

Міністерство охорони здоров'я України  
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

На правах рукопису

ГРИНЧАК НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА

УДК 616.13-002.2:575.113:001.5: 611.12:612.17:591.412:611-018.5

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН  
СЕРЦЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АТЕРОСКЛЕРОЗІ ТА  
ЗА УМОВ ГЕННОЇ КОРЕКЦІЇ

14.03.01 – нормальна анатомія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня  
кандидата біологічних наук

Науковий керівник:

Піскун Раїса Петрівна

Заслужений працівник освіти України,

лауреат Державної премії України

в галузі науки та техніки

доктор біологічних наук, професор

Вінниця – 2012

## ЗМІСТ

|   |    |
|---|----|
| Перелік умовних скорочень.....  | 4  |
| Вступ.....  | 5  |
| РОЗДІЛ 1 Огляд літератури.....  | 13 |
| 1.1 Сучасні погляди на структуру і функцію серця.....   | 13 |
| 1.2 Сучасні теорії розвитку атеросклерозу.....  | 20 |
| 1.3 Генна терапія і її застосування при атеросклерозі.....  | 27 |
| РОЗДІЛ 2 Матеріал і методи досліджень .....   | 36 |
| 2.1 Матеріал дослідження .....  | 36 |
| 2.2 Методи дослідження .....  | 40 |
| 2.2.1 Макроморфометричний метод дослідження структурної перебудови<br>серця .....   | 40 |
| 2.2.2 Гістологічне дослідження серця.....   | 41 |
| 2.2.3 Гістохімічний метод дослідження ліпідів.....  | 42 |
| 2.2.4 Мікроморфометричний метод дослідження судин і кардіоміоцитів.....   | 42 |
| 2.2.5 Метод електронномікроскопічного дослідження.....  | 43 |
| 2.2.6 Метод біохімічного дослідження ліпідного спектру сироватки<br>крові .....   | 44 |
| 2.2.7 Електрокардіографічний метод дослідження електричної активно-<br>сті серця.....   | 44 |
| 2.2.8 Кількісний аналіз результатів метричних досліджень із статистичною<br>обробкою результатів .....  | 46 |
| РОЗДІЛ 3 Макроморфометрична оцінка структурної перебудови серця при<br>експериментальному атеросклерозі та при його генній корекції.....          | 47 |
| РОЗДІЛ 4 Структурні зміни міокарду в умовах експериментального<br>атеросклерозу та при його генній корекції.....                                  | 62 |
| РОЗДІЛ 5 Біохімічні показники ліпідного спектру сироватки крові щурів в<br>нормі, при експериментальній патології та за умов генної корекції..... | 98 |

|   |     |
|---|-----|
| РОЗДІЛ 6 Особливості електрокардіографічної активності серця щурів в нормі, при експериментальній патології та генній корекції..... | 112 |
| РОЗДІЛ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....  | 122 |
| ВИСНОВКИ .....  | 136 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....  | 139 |
| ДОДАТКИ.....  | 172 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

апоЕ – аполіпопротеїн Е

ГТ – генна терапія

ЕКГ – електрокардіографія

ІА – індекс атерогенності

ІХС – ішемічна хвороба серця

ЗХ – загальний холестерин

ЛП – ліпопротеїни

ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності

ЛШ – лівий шлуночок

МШП – міжшлуночкова перегородка

ПШ – правий шлуночок

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТГ – тригліцериди

ФЛ – фосфоліпіди

## ВСТУП

**Актуальність теми.** На сьогоднішній день в Україні спостерігається прогресування частоти серцево-судинних захворювань (ССЗ). Гострі форми ішемічної хвороби серця тривалий час займають провідне місце в загальній структурі ССЗ і смертності [33, 49, 85, 135]. Не зважаючи на значні досягнення останніх років в їх діагностуванні та лікуванні, в Україні спостерігається тенденція до помолодження контингенту з даними захворюваннями, несприятливому протіканню захворювання і, як наслідок, збільшення кількості випадків ранньої інвалідизації та смертності осіб працездатного віку [114]. У 2009 р. Україна втратила більш ніж 460 тисяч людських життів внаслідок смертності від ССЗ [3, 5]. Найпоширенішими серед ССЗ є гіпертонічна хвороба – понад 11 млн. та ішемічна хвороба серця (ІХС) – понад 8 млн. осіб [10, 15]. Щодо захворюваності на хвороби системи кровообігу в цілому, то у 2009 році було зареєстровано 5.271,8 випадків з діагнозом, встановленим вперше в житті, на 100 000 населення [147]. Відповідно, поширеність ССЗ становила 56.274,0 на 100 000 населення [76, 152]. Упродовж року реєструється близько 50 тисяч інфарктів міокарда та 110 тисяч інсультів [163, 193, 208]. ІХС посідає чільне місце у структурі смертності від ССЗ – 66,6 %, сягаючи 42,2% у працездатному віці. На сьогодні основна причина розвитку ІХС – атеросклероз – розцінюється як одна із форм хронічного запалення, в основі якого лежить порушення холестеринового обміну. Зміни в ліпідному і ліпопротеїдному спектрах крові належать до біохімічних факторів, які провокують розвиток атеросклерозу [2, 15, 16, 175]. У даний час гіперхолестеринемія вважається визнаним фактором ризику атеросклерозу та ІХС [52, 53]. В українській популяції рівень загального холестерину перевищує норму у віковій групі від 40 до 60 років у 48,5% чоловіків і 56,3% жінок, а поширеність і смертність від ІХС залишається однією з найвищих серед країн Європи [7, 44, 204, 209, 260].

Актуальність даної проблеми для України зумовлена також широкою поширеністю ожиріння, особливо в середній і старшій вікових групах, оскільки одним з основних модифікованих факторів ризику розвитку кардіоваскулярної патології є надлишкова маса тіла і пов'язаний з нею комплекс метаболічних порушень [67, 165].

Атеросклероз є мультифакторним захворюванням. Його розвитку сприяє наявність як немодифікованих (родинний анамнез, спадкові дисліпідемії, стать, вік), так і модифікованих чинників ризику (гіпертонія, цукровий діабет, тютюнопаління, ожиріння, гормональна контрацепція, гіподинамія) [62, 78, 126, 196, 210, 212]. Згідно з сучасними уявленнями, головними складовими атеросклеротичного процесу є порушення ліпідного обміну, як кількісні, так і якісні, дисфункція ендотелію, активація тромбоутворення та запалення, а саму бляшку розглядають як варіант запальної гранулеми [25, 37, 54]. Деякі дослідники основою патогенезу атеросклерозу вважають дефіцит в клітинах есенціальних полієнових жирних кислот [68, 74, 155, 200, 234, 242]. Також існують думки про вплив бактеріальних ліпополісахаридів (ендотоксинів) на розвиток і прогресування атеросклерозу [206, 223, 226, 233].

Велике значення приділяється ролі імунної системи в атерогенезі. На думку багатьох вчених запалення присутнє на всіх стадіях атерогенезу. У формуванні атеросклеротичної бляшки, крім пошкодження ендотеліоцитів і гладком'язових клітин, мають значення клітини запалення – мононуклеарні фагоцити і Т-лімфоцити [60, 151, 191, 194, 201]. При атеросклерозі відмічаються зміни не тільки структурні, а й функціональні і біохімічні, тому ця патологія вимагає комплексного вивчення.

Наявність великого різноманіття лікарських засобів нажаль не задовольняє потреби практичної медицини, так як вони часто діють лише на якусь одну певну ланку патогенезу дисліпідемії та атеросклерозу. Невирішеною являється проблема профілактики, лікування і діагностики

дисліпопротеїнемій, атеросклерозу та їх ускладнень [27, 61, 72, 197, 202, 241, 252]. Поширеність атеросклерозу та його важкі ускладнення обумовлюють необхідність пошуку нових засобів, які б діяли на всі ланки атерогенезу і які б сприяли регресу склеротичних змін в органах. У той же час не вдається розробити надійні засоби, які б збільшували рівень антиатерогенних ліпопротеїдів високої щільності, що значно знизило б ризик клінічних проявів атеросклерозу.

Із генетичних чинників, які причетні до атерогенезу, на сьогодні відомі поліморфні гени аполіпротеїна В, аполіпопротеїна Е (апоЕ), ліпопротеїдліпази, рецепторів ліпопротеїнів низької щільності, білка–переносника ефірів холестерину, параоксонази, ангіотензиногена, рецепторів ангіотензина II, ендотеліальної синтетази оксида азоту, глутатіон – S – трансферази [6, 192, 248]. Тому, на наш погляд, більш доцільним для лікування атеросклерозу може бути застосування генної терапії, дія якої спроможна одночасно впливати на різні ланки патогенезу захворювання, які б сприяли регресу склеротичних змін в органах, а особливо в серці.

У зв'язку з широким поширенням атеросклерозу та його ускладнень морфологічні зміни в органах викликають особливу зацікавленість. Аналізуючи наукову літературу стосовно даної теми, встановлено, що мало уваги приділяється вивченню морфофункціональних змін внутрішніх органів на різних рівнях їх структурної організації, особливо на макроморфометричному та ультрамікроскопічному рівнях [12, 22, 100, 258]. Відсутність комплексних досліджень структури серця при експериментальному атеросклерозі в умовах генної корекції, визначили актуальність проблеми і необхідність виконання даної роботи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження виконано відповідно до плану Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і є частиною науково-дослідницької роботи кафедри медичної біології

„Морфофункціональний стан кровоносного русла та клітинних елементів органів і тканин при експериментальному атеросклерозі в умовах генної терапії” (№ держреєстрації 0108U001484). Здобувачка є співвиконавцем даної наукової теми, їй належать результати морфологічних та функціональних досліджень серця щурів в нормі, при експериментальному атеросклерозі та його генній корекції. Тема дисертації затверджена проблемною комісією МОЗ і АМН України «Морфологія людини» 28 травня 2009 р. (протокол № 93).

**Мета дослідження:** встановити особливості морфофункціональних змін кровоносного русла та клітин серця щурів в умовах експериментального атеросклерозу та при його корекції геном аполіпропротеїна Е (апоЕ).

**Завдання дослідження:**

1. Провести морфометричну оцінку структурної перебудови частин серця при експериментальному атеросклерозі та при його корекції порівняно з нормою.

2. З'ясувати на тканинному та клітинному рівнях закономірності просторових взаємовідношень кровоносного артеріального русла і кардіоміоцитів серця в нормі, при експериментальному атеросклерозі і корекції.

3. Визначити характер і динаміку ультраструктурних характеристик капілярного русла та кардіоміоцитів в нормі, при змодельованій патології і її корекції.

4. Провести порівняльне вивчення особливостей біохімічних показників ліпідного обміну сироватки крові та показників електрокардіографічної активності серця щурів в нормі, при змодельованій патології і її корекції.

5. Співставити отримані результати впливу гену апоЕ з комплексним урахуванням структурно-функціональних змін вивчених структур серця для їх інтерпретації.



*Об'єкт дослідження:* морфогенез експериментального атеросклерозу в умовах корекції.

*Предмет дослідження:* особливості структурно-функціональних змін серця на органному, тканинному, клітинному і субклітинному рівнях його організації при експериментальному атеросклерозі та за умов його генної корекції.

*Методи дослідження:* експериментальний – для створення моделі пригнічення функції щитоподібної залози та моделі атеросклерозу; масометричний та планіметричний – для вивчення структурно-просторової організації камер серця; гістохімічний – для виявлення ліпідів в серцевому м'язі; гістологічний, електронномікроскопічний та мікрометричний – для дослідження якісних і кількісних характеристик кровоносних судин і кардіоміоцитів в нормі, при експериментальному атеросклерозі та його корекції; біохімічний – для дослідження ліпідного спектру сироватки крові; електрокардіографічний – для оцінки електричної активності серця і порушень коронарного кровообігу та їх змін при генній корекції; математичний та статистичний – для об'єктивізації отриманих цифрових даних і визначення ступеня достовірності.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше комплексним морфологічним дослідженням серця встановлено особливості його змін на різних рівнях структурної організації при експериментальному атеросклерозі та при його генній корекції. Виявлено, що при порушенні ліпопротеїдного обміну в серці виникає його структурна перебудова у вигляді гіпертрофії окремих частин і ділятці камер серця, атеросклеротичні пошкодження коронарних артерій, які характеризуються ліпідними плямами інтими та інфільтрацією ліпідами стінки артеріальних судин. В міокарді виникають явища дистрофії, деструкції, некробіозу та некрозу кардіоміоцитів, розростання сполучної тканини. Порушується функція гістогематичного бар'єру за рахунок розширеного перикапілярного простору, знижується

енергозабезпечення тканин міокарду та його скоротлива функція в результаті дистрофії крист мітохондрій та контрактури і лізису міофібрил. Вперше представлено порівняльну оцінку впливу гену апоЕ на перебіг експериментального атеросклерозу в міокарді щурів. Встановлено, що введення гену апоЕ з метою корекції покращує кровопостачання міокарду (зменшується товщина стінки артерій, збільшується діаметр і площа просвіту судин), що сприяє регресу патологічних змін міокарду, вираженому відновленню ультраструктур кардіоміоцитів.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані нові морфологічні дані про особливості структурно-функціональних змін серця на органному, тканинному, клітинному, субклітинному рівнях організації при експериментальному атеросклерозі представляють науково-практичний інтерес і мають практичне значення, оскільки дозволяють розкрити характер перебудови компонентів серця при експериментальному атеросклерозі, розширюють і поглиблюють знання про компенсаторно-адаптаційні можливості серця при даній патології. Отримані результати дослідження показують особливості морфофункціональних змін кровоносних артеріальних судин і кардіоміоцитів при генній корекції, дають можливість оцінити ступінь ефективності дії гену, а також доцільність його використання в практичній медицині.

Розроблено спосіб «Застосування гену аполіпопротеїну Е (апоЕ) як засобу для профілактики кардіосклерозу» (Патент України на корисну модель № 64452).

Основні положення, висновки та наукові розробки дисертаційного дослідження впроваджені в науково-дослідну роботу і використовуються в педагогічній практиці при читанні лекцій і на практичних заняттях кафедри анатомії людини та гістології медичного факультету Ужгородського національного університету; кафедри анатомії людини Запорізького державного медичного університету; кафедри анатомії людини ім. М.Г.

Туркевича Буковинського державного медичного університету; кафедри медичної біології та кафедри анатомії людини Української медичної стоматологічної академії; кафедр гістології та нормальної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**Особистий внесок здобувача.** Представлена дисертаційна робота є особистою науковою працею здобувача. Автор самостійно провела інформаційний пошук та аналіз джерел літератури, відбір експериментальних тварин і забір матеріалу для світлової та електронної мікроскопії з наступною їх обробкою, заливкою та приготуванням препаратів. Самостійно провела електрокардіографічне, макроморфометричне дослідження, опис гістологічних препаратів і електронограм, провела мікроморфометрію з наступною статистичною обробкою отриманих результатів та оформленням дисертації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належать результати експериментальних досліджень, їх аналіз і систематизація матеріалу, підготовка публікацій до друку. Автор провела аналіз та узагальнення результатів дослідження і разом з керівником сформулювала основні положення і висновки дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюднені на V Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології „Досягнення та перспективи клінічної фармакології” (Вінниця, 2008); науково-практичній конференції „Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень” (Тернопіль, 2008); конгресі “Человек и лекарство” (Краснодар, Росія, 2008); III Міжнародній конференції молодих науковців. «Біологія: від молекули до біосфери» (Харків, 2008); II з’їзді фізіологів СНД (Кишинэу, Молдова, 2008); V Львівсько-Люблінській конференції з експериментальної та клінічної біохімії (Львів, 2008); 45-й науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини» (Вінниця, 2009); IV Міжнародній науковій конференції студентів

та молодих вчених «Сьогодення та майбутнє медицини» (Вінниця, 2009); I науковій конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2010); на V з'їзді анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України (Вінниця, 2010); на VI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології «Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина» (Вінниця, 2010); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Генетична і регенеративна медицина: проблеми та перспективи» (Київ, 2010); X науковій конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання геронтології та геріатрії», присвяченій пам'яті академіка В.В. Фролькіса (Київ, 2011); II міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Вінниця, 2011); науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної та експериментальної фармакології» (Київ, 2011); науково-практичній конференції «Морфологічні аспекти мікроциркуляції в нормі та патології» (Тернопіль, 2011).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 25 наукових праць, з них 4 – у фахових виданнях, 5 – у наукових журналах, 15 – у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, 1 патент на корисну модель.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 Сучасні погляди на структуру і функцію серця

Дослідження структурної організації серця та судин, завдяки яким орган функціонує, є предметом детального вивчення багатьох науковців як в нормі, так і при патологічних станах [78, 134, 150].

