми, виражений набряк кардіоміоцитів, кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла. У просвіті артерій спостерігалось кровонаповнення, стінки їх були збільшені розмірах. У II серії щурів спостерігалось значне кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла, виражений набряк кардіоміоцитів, набряк строми, набряк судинної стінки з лімфогістіоцитарною інфільтрацією. Зміни були значно вираженішими у цей термін дослідження, порівняно з I серією тварин.

Висновки. Довготривалий гіподинамічний стрес у дитячому та підлітковому періоді життя сприяє погіршенню морфологічної структури міокарда. При розвитку адреналінового пошкодження серця динаміка наростання змін значно більша після 14 доби з часу введення адреналіну у тварин, які зазнали хронічного стресу.

Література

1. Golbidi S, Frisbee JC, Laher I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(12):H1476-98. DOI: 10.1152/ajpheart.00859.2014.
2. Fioranelli M, Bottacchioli AG, Bottacchioli F, Bianchi M, Rovesti M, Rocca MG. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrinology-Based. *Front Immunol*. 2018;9:2031. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02031.
3. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):215-229. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.189.
4. Salama A, Mansour D, Hegazy R. The cardio and renoprotective role of ginseng against epinephrine-induced myocardial infarction in rats: Involvement of angiotensin II type 1 receptor/protein kinase C. *Toxicol Rep*. 2021;8:908-919. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.04.008.
5. Jia JJ, Zeng XS, Li K, Ma LF, Chen L, Song XQ. The expression of thioredoxin-1 in acute epinephrine stressed mice. *Cell Stress Chaperones*. 2016;21(5):935-41. DOI: 10.1007/s12192-016-0722-4.
6. Khdhiri E, Mnafigui K, Ncir M, Feriani A, Ghazouani L, Hajji R, et al. Cardioprotective capacity of a novel (E)-N'-(1-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl) ethylidene)-4-methylbenzenesulfonohydrazide against isoproterenol-induced myocardial infarction by moderating biochemical, oxidative stress, and histological parameters. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(6):e22747. DOI: 10.1002/jbt.22747.
7. Mondello C, Cardia L, Ventura-Spagnolo E. Immunohistochemical detection of early myocardial infarction: a systematic review. *Int J Legal Med*. 2017;131(2):411-421. DOI: 10.1007/s00414-016-1494-1.
8. Alonzo M, Delgado M, Cleetus C, Kumar SA, Thakur V, Chattopadhyay M, et al. Methods for histological characterization of cryo-induced myocardial infarction in a rat model. *Acta Histochem*. 2020;122(7):151624. DOI: 10.1016/j.acthis. 2020.151624.
9. Sheremet IV. Formuvannya zdorovoho sposobu zhyttya ya skladova fizychnoyi kul'tury i sportu. *Naukovi zapysky*. 2014;2:146-151. [in Ukrainian].
10. Denefil OV. Zminy avtonomnoho balansu sertezhoho rytmu tvaryn pry diyi adrenalinu za riznykh typiv pohody. *Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal*. 2008;4:14-15. [in Ukrainian].
11. Denefil OV, Mitz IR vynakhidnyky; Ternopil's'kyy natsional'nyy medychnyy universytet imeni I.YA.Horbachevs'koho, patentovlasnyk. Metod modelyuvannya khronichnoho imobilizatsiynoho stresu, pidsylenoho diyeyu hostroho stresu. Patent Ukrainy № 99821. 2015 Cherv 25. [in Ukrainian].