У людини, як і в інших ссавців, серце (cor) є чотирикамерним м'язовим органом, функція якого полягає в ритмічному всмоктуванні крові (під час розслаблення стінок серцевих камер – діастоли) та нагнітанні її в кровоносну мережу під час систоли – скорочення камер серця. Серце кожної людини завбільшки з її кулак і формою нагадує конус [97, 126].

Верхівка серця (apex cordis) спрямована донизу, ліворуч і вперед, а основа (basis cordis) – догори, праворуч і назад. Таким чином, довга вісь серця йде від його верхівки знизу догори, зліва направо і спереду назад (приблизно 12-13 см завдовжки). Найбільший поперечний розмір серця 9-10 см, а передньозадній – 6-7 см. Маса чоловічого серця в середньому становить 300,0, а жіночого – 200,0 г [ 2, 136, 155].

Розрізняють чотири поверхні серця (груднинно-реброву, діафрагмову, дві легеневі) і правий край. Груднинно-реброва (передня) поверхня (facies sternocostal) випукла, торкається грудної стінки лише ділянкою верхівки. Діафрагмова (нижня) поверхня (facies diaphragmatica) повністю прилягає до діафрагми, розташованої на щільній печінці, внаслідок чого ця поверхня серця сплюснена. Легеневі поверхні (facies pulmonalis dextra et sinistra) звернені до легень. Правий край (margo dexter) належить до стінки правого шлуночка [59].

На поверхні серця розташовані: вінцева борозна (sul. coronarius), на межі між передсердями та шлуночками, передня (sul. interventricular anterior)

і задня (sul. interventricularis posterior) міжшлуночкові борозни. Дві останні борозни, які йдуть поздовжньо на межі між шлуночками, на верхівці серця переходять одна в одну, а згори (спереду і ззаду) сполучаються з вінцевою борозною серця. В серці всіх хребетних є праве та ліве передсердя, які займають меншу частину серця біля його основи, і правий та лівий шлуночки, що становлять більшу його частину [49, 78, 133]. Передсердя розділені міжпередсердною перегородкою, а шлуночки – міжшлуночковою.

Встановлено, що стінка серця складається з трьох оболонок: зовнішньої – епікарда, середньої – міокарда та внутрішньої – ендокарда. Стінка має різну товщину, залежно від розвитку м'язової оболонки [53].

Епікард (epicardium) є вісцеральним листком серозного осердя, що тонкою пластинкою вкриває серцевий м'яз ззовні, щільно з ним зростається (за винятком серцевих борозен, де під епікардом часто відкладається жирова тканина) [183].

Міокард (myocardium) складається з особливої серцевої посмугованої м'язової тканини. Це найпотужніша оболонка серцевої стінки. Найбільшу товщину має міокард лівого шлуночка (близько 20 мм), тонший міокард правого шлуночка (5-8 мм), а ще тонший – передсердь (2-3 мм), що залежить від функціонального навантаження [184, 192]. Міокард передсердь відділяється від міокарда шлуночків волокнистим скелетом серця. Він складається з волокнистих кілець (anulus fibrosus dexter et sinister), що залягають навколо правого та лівого передсердно-шлуночкових отворів, і правого та лівого волокнистих трикутників (trigopit fibrosum dexter et sinister), які лежать у тій самій площині між лівим передсердно-шлуночковим і аортальним отворами. Міокард передсердь складається з двох шарів: зовнішнього колового, спільного для обох передсердь, причому м'язові пучки в ньому йдуть переважно поперечно (спереду вони міцніші, ніж позаду), і внутрішнього, окремого для кожного передсердя. М'язові пучки цього шару, прикріплюючись до волокнистого скелета серця, тягнуться переважно

поздовжньо у вигляді петель і лише частково циркулярно (головним чином навколо отворів порожнистих вен) [244]. Міокард шлуночків складається з трьох шарів м'язових пучків: зовнішнього та внутрішнього косопоzdовжніх (спільних для обох шлуночків) і середнього колового, окремого для кожного шлуночка [73]. М'язові пучки зовнішнього та внутрішнього шарів, почавшись на волокнистих трикутниках і кільцях, спускаються косо донизу (спереду - справа наліво, ззаду – зліва направо) до верхівки серця, де утворюють завиток серця (*vortex cordis*). Звідси вони прямують косо догори і закінчуються на каудальній поверхні волокнистого скелета, причому частина м'язових пучків зовнішнього шару переходить у внутрішній шар і навпаки, а частина пучків залишається в межах свого шару. Нарешті, частина м'язових пучків внутрішнього шару формує сосочкові м'язи та сухожилкові хорди. Коловий м'язовий шар шлуночків – найпотужніший, причому м'язові пучки його ніколи не переходять з одного шлуночка до іншого [12, 227].

Ендокард (*endocardium*) вистеляє камери серця, гребенясті та сосочкові м'язи, м'ясисті перекладки, сухожилкові струни й через утворення дуплікатур формує клапани серця (півмісяцеві і стулкові) [123].

Стінка серця добре постачається кров'ю, судинні стовбури широко між собою сполучаються. Поряд з цим судинні анастомози кровоносного русла серця з кровоносними судинами суміжних органів і тканин досить слабкі (через судини осердя та середостіння) [73].

Слід відмітити, що у щурів серце розташоване в проміжку між III-VII ребрами по серединній лінії і майже в горизонтальній площині [50, 87, 156]. Поздовжня вісь серця щура прямує в каудальному напрямку, дещо вентральну та вліво. У серці щура розрізняють: основну, верхівкову, вентральну, дорсальну та каудальну поверхні, а також правий та лівий краї. Довжина серця щура становить 1,4 см, діаметр – 0,78-0,94 см. Окружність основи серця дорівнює 2,4-3,1 см. Маса серця в середньому становить 1,4 г [133, 149, 150]. Серце майже з усіх сторін оточено легеньми і вільне лише у

передньо-нижній частині. Від краніального відділу основи серця відходить аорта та легенева артерія. У праве передсердя впадають верхня та нижня порожнисті вени. По задній поверхні в ліве передсердя впадають 5-6 легневих вен. Серце щурів також має чотири камери: два шлуночки та два передсердя, розмежовані перегородками. Перегородки між шлуночками, а також між передсердями та шлуночками не дуже чітко проектується у вигляді борозен на вентральній поверхні серця. Передсердя розташовуються в ділянці основи серця, займаючи приблизно одну третину загального об'єму, шлуночки локалізуються каудальніше. На ліву бічну половину грудної клітки проектується: лівий та правий шлуночки, ліве вушко та частина лівого передсердя. Справа та дещо спереду від початку аорти та легеневої артерії знаходяться верхній кінець правого передсердя та його вушко, зліва та дещо нижче від цих судин розташоване ліве вушко, каудальніше – обидва шлуночки, причому лівий шлуночок розміщений зліва й каудальніше правого та утворює верхівку серця [12, 99, 156, 176].

Мікроскопічна будова серцевого м'яза відрізняється рядом особливостей від будови скелетної поперечно-посмугової мускулатури. Насамперед серцевий м'яз має сітчасту структуру, утворену з кардіоміоцитів, тонка будова яких в загальному дуже схоже з поперечносмугастими волокнами соматичної мускулатури. Сітчаста будова досягається в результаті розвитку зв'язків між кардіоміоцитами. Зв'язки встановлюються за допомогою бічних перемичок, так що у своїй сукупності вся мережа утворює вузькопетлистий синцитій. Вільні кінці у поперечинах цієї мережі є тільки в межах фіброзного кільця, до якого прикріплюються кінці окремих м'язових волокон [32, 98]. В саркоплазмі м'язових волокон можна бачити міофібрили, розташовані більш-менш радіально і розчленовані на диски, аналогічні тим, які зустрічаються в соматичній мускулатурі. В саркоплазмі розташовуються і ядра. Однак на відміну від соматичної мускулатури ядра розташовуються не в поверхневих шарах саркоплазми, а в її центральній частині [181].



Слід зазначити, що саркоплазма кардіоміоцитів багата різними включеннями. У ній можна знайти глікоген і значну кількість жирових речовин, серед яких багато фосфоліпоїдів. Жирові речовини присутні як у вигляді явного жиру, так і в маскованому стані. При багатьох, захворюваннях, що викликають жирову дегенерацію, кількість явного жиру збільшується, хоча загальна його кількість зменшується. Крім того, в саркоплазмі навколо ядра постійно зустрічаються зернятка пігменту, які звичайно, до старості збільшуються в кількості [42, 125]. По поверхні кардіоміоцити покриті дуже тонкою оболонкою, яка виступає на зрізах у вигляді різко окресленої лінії. Цю оболонку можна порівнювати з сарколемою, але чи представляє вона насправді таку, сказати важко [115, 144, 238].

На поздовжніх розрізах серцевого м'яза виявляються ще особливі смужки, що перетинають в поперечному напрямку окремі м'язові поперечини. Ці смужки отримали назву спаюючих ліній, або вставних пластинок, або дисків. Форма пластинок може бути різною. У більшості, випадків вони мають форму правильної прямої лінії, але зустрічаються пластинки, що утворюють уступи, що надає їм вигляду структури, побудованої на зразок сходів. Як морфологічне, так і фізіологічне значення спаюючих пластинок залишається значною мірою неясним. Якщо придивитися до поздовжнього розрізу, то можна помітити, що м'язова мережа підрозділяється цими пластинками на окремі території (названі іноді сегментами), у кожній з яких лежить одне, два, а іноді і більше ядер. Ця обставина дала привід деяким авторам з відомими на те підставами бачити в цих смужках клітинні кордони і вважати серцевий м'яз клітинним утворенням [96, 184].

Новітні дані, особливо спостереження над ростом клітин міокарда ембріонів в культурах *in vitro*, коли відбувається вивільнення клітинних територій саме по межах описуваних смужок, безсумнівно є серйозним підтвердженням поглядів тих авторів, які розглядають серцевий м'яз як

клітинне утворення [16, 18, 58, 169, 183]. Проте дані гістогенезу та сама будова вставних пластинок змушують у цьому дещо сумніватися. Вставні пластинки з'являються на пізніх стадіях розвитку і збільшуються в кількості до старості. Що стосується будови цих пластинок, то міофібрили проходять через них, не перериваючись, але втрачають на місці смужок поперечну смугастість. Висловлювалося припущення і про те, що вставні пластинки є місцями зростання м'язових клітин. У свій час досить ймовірною здавалася гіпотеза, що розглядає вставні пластинки як проміжні сухожилля, завдяки яким вся м'язова мережа серця розбивається на мікроскопічні функціональні елементи, м'язові сегменти [148].

Між м'язовими волокнами міокарда, як і в соматичної мускулатури, розташовується пухка сполучна тканина. Усередині пучків (*perimysium internum*) сполучнотканинні прошарки складаються з дуже ніжної сполучної тканини ретикулярного типу (решітчасті волокна), в якій спостерігаються численні щілини, наповнені лімфатичною рідиною (щілини Генле). М'язові волокна обплетені густою мережею кровоносних капілярів, що мають такий же характер, як і у скелетних м'язах. Що стосується лімфатичних судин, то питання про їх розподіл в міокарді і про їхнє ставлення до згаданих щойно лімфатичних просторів не може вважатися вирішеним. У всякому разі в міокарді їх дуже мало, а може, й немає зовсім. У більш товстих прошарках сполучної тканини міокарда зустрічаються і еластинові волокна. В міокарді передсердь їх більше і вони грубіші, ніж в міокарді шлуночків, де ними утворюються дуже тонкі мережі [166, 169].

Поява електронного мікроскопа дала можливість проведення детального вивчення ультраструктурних компонентів кардіоміоцитів. Так, кожна міофібрила складається із поздовжньо розташованих ізотропних (I) та анізотропних (A) дисків, які по-різному заломлюють світло і цим надають міофібрилі посмугованості. Під електронним мікроскопом можна побачити, що диски мають досить складну будову, де спостерігаються тонкі щільні

смужки, що проходять посередині кожного світлого I-диска – Z-лінії (мембрани), які ділять міофібрилу на саркомери. Кожен саркомер складається із темного диска А і двох половинок світлих дисків І, розташованих по обидва боки від нього [21, 70, 73]. При детальнішому вивченні деякими авторами тонкої структури дисків було встановлено, що вони складаються з двох видів тонких ниток – протофібрил: товстіші з них (близько 15 нм) побудовані з білка міозину (молекулярна маса 460 кД), а тонші протофібрили (5-7 нм) – з білків актину (молекулярна маса 43 кД), тропоміозину (молекулярна маса 70 кД) і трьох субодиниць (І, Т, Р), тропоніну з масою від 18 до 35 кД [113, 171].

Ряд авторів вважають, що розвиток гетерогенності кардіоміоцитів за станом скорочувального апарату ґрунтується на перетвореннях білкового складу міофібрил, що спрямовані до заміщення “ембріональних” ізомолекулярних форм “зрілими” [115, 132]. В результаті зазначених перетворень відбувається формування двох типів скорочувальних клітин:

- 1) активних (що містять “зрілі” контрактильні білки з високою функціональною активністю в фізіологічних умовах);
- 2) резервних (що містять “ембріональні” ізоформи білків, які активуються в умовах внутрішньоклітинного ацидозу).

В інтрамуральній і субепікардіальній зонах міокарда шлуночків мають перевагу активні скорочувальні кардіоміоцити. Резервні міоцити поєднуються в різні за чисельністю клітинні групи або розташовуються поодинокі; в систолічній фазі вони перебувають в релаксованому стані, але їх мембрани мають здатність до проведення електричного імпульса. Ступінь розвитку скорочувального апарату серця і ступінь “функціональної” гетерогенності кардіоміоцитів в передсердному міокарді суттєво поступається показникам шлуночків [21, 168].

Скорочувальні кардіоміоцити перебувають в трьох метаболічних режимах:

1) систоло-діастолічний (низька інтенсивність гліколізу в діастолі та висока його інтенсивність в систолі на фоні стабільно активного цикла трикарбонних кислот і низької інтенсивності пентозо-фосфатних реакцій в обох фазах серцевого скорочення);

2) метаболічний спокій (низька активність енергетичних циклів у систолі та діастолі);

3) внутрішньоклітинна регенерація (висока інтенсивність циклу трикарбонних кислот та низька активність гліколітичних і пентозо-фосфатних реакцій незалежно від фази серцевого скорочення) [142].

Мітохондріальний апарат кардіоміоцитів передбачає наявність двох режимів роботи мітохондрій, один з яких представлений високоенергетичними органелами в ортодоксальній і конденсованій конфігураціях, а другий – низькоенергетичними мітохондріями. Ортодоксальна та конденсована конфігурації високоенергетичних органел перебувають у стані динамічної рівноваги і відображають характер їх функціонування, при якому близько 10% міжміофібрилярних мітохондрій складають функціональний резерв. Протягом кардіоміогенезу відбувається закономірне підвищення ступеня гетерогенності мітохондріального апарату, при якому значно збільшується вміст високоенергетичних органел [117, 132].

## 1.2 Сучасні теорії розвитку атеросклерозу

На сьогоднішній день існує велика кількість теорій атерогенезу (холестеринова, запальна, інфекційна, спадкова та ін.) [137, 170, 179]. Слід зазначити, що ці гіпотези не конкурують між собою, а взаємно доповнюють одна одну.

Відповідно холестеринової теорії збільшення вмісту холестерину в складі ліпопротеїнів вважається основою патогенезу атеросклерозу і в подальшому лікування дисліпідемій і атеросклерозу зводилось до „боротьби”

з підвищеним рівнем холестерину в сироватці крові (гіполіпідемічна терапія), а зменшення надходження холестерину з їжею стало основою первинної профілактики атеросклерозу [154]. Холестеринова теорія не втратила своєї актуальності і сьогодні. Проте атеросклероз не можна розглядати як звичайне механічне вбудовування в стінку судини надлишку холестерину і ліпідів, які надходять в організм з навколишнього середовища. Ліпідне навантаження викликає розвиток складних порушень обміну ліпідів, ліпопротеїдів (ЛП), вуглеводів, активацію ендогенного синтезу холестерину, системного запалення і системного оксидантного стресу, інсулінорезистентності і наявності атерогенних форм ліпопротеїнів [157]. Інші автори стверджують, що вживання харчових жирів призводить до ліпемії. При цьому лише у хворих на ішемічну хворобу серця виражена гіпертригліцеридемія поєднується з проатерогенними відхиленнями рівнів ліпідних і білкових компонентів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і високої щільності (ЛПВЩ), зростання концентрації холестерину, ЛПНЩ, аполіпопротеїну В, зниженням холестерину ЛПВЩ [146]. Всі відомі класи ліпопротеїнів містять різні апобілки. ЛПНЩ, як найбільш атерогенні, містять аполіпопротеїн В100, підвищення рівня якого в крові являється фактором ризику розвитку атеросклерозу. Існують аполіпопротеїни, які сприяють регресії атеросклеротичних пошкоджень. Так, експериментально доведено, що надекспресія аполіпопротеїну А1 та аполіпопротеїну Е (апоЕ) викликає у мишей зниження розвитку атеросклерозу [218].

Існують теорії, згідно з якими основу патогенезу атеросклерозу складає порушення перенесення ЛП і активного поглинання клітинами есенціальних полієнових жирних кислот, дефіцит їх в клітинах і наступне компенсаторне посилення синтезу ендогенних полієнових жирних кислот [161, 162].

В останні роки запальна теорія атерогенезу набула широкого визнання завдяки даним багатьох експериментальних та клінічних досліджень [51, 121, 164]. У процесі запалення основна роль належить клітинам крові –

моноцитам [219, 224]. Моноцити та лімфоцити зв'язуються зі специфічними ендотеліальними молекулами адгезії, які сприяють міграції клітин крові в субендотеліальний простір під впливом моноцитарного хемоатрактивного протеїну і фактору некрозу пухлин [111]. Наступний етап запалення при атерогенезі – диференціація моноцитів в макрофаги [198]. Це відбувається під впливом моноцитарного колонієстимулюючого фактору, гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулюючого та інших факторів, які виробляються ендотелієм. Частина моноцитів перетворюється в макрофаги, які в подальшому синтезуватимуть прозапальні цитокіни, під впливом яких відбувається міграція гладеньких м'язових клітин з медії в інтиму [216]. Інша частина трансформованих макрофагів, захоплюючи модифіковані ЛП, перетворюються в піністі клітини [92, 207]. Поява пінистих клітин являється маркером атеросклеротичного процесу [160]. Необхідно відмітити, що атерогенні класи ЛП, особливо так звані маленькі щільні частинки, можуть вільно проникати через ендотеліальний бар'єр і накопичуватись в підендотеліальному просторі. Там вони підлягають додатковій модифікації, що призводить до інтенсивного захоплення їх макрофагами [110, 138]. На думку багатьох авторів, саме запалення є неспецифічною, але універсальною реакцією ендотелію на пошкодження, що викликається різноманітними несприятливими впливами, які відомі як фактори ризику атеросклерозу [59, 195].

Важливим напрямком дослідження атерогенезу є вивчення міжклітинних взаємодій, які регулюються цитокінами. Цитокіни з імунобіологічної точки зору – це білки чи глікопротеїни з середньою молекулярною масою, які виробляються переважно клітинами імунної системи, без специфічності по відношенню до антигенів і являються медіаторами міжклітинних взаємозв'язків при імунній відповіді, гемопоезі, запаленні і при міжсистемних взаємовідносинах [36, 199, 222]. Цитокіни діляться на кілька груп: інтерлейкіни, інтерферони, цитокіни з цитотоксичною активністю,

гемопоеичні цитокіни, колонієстимулюючі фактори [235, 247]. В процесі запалення при атерогенезі приймають участь всі перераховані групи цитокінів, але одні з них (інтерлейкіни-1, 2, 6, фактор некрозу пухлин) мають прозапальні властивості і сприяють прогресуванню атеросклерозу, а інші (інтерлейкіни – 4, 10) – стримують атерогенез завдяки протизапальним властивостям [37, 48, 203]. Заслужують на увагу роботи, присвячені вивченню ролі трансформуючого фактору росту  $\beta$  у патогенезі атеросклерозу [154]. Функції даного фактору на окремих етапах атерогенезу різні. На початкових етапах цей цитокін гальмує переродження макрофагів у пінисті клітини, гальмує проліферацію інтактних гладком'язових клітин, але відмічені і проатерогенні властивості трансформуючого фактору росту  $\beta$  через порушення балансу між про- і антизапальними цитокінами [171].

За останні роки з'явилося багато робіт, присвячених вивченню механізмів розвитку атеросклерозу, в яких роль пошкоджуючих факторів відводиться інфекціям [13, 14, 90]. На роль інфекційних агентів претендують вірус простого герпесу, цитомегаловірус, вірус Епштейн-Бара, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* [66, 116]. Виявлені деякі властивості вірусу герпесу, які можуть сприяти розвитку атеросклерозу, а саме: тропність до судинної стінки, здатність формувати латентну інфекцію, викликати негативні зміни ендотелію [19, 139, 263, 267]. Деякі експериментальні роботи доводять роль цитомегаловірусу у виникненні атеросклерозу [145]. Так, мишей з блокованим геном, що відповідає за синтез аполіпопротеїну E, заражали цитомегаловірусом. Через кілька днів відмітили підвищення рівня цитокінів та атеросклеротичні зміни в аорті [205]. В інших роботах автори визначали вміст ДНК *Chlamydia pneumoniae*, вірусу простого герпесу і цитомегаловірусу методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в атеросклеротично змінених ділянках судин. Результати показали наявність ДНК цих збудників в пошкоджених судинах [217, 266]. Про роль *Chlamydia pneumoniae* в атерогенезі свідчать позитивні результати лікування хворих з

кардіоваскулярними захворюваннями антибіотиками [13, 228]. Вчені з лабораторії ім. М.М. Анічкова у своїх дослідженнях з вивчення патогенетичної ролі *Chlamydia pneumoniae* в атерогенезі притримувались двох напрямків: використання методів виявлення збудника в стінці артерій і аналіз особливостей морфогенезу атеросклерозу на тлі хламідійної інфекції. Результати виявили хламідії в ліпідних плямах і атеросклеротичних бляшках [111]. В більшій половині хворих атеросклерозом виявляються антитіла до родо- і видоспецифічним антигенам хламідій в судинах на різних стадіях атеросклеротичного процесу. Хламідії можуть знаходитись в бляшках у пацієнтів молодого віку. Зазвичай, наявність хламідій в організмі людини підтверджується полімеразно-ланцюговою реакцією (ПЛР) або імунохімічними методами, але описаний один випадок виявлення даного збудника у пацієнта з важкою формою ішемічної хвороби серця методом посіву матеріалу на поживне середовище [236]. Останнім часом з'являються роботи про роль вірусу грипу в прогресуванні атеросклерозу [26]. Так, у хворих з прогресуючими клінічними проявами атеросклерозу вміст в крові антитіл до вірусу грипу типу А значно вище, ніж у пацієнтів без клінічних ознак загострення даного захворювання [65]. Крім того, в біоптатах висхідної аорти за допомогою ПЛР виявлено інфікування вірусом грипу. Це свідчить про можливий патогенетичний зв'язок грипозної інфекції з прогресуванням клінічного перебігу атеросклерозу. Важливу роль в патогенезі атерогенезу має здатність вірусів грипу проникати в соматичні клітини через рецептори до ЛПНЩ. Запальна реакція, що супроводжує грипозну інфекцію, сприяє значному підвищенню вмісту в крові ЛПНЩ за рахунок активації перекисного окислення ліпідів. Інші дослідження показують, що значно більша серопозитивність до *Helicobacter pylori* спостерігається у хворих з ІХС, ніж в контрольній групі без даного захворювання [243]. Усі перераховані мікроорганізми являються внутрішньоклітинними паразитами, володіють тропністю до тканин судин, здатні до персистенції і аутогенної інфекції.



Відомо також, що атеросклероз відноситься до мультифакторної патології, до розвитку якої поряд з впливом навколишнього середовища призводить спадковість [55, 174, 220]. Результати великої кількості популяційних, клінічних та експериментальних досліджень свідчать, що існує зв'язок між наявністю мутацій окремих генів і їх варіабельністю з одного боку та порушеннями ліпідного обміну – з іншого [29]. Завдяки успіхам молекулярної біології було доведено, що причиною порушень ЛП обміну є мутації гена рецепторів до ЛПНЩ, гена головного білка ЛПВЩ (апо-А1), гена апоЕ, що супроводжується підвищенням рівня ЛПНЩ. Мутації гена апо-С2 сприяють значному підвищенню рівня тригліцеридів при нормальному рівні холестерину. Відомі мутації гена NO-синтетази, гена ангіотензин-перетворюючого ферменту та ін. Про значний вплив спадкових факторів при таких відомих захворюваннях як ішемічна хвороба серця (які зазвичай починаються пізно) часто свідчить рання маніфестація захворювання у вигляді клінічних проявів стенокардії або інфаркту міокарду [47]. При гомозиготній формі сімейної гіперхолестеринемії, обумовленої мутацією гена білка-рецептора до ліпопротеїнів низької щільності, виявлено, що еруптивні і сухожилльні ксантоми та ксантелазми повік з'являлись вже в п'ятирічному віці, а в деяких випадках і при народженні. Крім того, у хворих зі спадковими формами гіперхолестеринемії були виявлені порушення в ліпідному спектрі сироватки крові, атеросклеротичні пошкодження клапанів серця, аорти, коронарних артерій, магістральних артерій голови і нижніх кінцівок [93].

Всі описані гіпотези і теорії розвитку атеросклерозу не можна розглядати окремо, вони одна одну доповнюють, що дає підстави створення так званої інтегральної теорії. Але поглиблення знань про можливі механізми виникнення та патогенезу атеросклерозу дало змогу виділити дві основні фази атерогенезу: 1) утворення атеросклеротичної бляшки з розвитком коронарного стенозу, клінічним проявом якого являється стабільна

стенокардія напруги; 2) дестабілізація і порушення цілості бляшки з наступним тромбоутворенням, яке лежить в основі інфаркту міокарда і раптової коронарної смерті [90, 213, 231]. Важливим досягненням стало визнання того, що склад бляшки в більшій мірі визначає ризик тромботичних ускладнень, ніж важкість стенозу. Тобто нестабільність атеросклеротичної бляшки пов'язана з такими морфологічними характеристиками як великий вміст ліпідів, тонка фіброзна капсула і високий вміст запальних клітин [237]. Активовані запальні клітини продукують протеолітичні ферменти, здатні руйнувати фіброзну капсулу, при розриві якої високотромбогенний вміст бляшки взаємодіє з циркулюючою кров'ю, що являється пусковим механізмом формування тромбу і obturaції просвіту коронарної артерії, що і обумовлює весь спектр гострого коронарного синдрому [82, 240, 250, 262]. Доведено, що стабільні і нестабільні атероматозні бляшки мають однакову кількість гладком'язових клітин у фіброзній капсулі, але різний склад імунних клітин: в стабільних бляшках моноцити переважають над Т-лімфоцитами в 5,7 %, Т-лімфоцити над моноцитами – в 51,4 %, а в нестабільних – відповідно у 30,6 і 26,1 % випадків [91]. Відмінність між стабільною і нестабільною бляшкою прослідковується і на молекулярному рівні. Зростання рівня циклічного 3',5'-гуанілатмонофосфату (цГМФ) веде до подальшого накопичення ліпідів і утворення пінистих клітин. Руйнуються клітинні зв'язки, стимулюються проліферативна активність, синтез позаклітинного матриксу. Надлишок колагену призводить до повної ізоляції клітини, при цьому активність основних атерогенних процесів різко знижується. Це спостерігається в фіброзній (стабільній) бляшці. В нестабільній бляшці процеси атерогенезу активовані максимально і йде утворення ліпофіброзної структури [84, 120].

При моделюванні атеросклерозу та ІХС в результаті холестеринового навантаження у піддослідних тварин виникають зміни в судинному руслі, міокарді, а також порушується паренхіматозно-стромальні співвідношення.

При вивченні капілярної мережі звертає на себе увагу збільшення щільності судин, капіляри при цьому покручені з нерівномірно розширеним просвітом, з наявністю ділянок деструкції капілярної стінки. Відмічається повнокрів'я, стаз у капілярах з різким підвищенням їх проникливості з виявленням у білкових муфтах фібрину, наявністю навколосудинних діapedезних крововиливів у місцях деструкції капілярної стінки [27]. В міокарді спостерігаються вогнища з вираженим пошкодженням кардіоміоцитів і кардіосклерозом. Часто реєструється дифузний, в тому числі і міжволокнистий, склероз інтерстиціальної тканини, виявляються поля грубоволокнистої рубцевої тканини, а також вогнищева атрофія кардіоміоцитів і значна інфільтрація строми адипоцитами [140]. Порушення гемолімфатичної рівноваги та метаболізму кардіоміоцитів призводить до прогресуючої перебудови строми міокарду [24]. В інтерстиції відмічається проміжний набряк різної інтенсивності; заповнення внутрішньо-тканинного середовища детритом, колагеновими волокнами, фібрилярними структурами, що утворюють войлокоподібні скупчення і, нарешті, призводять до дифузного та дрібновогнищевого склерозу [23]. При ультрамікроскопічному дослідженні відмічається значне розширення простору між капілярами і кардіоміоцитами, які заповнені войлокоподібними структурами [58]. Базальні мембрани капілярів і кардіоміоцитів потовщені. Виражені зміни виявляються при дослідженні ендотелію. Внутрішня поверхня ендотеліоцитів утворює цитоплазматичні вирости, ядра мають нерівну поверхню. В кардіоміоцитах спостерігається стоншення міофібрил, деструкція мітохондрій та накопичення ліпідів [112].

### 1.3 Генна терапія і її застосування при атеросклерозі

Генна терапія (ГТ) є новим, перспективним напрямком розвитку різних галузей медицини. ГТ є методом направленої регуляції експресії окремих генів з метою лікування чи профілактики захворювань. Тобто, ГТ – це

сукупність генно-інженерних (біотехнологічних) та медичних методів, що направлені на внесення змін у генетичний апарат соматичних, статевих або ембріональних клітин людини з метою лікування спадкових та набутих захворювань. ГТ або “ремонт генів” має фундаментальну перевагу порівняно з іншими методами лікування, оскільки дає можливість корегувати дефекти на первинному молекулярному рівні. ГТ соматичних клітин на відміну від статевих стосується організму тільки самого пацієнта і тому розробляється в якості основного підходу [8, 11, 57, 141].

Генна терапія соматичних клітин людини – це корекція специфічного захворювання шляхом введення в дефектну соматичну клітину-мішень функціонального гена, здатного до експресії. Перспективи генної корекції соматичних клітин стали реальними з 80-х років минулого сторіччя. На той час були розроблені методи отримання ізольованих генів, створені еукаріотичні експресуючі вектори, стали рутинними експерименти з переносу генів на мишах та інших піддослідних тваринах. Після того як були встановлені молекулярні основи трансформації бактерій (перенесення генів з одного штаму в інший), з’явилась надія, що аналогічний механізм – введення нормальних генів в дефектні соматичні клітини – можна буде використати для лікування захворювань людини. Дуже велике значення має правильний вибір типу соматичних клітин, які маєть забезпечити тривале зберігання та функціонування введеного «лікувального» гена [ 20, 233].

Для ГТ використовують декілька методів, кожен з яких має свої особливості:

- введення терапевтичного гена;
- корекція дефектних генів (при мутаціях, що змінюють невелику ділянку ДНК);
- заміна дефектних генів нормальними;
- посилення експресії нормального гена;
- відновлення експресії блокованого гена;

- блокада експресії хвороботворного гена.

Неконтрольоване зниження чи підвищення концентрації будь-якого ензиму в клітинах (тканинах) викликає порушення протікання відповідної ензиматичної реакції, є біохімічною основою розвитку патологічного процесу і для його лікування застосовують один з наступних видів генної терапії:

- замісна терапія – використовується для лікування генетичних дефектів, обумовлених втратою функції гена. Суть полягає у введенні у клітини копії нормального “терапевтичного” гена та створення умов його замісної експресії, щоб замінити функцію дефектного гена [188, 229].

- інгібіторна терапія – лікування генетичних захворювань, обумовлених надмірною активацією гена. Стратегія скерована на вбудовування гена, продукт якого блокує експресію патологічного гена і тим самим гальмує розвиток хвороби [177].

- елімінація певних клітин – знищення конкретної популяції клітин, зокрема трансформованих. Стратегія може включати: утворення в клітині токсичного продукту; експресію ензиму, що перетворює нетоксичний лікарський препарат в токсичний продукт; специфічне мічення клітин для їх елімінації імунною системою. Значні успіхи досягнуті в посиленні експресії цитохрому Р-450 в трансформованих (ракових) клітинах. Перетворення нетоксичних сполук за дії цього ензиму на високотоксичні вбиває саме ракові клітини [178].

Застосування підходів генної терапії з метою введення у клітини-мішені функціонального гена вимагає вирішення ряду проблем, зокрема: як отримати доступ до клітин, що повинні піддаватись корекції; як здійснити доставку терапевтичного гена; яка доля клітин-мішеней повинна отримати ген, щоб загальмувати розвиток хвороби; чи контроль транскрипції гена є достатнім для забезпечення ефективності його функціонування; чи не викличе надлишкова експресія введеного гена побічних ефектів; чи будуть модифіковані клітини функціонувати (підтримуватись) безмежно довгий час,

чи необхідно буде проводити повторні введення? На ряд поставлених запитань, які стосуються певних спадкових захворювань, вже отримано відповіді [43].

Підходи, що застосовуються в генній терапії можна розділити на дві суттєво відмінні категорії, відомі як генна терапія *ex vivo* та генна терапія *in vivo*.

Генна терапія *ex vivo*, тобто зовнішня, полягає в тому, що включення “терапевтичного” гена в геном клітин здійснюється поза організмом. Клітини крові, кісткового мозку або інших тканин отримують від пацієнта, трансформують (вбудовують необхідний “терапевтичний” ген) поза організмом, здійснюють відбір та нарощування “виправлених” клітин і потім повертають модифіковані клітини в організм пацієнту шляхом інфузії або трансплантації. Використання власних (аутологічних) клітин пацієнта гарантує, що після інфузії чи трансплантації у нього не буде розвиватись імунна відповідь [35].

Генна терапія *in vivo* передбачає доставку “терапевтичного” гена безпосередньо в клітини певної тканини пацієнта. З цією метою клонується “терапевтичний” ген, що кодує синтез протеїну, який корегує генетичний дефект. Клонований ген доставляється до клітин певної тканини пацієнта з відповідним захворюванням і в них експресується. Оскільки генетична конструкція вводиться в організм і досягає всіх клітин, важливо щоб промотор, під контролем якого здійснюється транскрипція, мав високу тканинну специфічність і забезпечував експресію “терапевтичного” гена лише в певній тканині [190].

Надзвичайно важливою проблемою генної терапії *in vivo* є вибір способу доставки терапевтичного гена до тканини-мішені. Ідеальна система доставки “терапевтичного” гена повинна забезпечувати: високу ефективність цільового поглинання “терапевтичного” гена клітинами-мішенями; мінімальне його внутрішньоклітинне руйнування під час транспорту в ядро;

високий рівень експресії, який забезпечить лікувальний ефект; відсутність перебудов і мутацій; відсутність імуногенності продукту експресії [81]. Для доставки найчастіше використовують вектори.

Для створення векторів використовуються різні віруси, зокрема у 27,0 % випадків використовуються ретровіруси, у 26,0 % – аденовіруси, у 15,0 % – гола плазмідна ДНК, у 16,0 % – аденоасоційовані віруси, у 10,0 % – вірус простого герпесу, у 4,0 % – лентивіруси, вірус папіломи, гібридні вірусні конструкції, в тому числі на базі вірусу простого герпесу й аденоасоційованого вірусу, тощо. Проблемою в такій генній терапії *in vivo* є те, що ретровірусні вектори проникають лише в клітини-мішені які діляться, тоді як в багатьох тканинах, на які спрямована генна терапія, більшість клітин не діляться. Тому були розроблені різні вірусні та невірусні векторні системи доставки “терапевтичних” генів, виходячи з широкого спектру потенційних тканин-мішеней (шкіра, м’язи, мозок, товста кишка, селезінка, печінка, клітини крові, тощо) та розподілу їх в організмі людини [6].

Невірусні системи доставки включають фізичні та хімічні методи. До фізичних методів належать: мікроін’єкції, ін’єкція струменем, електропорація, заморожування-відтаювання, біобалістика (бомбардування клітин краплями рідини або суспензією часточок золота з адсорбованою плазмідною). Хімічні методи ґрунтуються на використанні солей деяких катіонів (наприклад кальцію), полілізину, ліпосом, тощо [81].

Перспективним способом прямого введення ДНК-конструкції в клітини-мішені є доставка генетичної конструкції в ліпосомах. Зокрема, в катіонних ліпосомах з позитивним зарядом, негативно заряджена молекула ДНК утворює ДНК-ліпідний комплекс – ліпоплекс. Переваги застосування таких комплексів порівняно з вірусними векторами полягають у здатності нести більший об’єм інформації, неможливості виникнення рекомбінацій та появи інфекційних властивостей. Конструкти мають нижчу вірогідність

ініціації імунної відповіді або реакції запалення, вони простіші та дешевші у виготовленні.

У розробках останніх років значний відсоток серед протоколів генної терапії займають неспадкові захворювання. Генна терапія таких захворювань ґрунтується на припущенні, що введений в організм “терапевтичний” ген призводить до синтезу протеїну, який буде мати терапевтичний ефект. Інша можлива схема базується на зміні властивостей трансфікованих клітин, а саме клітини стають чутливими до дії лікарських препаратів. Запропонований підхід успішно використовується у лікуванні хвороб серцево-судинної системи, зокрема: у лікуванні тромбозів (запобігання тромбоутворенню), для відновлення судинної системи серцевого м’язу після інфаркту міокарда – продукти введених генів індукують процес судиноутворення (гени ангіогенезу), лікування атеросклерозу, артритів та значної кількості інших захворювань [211, 216, 227].

Болючою проблемою розвитку генної терапії є надзвичайно великі фінансові витрати на проведення молекулярної діагностики та генної терапії. Тисячі людських генів запатентовані, а більш коректно – заради бізнесу (прибутків) запатентовано тести для більшості людських генів. Отже, щоб отримати інформацію про можливість розвитку хвороби у пацієнта, треба викласти чималу суму грошей.

В Україні дослідження в галузі генної терапії проводяться під керівництвом Кордюма В.А. – член-кор. НАН України, академіка НАМН України, завідувача відділу регуляторних механізмів клітини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України. Зокрема, розробляється генна терапія гіперхолестеринемії. Виділено ген апо-Е (аполіпопротеїну-Е) ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), створена невірусна молекулярна конструкція його транспорту в клітини печінки та м’язів і підібрані умови ефективної експресії аполіпопротеїну Е.



Починаючи з 1995 р. в Україні відмічено прогресуючий ріст смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ), що досягли в 2008 р. одного з найвищих рівнів у Європі 63,6 %, причому в структурі смертності від ССЗ перше місце (66,8 %) займає ішемічна хвороба серця (ІХС). Щорічно в Україні реєструють біля 50 тис. нових випадків інфаркту міокарду (в 2008 р. – 50 368) [55]. Збільшення частоти розвитку ІХС у популяції, її значна поширеність та високий рівень летальності при цьому захворюванні зумовлюють необхідність вивчення питань, пов'язаних із профілактичними та лікувальними аспектами при коронарогенних захворюваннях. У свою чергу, це дозволить визначити більш точну тактику ведення пацієнтів з ІХС, проводити їх своєчасне, адекватне лікування та запобігти розвитку тяжких ускладнень цього захворювання.

Враховуючи те, що дане захворювання характеризується багатогранністю патогенезу, то відомий спосіб лікування атеросклерозу коронарних артерій полягає у використанні препаратів різних фармакологічних груп і з різним механізмом дії. Сюди відносяться гіполіпідемічні засоби, антитромбоцитарні, антиангінальні, антиаритмічні, серцеві глікозиди, сечогінні, метаболічні препарати та інші [88, 221, 233]. Перераховані вище групи лікарських засобів діють лише симптоматично і через свою однонаправлену дію не можуть повністю охопити всі патогенетичні механізми атеросклерозу у серці, а також дають ефект тільки на час прийому препаратів. Вузький спектр дії вказаних препаратів обумовлює їх комплексне використання, а, як відомо, одночасне використання декількох препаратів з різних груп, які рекомендуються для лікування даної патології, може призвести до їх взаємодії та зниження терапевтичного ефекту. У той же час не вдається розробити надійних засобів, які б збільшували рівень антиатерогенних ліпопротеїдів високої щільності, що значно знизило б ризик клінічних проявів атеросклерозу. Це визначає нові підходи до лікування атеросклерозу за допомогою генної терапії. Із генетичних чинників, які причетні до

атерогенезу, на сьогодні відомі поліморфні гени аполіпопротеїна В, аполіпопротеїна Е (апоЕ), ліпопротеїдліпази, рецепторів ліпопротеїнів низької щільності, білка–переносника ефірів холестерину, параоксонази, ангіотензиногена, рецепторів ангіотензину II, ендотеліальної синтетази оксида азоту, глутатіон – S – трансферази [6, 256, 257]. Низький апоЕ – це важливий фактор ризику виникнення коронарної хвороби серця, тоді як важкі форми гіперліпідемії та атеросклерозу виникають у людей і тварин, якщо апоЕ не функціонує, або відсутній.

Людський апоЕ – це одноланцюговий білок, що складається з 299 амінокислотних залишків, молекулярна маса - 34 кДа. Цей білок зв'язаний з поверхнею ліпопротеїнів, багатих на тригліцериди і частки ліпопротеїну з високою щільністю. АпоЕ входить до складу різноманітних класів ліпопротеїнів плазми [159, 232]. Білок апоЕ складається з двох доменів: один зв'язується з ліпідом, а другий визначає пов'язання з апоЕ-рецепторами і клітинним глікокаліксом. Синтезується в основному в печінці і мозку, причому вони абсолютно не залежні один від одного, оскільки апоЕ не здатний здолати бар'єр між кров'ю і церебро-спинальною рідиною. У крові апоЕ визначає поглинання ремнантів хіломікронів і ремнантів ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Зараз у ссавців ідентифіковано сім рецепторів, лігандом яких є апоЕ. Всі ці рецептори належать до еволюційно-консервативного сімейства рецепторів ліпопротеїнів низької щільності. Ген апоЕ людини локалізується в хромосомі 19 і знаходиться в кластері з іншими аполіпопротеїнами апоС1 і апоС2. Ген складається з 4 екзонів, 3 інтронів, 3597 пар нуклеотидів. Ген характеризується поліморфізмом. АпоЕ відіграє найважливішу роль в метаболізмі, транспорті та регуляції рівня холестеролу та тригліцеридів [71, 72, 245, 259]. Встановлено, що апоЕ і ангіотензін-перетворюючий фермент (АСОВІ) відіграють важливу роль в ліпідному метаболізмі, а оскільки серцево-судинні захворювання є головною причиною смерті людини, то вони безпосередньо впливають на тривалість життя. Білок

апоЕ бере участь в створенні, секреції, транспорті і зв'язуванні макромолекулярних ліпопротеїдних комплексів. Експериментальним дослідженням встановлено, що апоЕ захищає коронарні артерії від атеросклеротичних уражень шляхом видалення атерогенних залишкових ліпопротеїнів. Перенесення гену апоЕ дозволяє покращити ліпідний профіль і чинить сприятливу дію на стан пошкоджених ділянок, а саме запобігає розвитку атеросклерозу або призводить до його зворотного розвитку [214, 239, 254, 264, 265].

Тому, на наш погляд, більш доцільним для лікування атеросклерозу може бути застосування генної терапії, дія якої спроможна одночасно впливати на різні ланки патогенезу захворювання, які б сприяли регресу склеротичних змін в органах, а особливо в серці.

Підсумовуючи результати аналізу літературних джерел щодо структурно-функціональної перебудови серця при експериментальному атеросклерозі, зроблено висновки:

- комплексне морфометричне дослідження серця щурів на всіх рівнях його структурної організації при експериментальному атеросклерозі не проводилось;
- невирішеними є питання особливостей розвитку адаптаційно-компенсаторних процесів у міокарді тварин з експериментальним атеросклерозом при застосуванні генної корекції.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Матеріали дослідження

Досліди проведені на 44 білих лабораторних щурах-самцях масою 180,0-200,0 г. Утримання тварин та маніпуляції проводилися у відповідності до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985 р.), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.) [189], а також згідно вимог Додатку 4 до «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я № 755 від 12 серпня 1977 р. «Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних форм роботи з використанням експериментальних тварин». Комісією з біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова (протокол № 11 від 07.09.2011 р.) встановлено, що проведене дослідження відповідає етичним та морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Тварини знаходились в науково-експериментальній клініці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова під постійним наглядом та регулярно зважувались.

Стан експериментального атеросклерозу моделювали за класичною методикою М.М. Анічкова. Всі піддослідні тварини були розділені на 5 груп: 1 – інтактна, 2 група – щурі, яким вводився 4(6) - Метил-2-тіоурацил в дозі 12 мг/кг для пригнічення функції щитоподібної залози, 3 – щурі, яким моделювався атеросклероз, 4 група – „профілактична” – щурі, яким попередньо моделювання атеросклерозу вводився ген аполіпопротеїду Е (апоЕ), 5 група – „терапевтична” – щурі, яким на тлі моделювання атеросклерозу вводився ген апоЕ. Протягом 30 днів щоденно щурам 3, 4 і 5

груп внутрішньошлунково за допомогою зонду з оливою вводили холестерол, попередньо розчиняючи його в соняшниковій олії, в дозі 0,5 г/кг і 4(6) - Метил-2-тіоурацил. Тваринам 4 профілактичної групи вводили ген апоЕ по 50 мкг на тварину внутрішньом'язово в перший день досліду. Тваринам 5 групи з лікувальною метою вводили ген апоЕ в тій же дозі на 15 день досліду (табл. 2.1). Плазмід, що несе ген ізоформи ε2 людини апоЕ, з'єднаний з цитомегаловірусним промотором, включали в структуру ліпосоми безпосередньо перед введенням щурам. В ролі вектора використовували ліпосоми ДОТАР Methosulfate salt (Product Code: D 1163 0,4 ml 121,60 C<sub>43</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>8</sub>S FW 7774,2 фірми "SIGMA") з розрахунку 1 мкг ДНК апоЕ на 5 мг ДОТАР [192].

Таблиця 2.1

### Розподіл тварин по групах дослідження

| № групи        | Групи щурів                     | Кількість тварин в групі | Дози препаратів                 |                  |               |
|----------------|---------------------------------|--------------------------|---------------------------------|------------------|---------------|
|                |                                 |                          | 4(6) - Метил-2-тіоурацил, мг/кг | Холестерол, г/кг | Ген апоЕ, мкг |
| 1.             | Інтактні                        | 10                       |                                 |                  |               |
| 2.             | Пригнічення щитоподібної залози | 10                       | 12                              |                  |               |
| 3.             | Атеросклероз                    | 10                       | 12                              | 0,5              |               |
| 4.             | «Профілактика»                  | 6                        | 12                              | 0,5              | 50            |
| 5.             | «Лікування»                     | 8                        | 12                              | 0,5              | 50            |
| Всього тварин: |                                 | 44                       |                                 |                  |               |

У дослідженні було використано кДНК гена Апо-Е людини, субклоновану в вектор pUC18, представлену професором G. Dickson і дослідником Т. Athanasopoulos (факультет біохімії Королівського Лондонського університету, Великобританія) і вектор pCMV.SPORT6 («Invitrogen», США), який має цитомегаловірусний промотор і сигнал

поліаденілування SV40, що дозволяє експресувати клоновану в ньому послідовність ДНК в еукаріотичних клітинах. кДНК гена Апо-Е переклонували у вектор pCMV.SPORT6, по сайтах рестриктаз SmaI і Sall, вектор обробляли рестриктазами HindIII і Sall, при цьому кінці ДНК після обробки рестриктазою HindIII затуплювали за допомогою фрагмента Кленова. Отриману конструкцію pCMV.SPORT6 - Апо-Е виділяли в препаративних кількостях методом лужного лізису, використовуючи реактиви і колонки tip 500 фірми "Qiagen" (США).

Ефективність трансфекції оцінювалась із застосуванням методу зворотньо-транскрипційної полімеразної ланцюгової реакції (RT-PCR) в зразках тканини печінки та м'язів, отриманих на останню (30) добу експерименту. Оскільки RT-PCR є методом діагностики наявності відповідної мРНК, а присутність мРНК відображає експресію відповідного гена, то по наявності в тканині печінки Апо-Е-мРНК можна оцінити ефективність його експресії в клітинах печінки перенесеного вектором гена аполіпротеїну Е. Підбір праймерів для ампліфікації гена, якого вивчали, проводився з обліком їх видової унікальності, тобто при забезпеченні мінімального співпадання послідовності ДНК людини і щура на ділянці гена, якого вивчали. Аполіпопротеїни людини і щура відрізняються послідовністю з приблизно 30,0 % амінокислот з карбоксильного кінця. Нуклеотидні послідовності відповідної ділянки людського гена апоЕ були відібрані як мішені для ампліфікації при проведенні ПЛР. Були використані дві пари праймерів для ампліфікації апоЕ - гена з посилення специфічності реакції і виключення випадкової контамінації вивченими продуктами. Візуалізація продуктів ампліфікації (295 пар нуклеотидів і 180 пар нуклеотидів відповідно для першої і другої пари праймерів) проводилась за допомогою електрофорезу в 2% агарозному гелі (рис. 2.1, 2.2.).



Рис. 2.1. Визначення експресії апоЕ в м'язах експериментальних тварин : 1«-» – контроль, 2 «+» - контроль (230 п.н.), 3,4 – зразок №1(ДНК, РНК відповідно), 5,6 – зразок №2(ДНК, РНК відповідно), 7,8 – зразок №8 (ДНК, РНК відповідно), 9,10 – зразок №5 (ДНК, РНК відповідно), м – маркер молекулярної маси (100-500 п.н.).

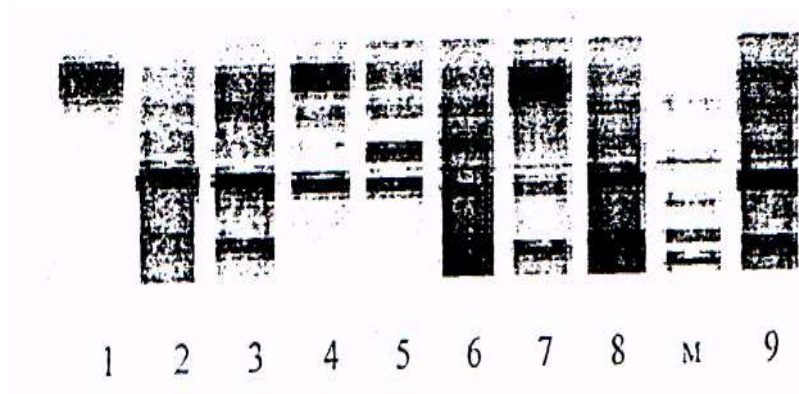


Рис. 2.2. Визначення експресії апоЕ в м'язах експериментальних тварин: 1«-» – контроль, 2,3 – зразок №3 (ДНК, РНК відповідно), 4,5 – зразок №6 (ДНК, РНК відповідно), 6,7 – зразок №7 (ДНК, РНК відповідно), 8,9 – зразок №4 (ДНК, РНК відповідно), м – маркер молекулярної маси (100-500 п.н.).

## 2.2 Методи дослідження

Для вивчення структурно-функціональних змін серця були використані наступні методи дослідження:

1. Макроморфометричний (планіметрично-масова кардіометрія);
2. Гістологічний і гістохімічний;
3. Мікроморфометричний (вимірювання цитокаріометричних показників кардіоміоцитів і структурних компонентів стінки судин);
4. Електронномікроскопічний;
5. Біохімічний метод визначення ліпідного спектру сироватки крові;
6. Електрокардіографічний;
7. Статистичний.

2.2.1 Макроморфометричний метод дослідження структурної перебудови серця.

У більшості випадків при різних серцево-судинних захворюваннях недостатність роботи серця розвивається на тлі гіпертрофії або ділятації міокарда. Традиційні методи визначення гіпертрофії або ділятації серця (вимірювання товщини, довжини, ширини серця, товщини стінок лівого чи правого шлуночків, загальної маси серця) не дають вичерпної інформації про кількісні зміни ураженого органу, тому що при захворюваннях серця спостерігається нерівномірність гіпертрофічного процесу, відносна гіпертрофія або ділятація певного відділу. Тому морфометричну оцінку структурної перебудови частин серця на макрометричному рівні проводили, використовуючи метод планіметрично-масової кардіометрії [56]. За даним методом серця препарували по Г.Г. Автанділову [1], в результаті чого отримували чотири частини: передсердя з перегородкою, вільні частини правого та лівого шлуночків і міжшлуночкової перегородки. Кожну з отриманих частин зважували на аптечних терезах. Для обчислення



планіметричних показників серця ендокардіальна поверхня відповідного відділу наносилась на міліметровий папір з наступним підрахунком її площі. Вимірювали наступні морфометричні показники: чисту масу правого шлуночка (ПШ), лівого шлуночка (ЛШ) (маса шлуночка з пропорційною його масі частиною міжшлуночкової перегородки), площу стінок ЛШ і ПШ, а також площу правої та лівої стінок міжшлуночкової перегородки (МШП). Крім того розраховували планіметричний індекс (співвідношення площин ендокардіальних поверхонь лівого та правого шлуночків), питому масу міокарду ЛШ і ПШ (співвідношення маси шлуночка до його площі), індекс питомої маси (співвідношення питомої маси ЛШ до питомої маси ПШ), індекс Фултона (співвідношення суми мас ЛШ і МШП до маси ПШ), серцевий індекс (співвідношення чистої маси серця до маси тіла щура), шлуночковий індекс (співвідношення маси ПШ до маси ЛШ). Метод планіметрично-масової кардіометрії дозволяє визначити тип гіперфункції (ізотонічна, ізометрична) і гіпертрофії (концентрична, ексцентрична) серця. Так, ізометрична гіперфункція лівого шлуночка, яка викликає, в основному, концентричну гіпертрофію, характеризується переважним збільшенням масових показників лівого шлуночка і міжшлуночкової перегородки (питомої маси ЛШ, індексу питомої маси). Для об'ємного навантаження на ЛШ характерно збільшення його планіметричних показників (площі ендокардіальної поверхні ЛШ, планіметричного індексу, площі лівої поверхні МШП). При ізометричній гіпертрофії правого шлуночка відмічається збільшення, в основному, його масових показників, а при ізотонічній гіперфункції – переважне зростання його планіметричних показників.

### 2.2.2 Гістологічні дослідження серця.

Після проведення гістологічного дослідження взятий матеріал фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Виготовлення парафінових блоків проводили за загальноприйнятими методиками [18]. Фіксований

матеріал лівого шлуночка промивали під струменем проточної води протягом однієї доби для звільнення від фіксатора, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації і заливали в парафін. Для різки парафінових блоків використовували санний мікротом МС-2. Отримані зрізи фарбували гематоксиліном і еозином та по Ван Гізону. Дослідження проводили під мікроскопом МІКМЕД-1 при різних збільшеннях (окуляр 10, об'єктив 8, 20, 40, 90).

### 2.2.3 Гістохімічний метод дослідження ліпідів.

Виявлення загальних ліпідів проводили по Лізону [80]. Методика передбачає використання в якості барвника судану чорного-В, оскільки він розчиняється в ліпідах, особливо у фосфоліпідах, що полегшує їх виявлення. Заморожені зрізи промивали в дистильованій воді, занурювали на 30 с в 70 % спирт, фарбували суданом чорним-В протягом 5 – 7 хв, промивали в 30 % спирті, дистильованій воді і заключали в гліцерин-желатин.

### 2.2.4. Мікроморфометричні дослідження судин і кардіоміоцитів.

Морфометричне дослідження проводили за допомогою аналізатора зображень, який складається з мікроскопа LABORLUX S WILD LEITZ G MBH 020505030, оптичного перехідного пристрою, телевізійної камери SONY CCD-IRIS MODEL-DXC-107P, фреймграббера з програмним забезпеченням Fly video серії EZ та персонального комп'ютера. Для вимірювання метричних характеристик використовували програмне забезпечення UTHSCSA Image Tool<sup>®</sup> for Windows<sup>®</sup> (version 2.00) (Відео Тест – розмір 5.0) в інтерактивному режимі з використанням об'єктива x40 і фотоокуляра x10. Для калібрування аналізатора зображень використовували тестовий зразок „МИРА” (ГК 7.216.028-01, виробництво НДІ „Квант”).

На поперечних зрізах лівого шлуночка вимірювали площу профілю та діаметр кардіоміоцитів і їх ядер в сосочкових м'язах серця, розраховували частку пошкоджених клітин, ядерно-цитоплазматичне співвідношення. Морфометрію коронарних артерій проводили за методикою С.В. Шорманова

[185]. Досліджували інтрамуральні судини середнього калібру, визначали площу поперечного перерізу артерій, площу просвіту, зовнішній і внутрішній діаметр, товщину стінки, індекси Вогенворта та Керногана. На зрізах судини частіше мають форму еліпса, тому для визначення зовнішнього та внутрішнього діаметрів судин використовували формулу, яка дозволяє розрахувати дані показники незалежно від ступеня деформації стінки м'язовими волокнами міокарду:

$$D = 1,5 ((a+b)/2) - (\sqrt{ab})/2 \quad (2.1)$$

де  $a$  і  $b$  – найбільша і найменша вісі еліпсу;

$D$  – діаметр судини.

Товщину стінки судин вимірювали за формулою:

$$M = (D - D_1)/2 \quad (2.2)$$

де  $M$  – товщина стінки;

$D$  – зовнішній діаметр судин;

$D_1$  – внутрішній діаметр судин.

Для оцінки функціонального стану та пропускної здатності судин має визначення індексу Вогенворта – співвідношення площі стінки судини до площі просвіту та індексу Керногана – співвідношення площі просвіту до загальної площі судини [ 185].

#### 2.2.5 Метод електронномікроскопічного дослідження.

Для електронномікроскопічного дослідження брали ділянки із сосочкових м'язів лівого шлуночка. Артерії даної ділянки підлягають максимальному систолічному внутрішньо-шлуночковому тиску, тому вони частіше вражаються атеросклеротичним процесом. Папілярний м'яз за будовою ідентичний іншим відділам міокарду. Шматочки сосочкових м'язів лівого шлуночка після подрібнення фіксували 2,5 % розчином глютарового альдегіду в 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,4) 4 години, потім проводили постфіксацію в 1 % розчині чотирьохокису осмію протягом однієї години на холоді. Після 3-4 разового відмивання в фосфатному буфері тканинні зразки

проводили через серію спиртів зростаючої концентрації з наступною заливкою в епон-аральдітові блоки та полімеризацією за температури  $+60^{\circ}\text{C}$  протягом 2 діб. На ультрамікроскопі Tesla BS-490A із блоків виготовляли ультратонкі зрізи. Останні монтували на мідні бленди діаметром 1 мм, і контрастували 2 % розчином ураніацетату на  $70^{\circ}$  етанолі і сумішшю Рейнольда. Дослідження особливостей структурної організації проводили на електронному мікроскопі ПЭМ-125К при прискорюючій напрузі 75 кВ з наступним фотографуванням при збільшенні від 1600 до 45000 разів.

2.2.6 Метод біохімічного дослідження змін ліпідного спектру сироватки крові.

Для оцінки ступеня розвитку атеросклерозу і впливу гену апоЕ забирали кров і в сироватці визначали наступні біохімічні показники ліпідного обміну: загальний холестерол (за методом Ілька), холестерол  $\beta$ -ліпопротеїнів (за методом В.В. Меншикова з гепариновим реактивом (1987)) [94], холестерол  $\alpha$ -ліпопротеїнів (за методом Ілька), тригліцериди та розраховували індекс атерогенності [86].

2.2.7 Електрокардіографічний метод дослідження електричної активності серця.

Прижиттєвим функціональним підтвердженням структурних змін серця при атеросклерозі слугували дані електрокардіографії (ЕКГ). ЕКГ записували в II стандартному відведенні (рис. 2.3). При оцінці електрокардіограм визначали тривалість передсердно-шлуночкової (атріовентрикулярної) провідності (інтервал PQ), тривалість шлуночкового комплексу (інтервал QRS), тривалість електричної систоли шлуночків (інтервал QT), частоту серцевих скорочень, амплітуду зубців R, S, T, а також випадки дислокації сегменту S-T. Тривалість інтервалу PQ відображає швидкість проведення імпульсів в атріовентрикулярному вузлі. Даний показник зазнає найбільших змін при порушенні проведення імпульсів від передсердь до шлуночків, тобто при атріовентрикулярних блокадах. Сумарна тривалість періодів

деполяризації і реполяризації міокарда становлять електричну систолу шлуночків, яка на ЕКГ вимірюється від початку зубця Q до кінця зубця T (інтервал Q-T). Під час деполяризації збуджуються кардіоміоцити міжшлуночкової перегородки, верхівки і основи серця, що на ЕКГ реєструється у вигляді комплексу QRS. Збільшення тривалості даного комплексу свідчить про наявність внутрішньошлуночкової блокади проведення імпульсів.



Рис. 2.3. Проведення електрокардіографічного дослідження у щурів

Період реполяризації (відновлення вихідної полярності кардіоміоцитів) реєструється у вигляді сегменту S-T і зубця T. В нормі зубець T позитивний, а сегмент S-T знаходиться на ізоелектричній лінії. Подовження інтервалу Q-T за рахунок періоду реполяризації свідчить про асинхронність процесу реполяризації окремих кардіоміоцитів (в пошкоджених клітинах він більш тривалий). Ознаки гіпертрофії шлуночків знаходять своє відображення в зміні амплітуди зубців R та S. Ефективність дії гену апоЕ оцінювали по найбільш ймовірних показниках ішемії міокарду: ступеню дислокації сегменту ST по відношенню до ізоелектричної лінії та змінах амплітуди зубців R і T. Таким чином, даний метод дає можливість визначити

електричну вісь серця, порушення ритму серця і його провідності, ознаки гіпертрофії передсердь та шлуночків, ознаки гіпоксії міокарду та ступінь ішемічного пошкодження [119].

2.2.8 Кількісний аналіз результатів досліджень із статистичною обробкою отриманих результатів.

Отримані кількісні показники піддавали статистичному аналізу з використанням математично-статистичного пакету «Excel-2003» і програми «STATISTIKA 5.5» (Належить НДЦ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний №АХХR910А374605FA). При цьому оцінювали характер розподілів для кожного з варіаційних рядів, визначали середню арифметичну для кожної ознаки, її похибку та стандартне квадратичне відхилення. Для статистичної оцінки значимості різниці між середніми величинами вираховували коефіцієнт  $t$  (критерій Стьюдента) з подальшим встановленням за таблицею Веберта показника достовірності ( $p$ ).

### РОЗДІЛ 3

## МАКРОМОРФОМЕТРИЧНА ОЦІНКА СТРУКТУРНОЇ ПЕРЕБУДОВИ СЕРЦЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АТЕРОСКЛЕРОЗІ ТА ПРИ ЙОГО ГЕННІЙ КОРЕКЦІЇ

Проведені дослідження виділеного не фіксованого органа показали, що серце щура має типову чотирьохкамерну будову. Правий шлуночок серця великий, тонкостінний; лівий – має товсту стінку і утворює верхівку серця. В праве передсердя впадають передня і задня порожнисті вени, а в ліве – центральний, лівопередній і правопередній колекторні стовбури легеневих вен. У інтактних щурів серце зовні має червоно-рожевий колір, блискучу поверхню і пружну консистенцію. Абсолютна маса серця становить  $702,5 \pm 99,36$  мг або займає 0,43 % від маси тіла (табл. 3.1). Найбільшу масу має ЛШ і становить  $49,82 \pm 2,380$  % від загальної маси серця (рис. 3.1). Меншу частку становить ПШ –  $31,43 \pm 0,770$  %. Решту маси складають передсердя і МШП. Абсолютна маса ПШ у 1,5 рази менша за масу лівого шлуночка. Питома маса міокарду ЛШ в 2 рази більша за аналогічний показник ПШ і становить  $2,525 \pm 0,16$  мг/см<sup>2</sup> проти  $1,2820 \pm 0,135$  мг/см<sup>2</sup> у ПШ (див.табл.3.1.). Планіметричні виміри частин сердець інтактних щурів при визначенні робочої поверхні шлуночків і МШП показали, що площа стінки ПШ становить  $1,707 \pm 0,110$  см<sup>2</sup> і перевищує аналогічну у ЛШ, що становить  $1,342 \pm 0,091$  см<sup>2</sup> на 21,4 %, а площа ендокардіальної поверхні правої стінки МШП більша на 22,0 % порівняно з лівою стінкою і становить відповідно  $1,772 \pm 0,140$  см<sup>2</sup> проти  $1,385 \pm 0,091$  см<sup>2</sup> (табл. 3.1.). Використовуючи планіметричні параметри, розраховували наступні показники: індекс питомої маси, серцевий індекс, індекс Фултона і планіметричний індекс, середні кількісні дані яких наведені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

**Результати планіметрично-вагової кардіометрії у щурів при експериментальному атеросклерозі та при його корекції (M±m)**

| Показники                            | Групи тварин  |                                 |                 |                 |                 |
|--------------------------------------|---------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                      | Інтактні      | Пригнічення щитоподібної залози | Атеросклероз    | Профілактика    | Лікування       |
| 1                                    | 2             | 3                               | 4               | 5               | 6               |
| Абсолютна маса серця(мг)             | 702,5 ± 99,36 | 701,5 ± 6,560                   | 728,8 ± 24,80   | 702,0 ± 32,00   | 680,0 ± 34,50   |
| Абсолютна маса ЛШ (мг)               | 343,7 ± 30,59 | 343,8 ± 9,280                   | 368,2 ± 11,41   | 349,7 ± 12,27   | 357,9 ± 17,06   |
| Абсолютна маса ПШ (мг)               | 233,8± 32,12  | 234,4± 12,06                    | 244,8 ± 10,05   | 232,5 ± 6,520   | 222,1± 12,00    |
| Питома маса ЛШ (мг\см <sup>2</sup> ) | 2,525 ± 0,160 | 2,560 ± 0,040                   | 2,584 ± 0,060   | 2,510 ± 0,050   | 2,560 ± 0,120   |
| Питома маса ПШ (мг\см <sup>2</sup> ) | 1,282 ± 0,130 | 1,370 ± 0,070                   | 1,237 ± 0,034   | 1,280 ± 0,040   | 1,250 ± 0,070   |
| Індекс питомої маси                  | 0,507 ± 0,040 | 0,540 ± 0,030                   | 0,480 ± 0,015   | 0,510 ± 0,010** | 0,490 ± 0,007   |
| Шлуночковий індекс                   | 0,670 ± 0,030 | 0,680 ± 0,030                   | 0,662 ± 0,020   | 0,660 ± 0,020   | 0,620 ± 0,007** |
| Індекс Фултона                       | 2,250 ± 0,060 | 2,240 ± 0,050                   | 2,306 ± 0,080   | 2,330 ± 0,090   | 2,280 ± 0,018   |
| Площа стінки ЛШ (см <sup>2</sup> )   | 1,342 ± 0,090 | 1,350 ± 0,010                   | 1,414 ± 0,020 * | 1,392 ± 0,040   | 1,390 ± 0,009   |



Продовження табл. 3.1

| 1   | 2                   | 3                  | 4                  | 5                    | 6                   |
|---|---------------------|--------------------|--------------------|----------------------|---------------------|
| Площа стінки<br>ПШ (см <sup>2</sup> )   | 1,707 ±<br>0,110    | 1,710 ±<br>0,020   | 1,963 ±<br>0,030 * | 1,806 ±<br>0,020 **  | 1,770 ±<br>0,008 ** |
| Планіметрич<br>ний індекс   | 0,786 ±<br>0,010    | 0,540 ±<br>0,020   | 0,721 ±<br>0,010 * | 0,710±<br>0,020      | 0,780±<br>0,007 **  |
| Площа правої<br>поверхні<br>МШП (см <sup>2</sup> )  | 1,772 ±<br>0,140    | 1,750 ±<br>0,030   | 1,817±<br>0,020    | 1,714 ±<br>0,020 **  | 1,700±<br>0,016 **  |
| Площа лівої<br>поверхні<br>МШП (см <sup>2</sup> )   | 1,385 ±<br>0,090    | 1,360 ±<br>0,020   | 1,416 ±<br>0,070   | 1,332 ±<br>0,040     | 1,330 ±<br>0,008    |
| Відсоток<br>маси ЛШ (%)   | 49,82 ±<br>2,380    | 49,01 ±<br>0,260   | 50,58 ±<br>1,100   | 49,91 ±<br>0,530     | 52,69 ±<br>0,490 ** |
| Відсоток<br>маси ПШ (%)   | 31,43 ±<br>0,770    | 33,40<br>±1,640    | 33,54 ±<br>0,790 * | 33,28 ±<br>1,190     | 32,62 ±<br>0,300    |
| Серцевий<br>індекс  | 0,00375 ±<br>0,0004 | 0,0034 ±<br>0,0002 | 0,004 ±<br>0,0002  | 0,00394 ±<br>0,00006 | 0,0041 ±<br>0,0003  |
| Примітки:<br>1. * – достовірна різниця порівняно з інтактною групою (p≤0,05);<br>2. ** – достовірна різниця порівняно з групою з експериментальним атеросклерозом (p≤0,05); |                     |                    |                    |                      |                     |

У тварин другої групи, при введенні 4(6) - Метил-2-тіоурацилу, майже всі показники залишаються без змін порівняно з тваринами інтактної групи. Так, абсолютна маса серця складає 701,5±6,560 мг, що лише на 0,13 % менше за абсолютну масу серця тварин інтактної групи, абсолютна маса ЛШ та ПШ теж має показники, які не суттєво відрізняються від даних інтактної групи,

питома маса ЛШ збільшується на 1,58 %, питома маса ПШ збільшується на 7,03 %, шлуночковий індекс збільшується на 1,49 %, індекс Фултона та площа стінки ЛШ та ПШ не змінюються порівняно з показниками групи інтактних тварин (див. табл. 3.1).

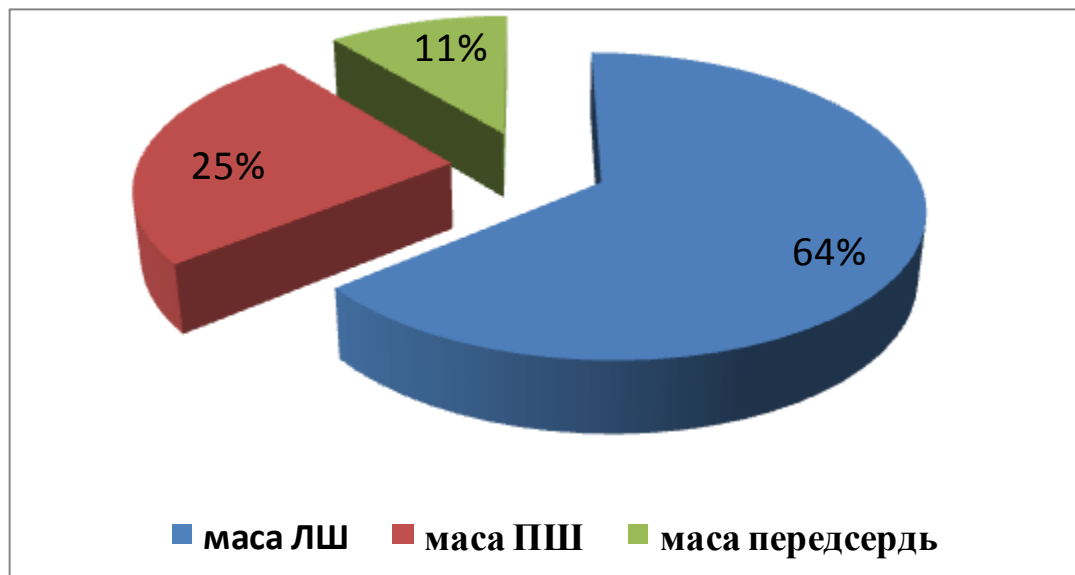


Рис. 3.1. Відсотковий вміст маси лівого шлуночка, правого шлуночка та передсердь у інтактних щурів.

В той же час холестеринове навантаження призвело до вираженої структурної перебудови серця. Так, відмічаються зміни як планіметричних, так і гравіметричних показників. Абсолютна маса серця у тварин з експериментальним атеросклерозом складає  $728,8 \pm 24,80$  мг, що на 3,75 % більше, ніж у тварин інтактної групи (рис. 3.2). Абсолютна маса ЛШ у тварин з експериментальним атеросклерозом зростає на 7,12 %, а абсолютна маса ПШ – на 4,70 % порівняно з групою інтактних тварин (рис. 3.3, 3.4).

Відповідно питома маса ЛШ у тварин з експериментальним атеросклерозом зростає на 2,33 %, питома маса ПШ зменшується на 3,51 %, порівняно з інтактною групою, що свідчить про зниження кількості функціональної м'язової тканини на одиницю робочої поверхні правого шлуночка (рис. 3.5, 3.6).

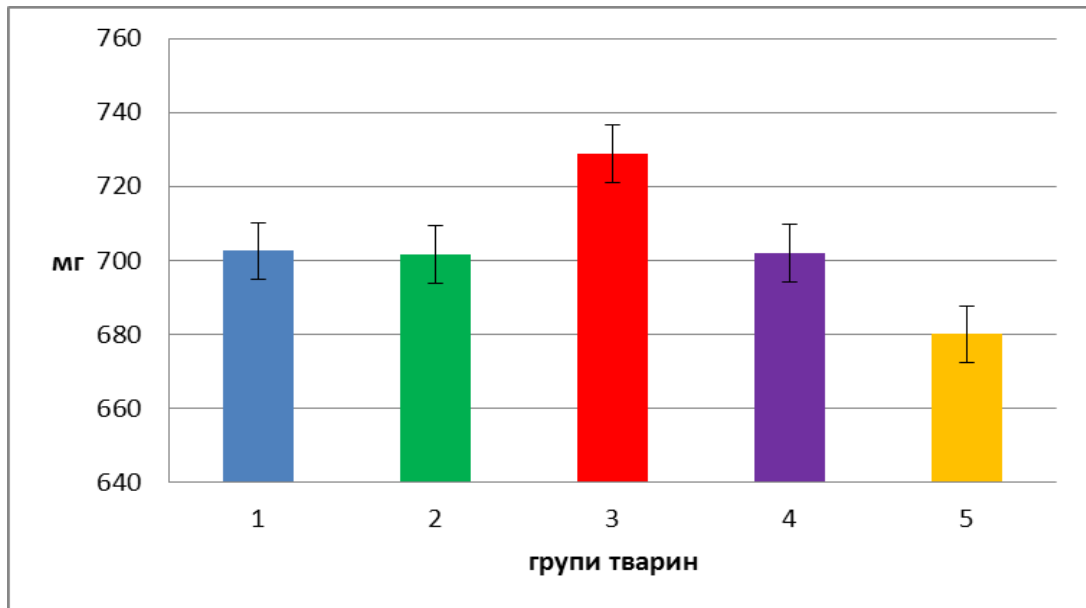


Рис. 3.2. Зміна абсолютної маси серця (в мг): 1 – інтактні, 2 – пригнічення функції щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

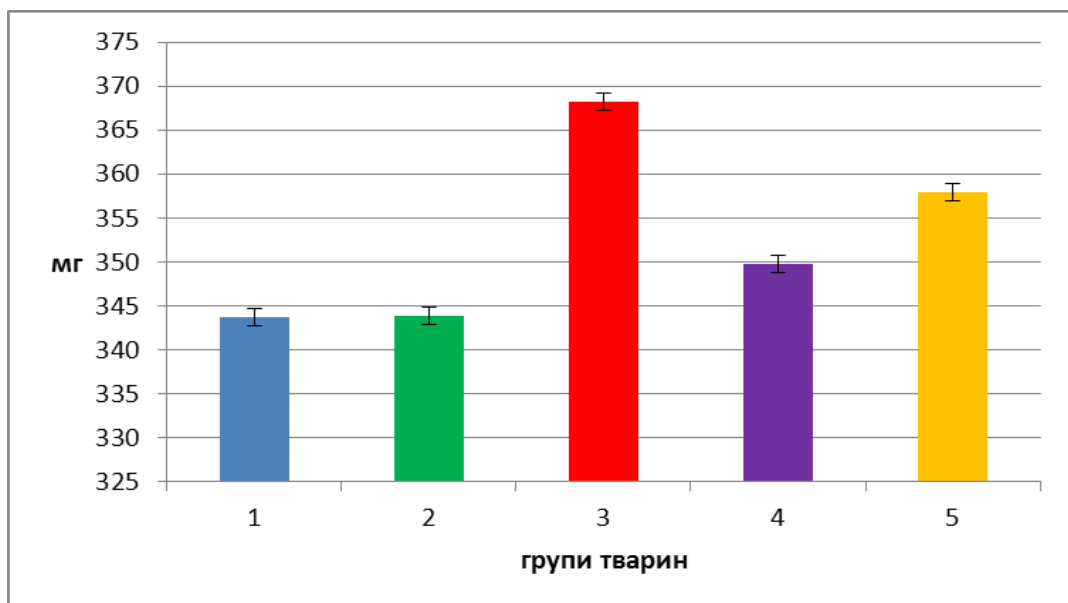


Рис. 3.3. Зміна абсолютної маси лівого шлуночка (в мг): 1 – інтактні, 2 – пригнічення функції щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

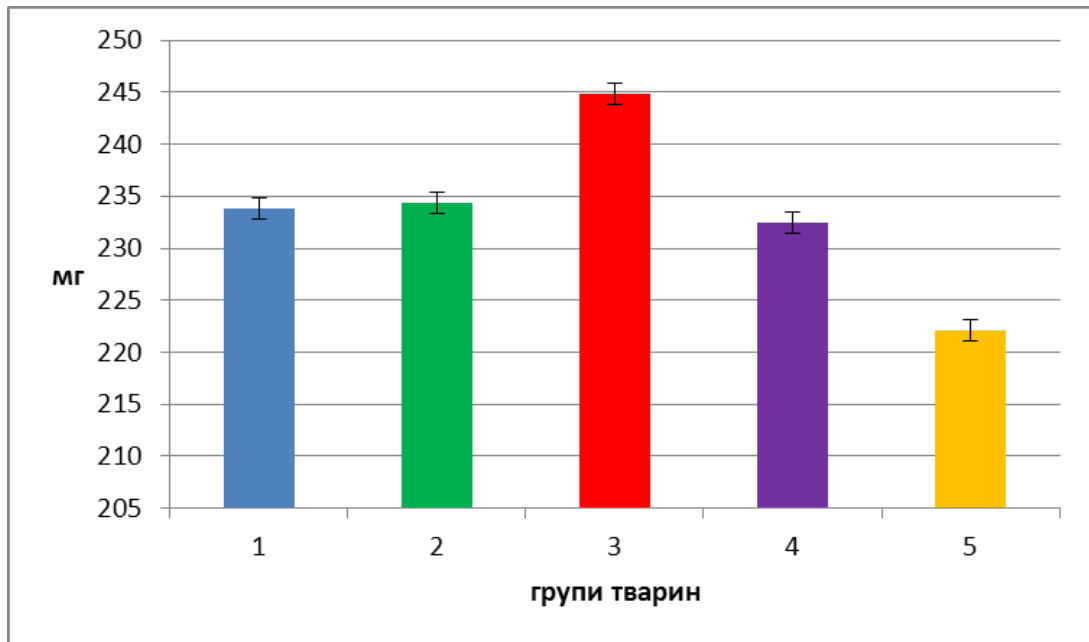


Рис. 3.4. Зміна абсолютної маси правого шлуночка (в мг): 1 – інтактні, 2 – пригнічення функції щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

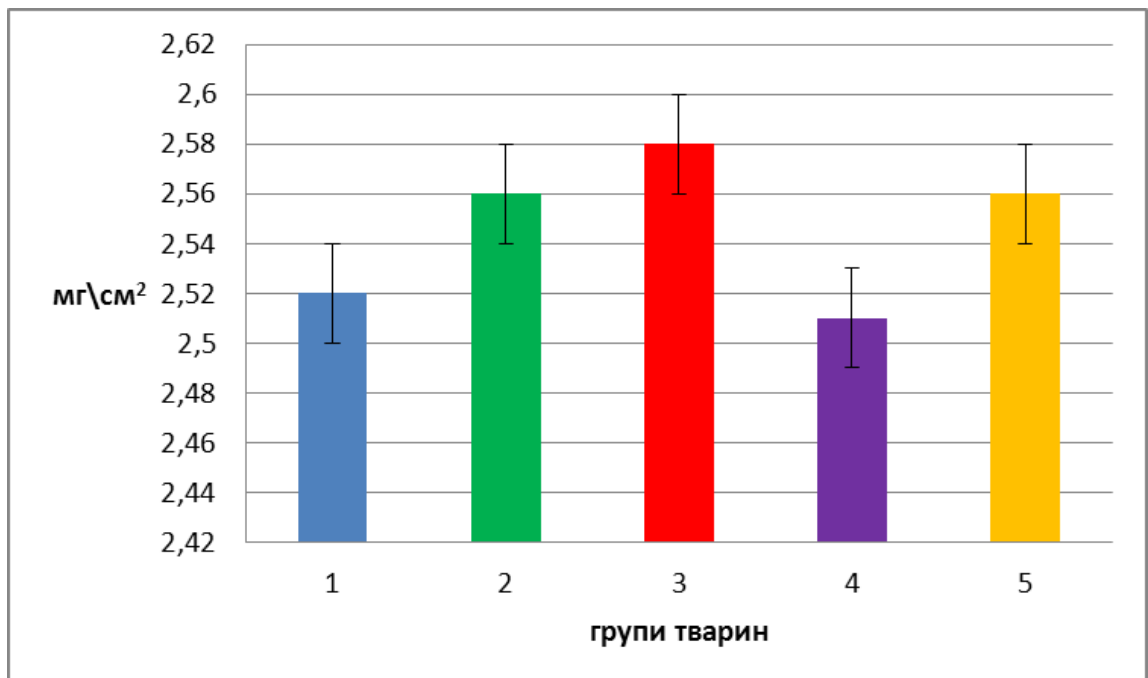


Рис. 3.5. Зміна питомої маси лівого шлуночка (в мг/см<sup>2</sup>): 1 – інтактні, 2 – пригнічення функції щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

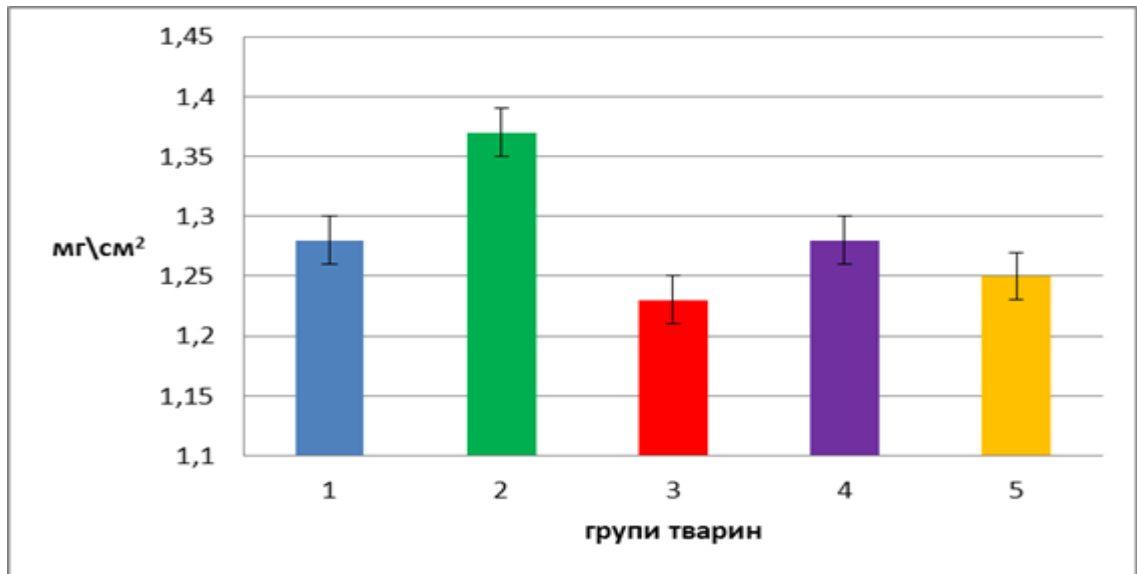


Рис. 3.6. Зміна питомої маси правого шлуночка (в мг/см<sup>2</sup>): 1 – інтактні, 2 – пригнічення функції щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

Індекс питомої маси у тварин з патологією зменшується на 5,33 % порівняно з інтактною групою тварин (рис. 3.7).

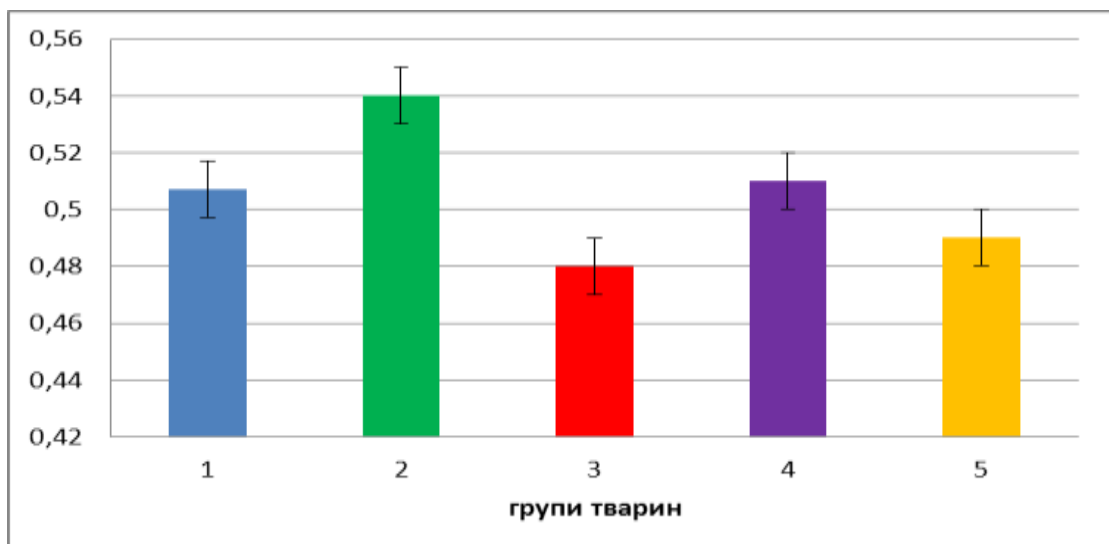


Рис. 3.7. Зміна індексу питомої (в мг/см<sup>2</sup>): 1 – інтактні, 2 – пригнічення функції щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

Крім того, серед масових показників на користь переважної гіпертрофії ЛШ вказує зростання індексу Фултона на 2,49 %, серцевого індексу – на 6,66 % та зниження шлуночкового індексу на 1,2 % порівняно з інтактною групою (рис. 3.8, 3.9).

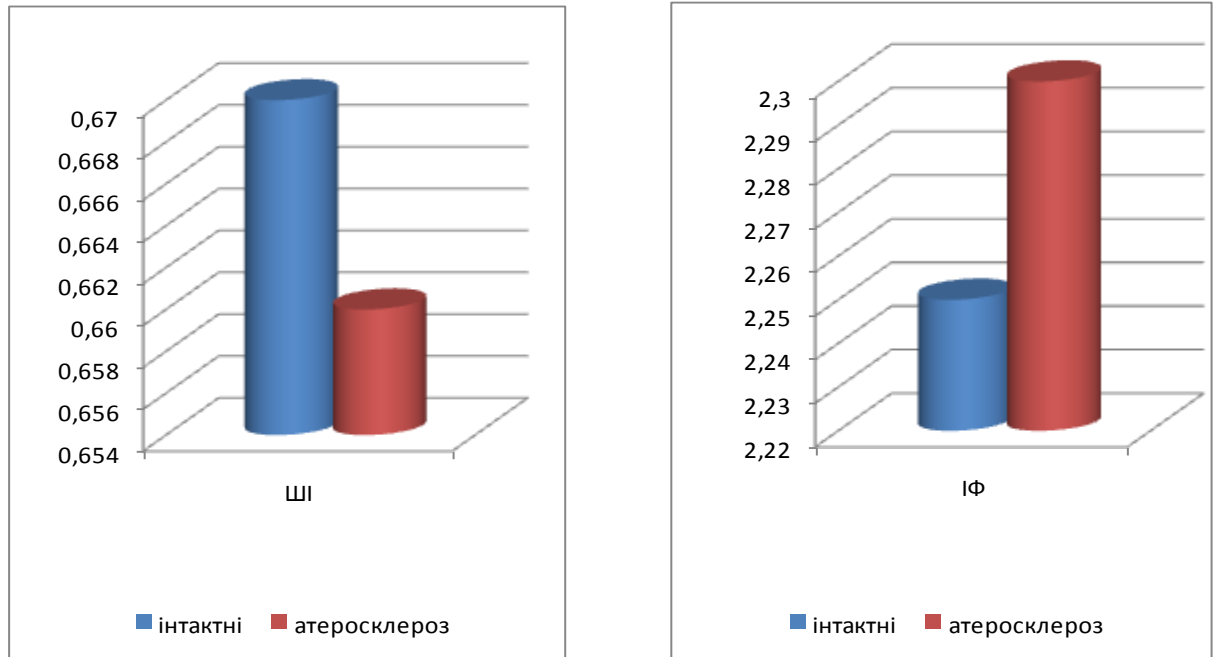


Рис. 3.8. Зміна індексів серця при атеросклерозі: ШІ – шлуночків індекс, ІФ – індекс Фултона.



Рис. 3.9. Результати розрахунку серцевого індексу при експериментальному атеросклерозі.

Планіметричні виміри ендокардіальної поверхні показують, що площа стінки ЛШ у тварин з експериментальним атеросклерозом перевищує даний показник у інтактних на 5,23 % і становить  $1,414 \pm 0,020 \text{ см}^2$  проти  $1,342 \pm 0,090 \text{ см}^2$  (рис. 3.10). Площа ендокардіальної поверхні ПШ в групі тварин із змодельованою патологією складає  $1,963 \pm 0,029 \text{ см}^2$ , що на 14,99 % перевищує даний показник у інтактних тварин (рис. 3.11). Площа ендокардіальної поверхні лівої стінки МШП у тварин з патологією збільшується на 2,23 % порівняно з інтактною групою і складає  $1,416 \pm 0,07 \text{ см}^2$  проти  $1,385 \pm 0,090 \text{ см}^2$ , а площа правої стінки МШП – на 2,53 % ( $1,817 \pm 0,020 \text{ см}^2$  у тварин з експериментальним атеросклерозом проти  $1,772 \pm 0,140 \text{ см}^2$  у інтактних тварин) (рис. 3.12, 3.13).

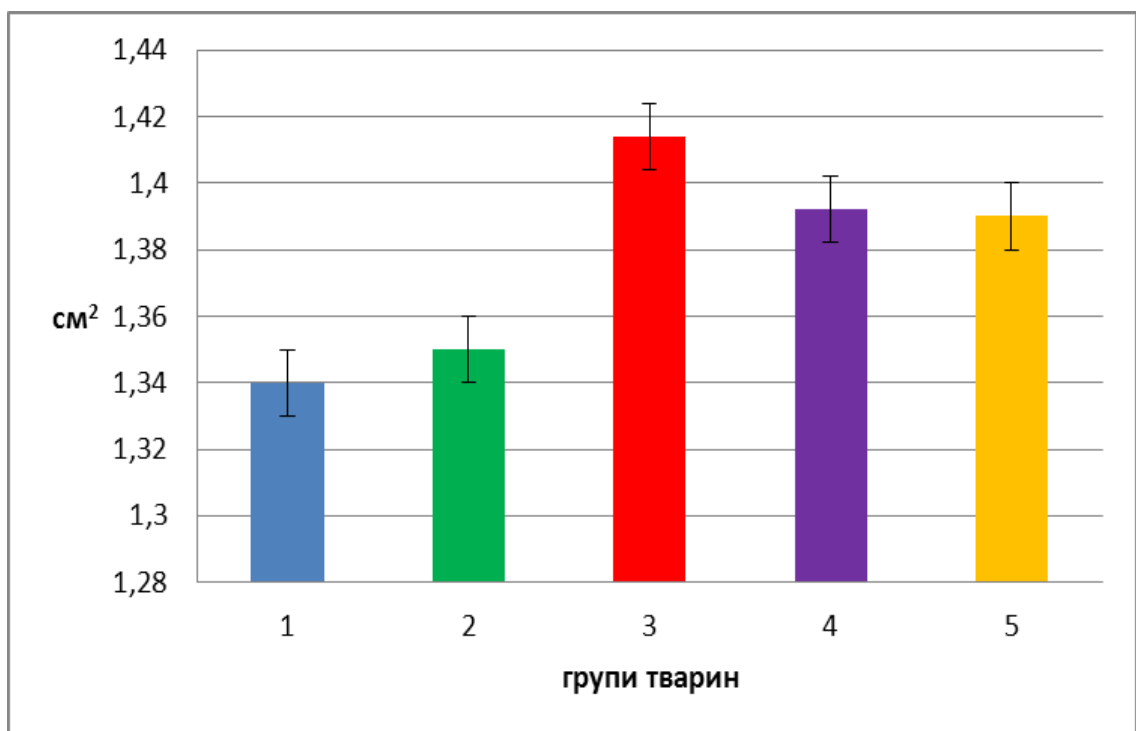


Рис. 3.10. Зміна площі стінки лівого шлуночка (см<sup>2</sup>): 1 – інтактні, 2 – пригнічення функції щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

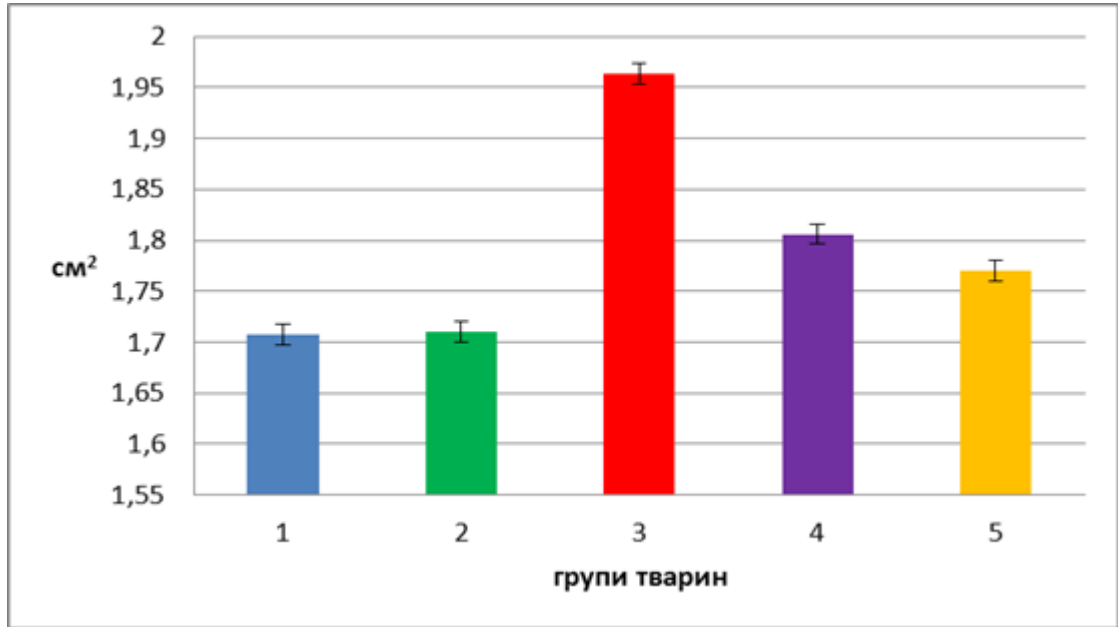


Рис. 3.11. Зміна площі стінки правого шлуночка (см<sup>2</sup>): 1 – інтактні, 2 – пригнічення функції щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

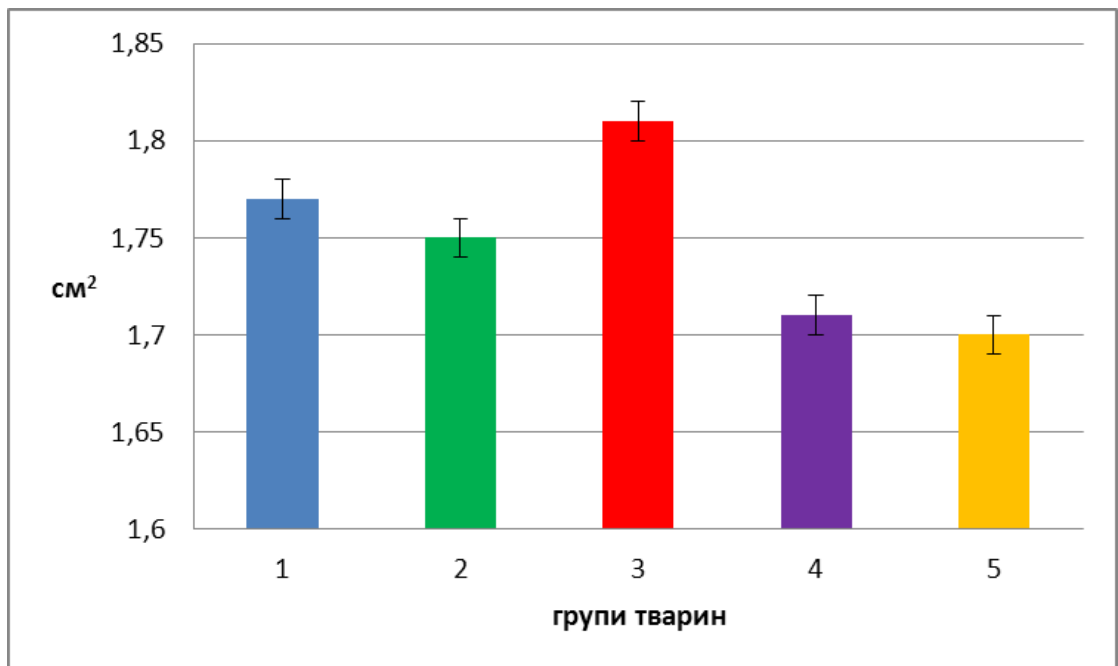


Рис. 3.12. Зміна площі правої міжшлуночкової поверхні (см<sup>2</sup>): 1 – інтактні, 2 – пригнічення функції щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».



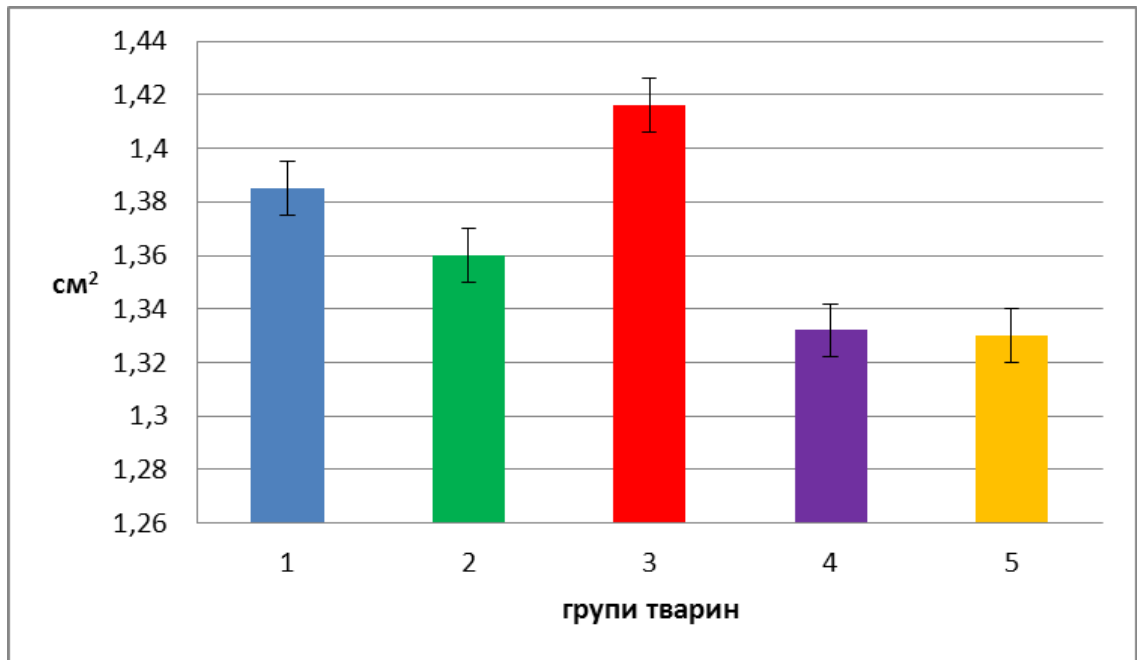


Рис. 3.13. Зміна площі лівої міжшлуночкової поверхні (см<sup>2</sup>): 1 – інтактні, 2 – пригнічення функції щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

Введення гену по-різному проявляє свій вплив на показники планіметрично-вагової кардіометрії (див. табл. 3.1). Абсолютна маса серця зменшується на 3,7 та 6,6 % при введенні гену з профілактичною метою та з метою лікування відповідно порівняно з групою тварин з експериментальним атеросклерозом (див. рис. 3.2). Під дією гену з профілактичною метою спостерігається зниження абсолютної маси ЛШ на 5,01 % і складає  $349,7 \pm 12,27$  мг проти  $368,2 \pm 11,41$  мг у тварин з патологією (див. рис. 3.3). Введення гену з лікувальною метою призводить до зниження абсолютної маси ЛШ на 2,8 % порівняно з групою тварин, з експериментальним атеросклерозом без корекції (див. рис. 3.3). Питома маса ЛШ в профілактичній групі зменшується на 5,3 % порівняно з тваринами з атеросклерозом, а в лікованій групі зменшується на 0,93 % (див. рис. 3.5).

Питома маса ПШ зростає на 3,47 % і 1,05 % в групах, яким вводили ген на 1-у добу досліду та на 15-у добу відповідно, порівнюючи з тваринами без корекції (див. рис. 3.6). При застосуванні гену апоЕ з профілактичною метою індекс питомої маси зростає на 6,25 % порівняно з некорегованою патологією (див. рис. 3.7). При застосуванні гену апоЕ з метою лікування даний показник зростає на 2,08 % (див. рис. 3.7). Шлуночковий індекс під дією гену у тварин четвертої (профілактичної) групи залишається на рівні нелікованої групи та зменшується у тварин п'ятої (лікованої) групи на 6,35 % порівняно з групою з експериментальним атеросклерозом (рис. 3.14).

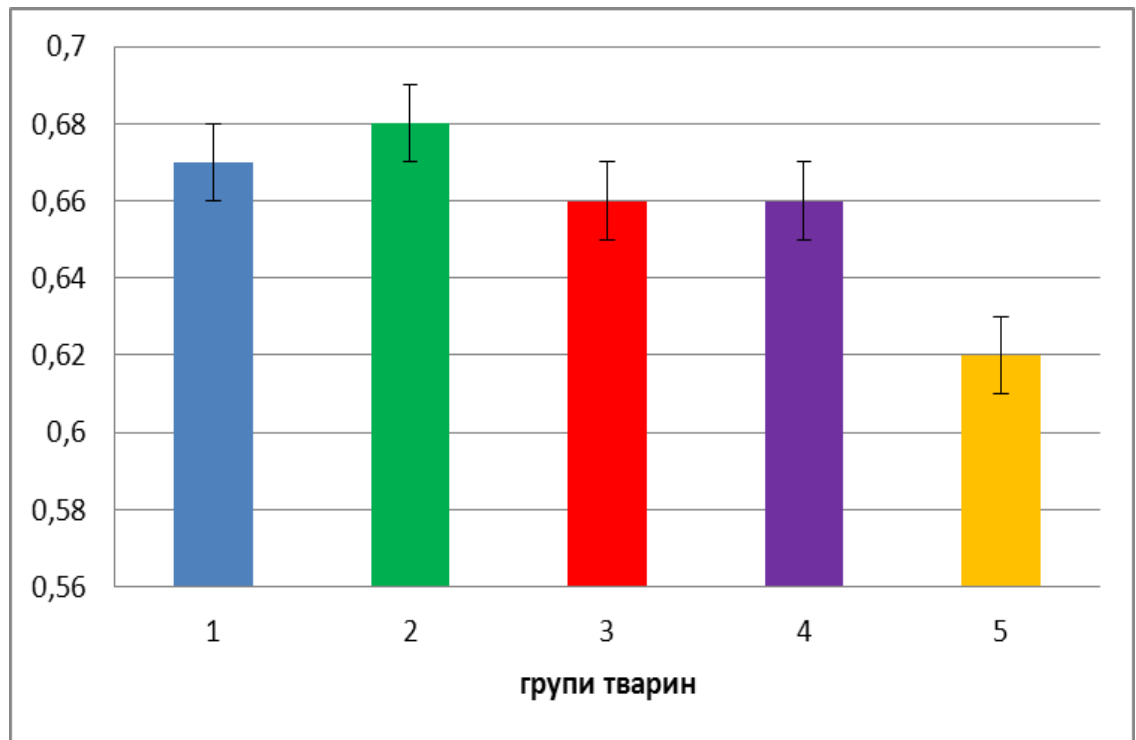


Рис. 3.14. Результати розрахунку шлуночкового індексу при експериментальному атеросклерозі та його корекції: 1 – інтактні, 2 – пригнічення функції щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

Істотних змін зазнає індекс Фултона. При введенні гену апоЕ індекс Фултона дещо зростає у тварин профілактичної групи і складає  $2,330 \pm 0,090$ ,

а у тварин лікованої групи він складає  $2,280 \pm 0,018$ , що на 1,13 % менше, порівнюючи з групою тварин з експериментальним атеросклерозом (рис. 3.15).

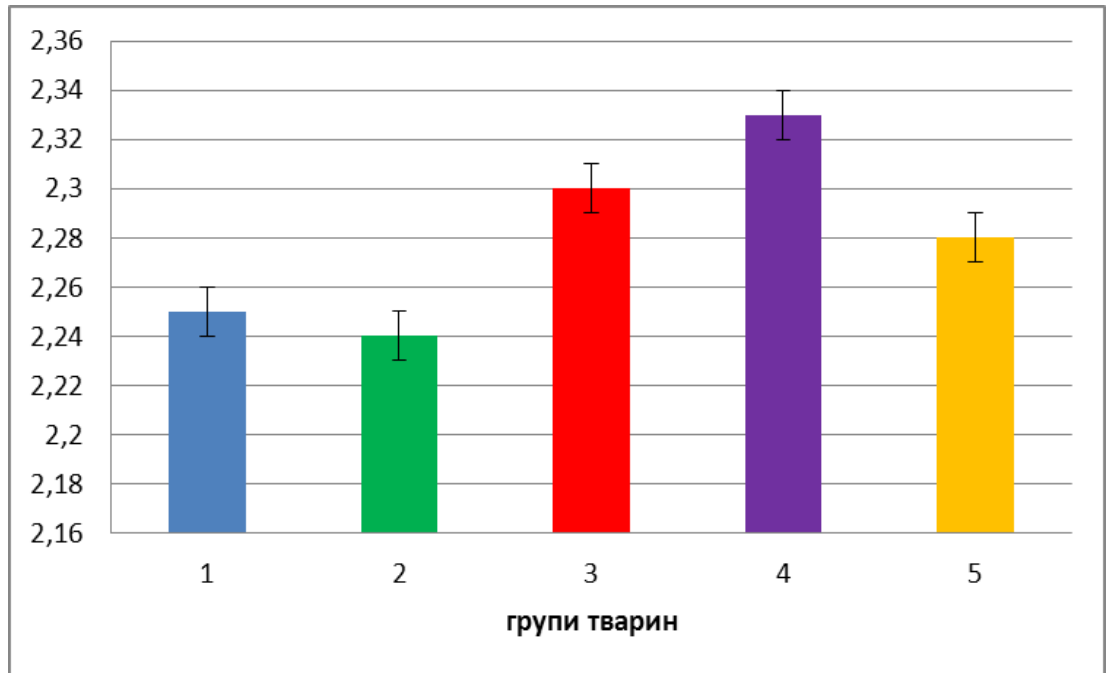


Рис. 3.15. Результати розрахунку індексу Фултона при експериментальному атеросклерозі та його корекції: 1 – інтактні, 2 – пригнічення функції щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

Планіметричні показники серця під дією гену теж мають відповідні зміни. Так, площа стінки ЛШ в групі тварин, що піддавались як профілактичній так і лікувальній дії гену однакова і складає відповідно  $1,392 \pm 0,042$  см<sup>2</sup> та  $1,390 \pm 0,009$  см<sup>2</sup>, що на 1,7 % менше за даний показник в групі тварин з експериментальним атеросклерозом (див. рис. 3.10). Площа стінки ПШ в групі щурів профілактичної групи зменшується на 8,0 %, а в групі лікованих тварин – на 9,9 % порівняно з групою тварин з експериментальним атеросклерозом без корекції. (див. рис. 3.11).

Таким чином, застосування атерогенної дієти призвело до структурної перебудови серця на макрометричному рівні у вигляді гіпертрофії окремих його частин, про що свідчить зростання питомої маси міокарду ЛШ на 2,53 %, індексу Фултона – на 2,49 %, серцевого індексу – на 6,66 %, а також зниження планіметрично-масового індексу – на 8,3 % та шлуночкового індексу – на 1,2 % порівняно з інтактною групою. Крім того у тварин з експериментальним атеросклерозом спостерігаються зміни планіметричних показників: збільшення площі лівого та правого шлуночків (на 5,36 % та 15,0 % відповідно), площі ендокардіальної поверхні лівої стінки МШП – на 2,23 %, що є наслідком ділятатії камер серця в результаті об'ємного навантаження на міокард. В групі тварин, яким вводили ген апоЕ з метою профілактики та з метою лікування атеросклерозу відмічаються позитивні результати, про що свідчить нормалізація більшості макроморфометричних показників, як абсолютної маси серця, абсолютних мас лівого та правого шлуночків, а також нормалізація таких планіметричних показників як питома маса ПШ та ЛШ, індекс питомої маси, площі стінок лівого та правого шлуночків, площі лівої та правої поверхонь МШП, серцевий індекс.

Узагальнюючи результати розділу, можна зробити висновки:

1. У щурів з експериментальним атеросклерозом без корекції спостерігається структурна перебудова камер серця, що виражається збільшенням абсолютної маси серця, абсолютної маси ЛШ та ПШ, площі стінки ЛШ та ПШ, відсотку маси ПШ та серцевого індексу. Зміна показників кардіометрії є результатом складного динамічного процесу ремоделювання всіх відділів серця і гістологічних структур. Аналізуючи показники проведеного нами дослідження, можна стверджувати про наявність ознак гіпертрофії, особливо лівого шлуночка, та ділятатії камер серця щурів з експериментальним атеросклерозом.

2. У тварин, яким вводили ген в перший день досліду, спостерігаються більш виражені адаптаційно-приспосувальні процеси в міокарді, ніж

у тих, що отримали ген на 15 день. Так, у тварин профілактичної групи покращуються наступні показники: абсолютна маса серця, абсолютна маса ЛШ та ПШ, питома маса ЛШ та ПШ, індекс питомої маси, шлуночковий індекс.

Основні результати розділу висвітлені в наступних публікаціях автора:

1. Мрих Н. М. Особливості структурної перебудови серця при експериментальному атеросклерозі та за умов його генної корекції / Н. М. Мрих, Р. П. Піскун, Т. І. Шевчук // Вісник морфології. – 2009. – № 15 (1). – С. 89-92.

2. Мрих Н. М. Макроморфометричні показники структурної перебудови серця при експериментальному атеросклерозі та його корекції / Н. М. Мрих // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2009. – № 13 (1/2). – С. 288-289.

3. Піскун Р. П. Макроморфометрична характеристика серця при експериментальному атеросклерозі / Р. П. Піскун, Н. М. Мрих // Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень : науково-практична конференція, 29-30 травня 2008 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 102-103.

4. Мрих Н. М. Перебудови серця щурів з експериментальним атеросклерозом в умовах генної терапії / Н. М. Мрих // Біологія: від молекули до біосфери : III Міжнародна конференція молодих науковців, 18-21 листопада 2008 р.: матеріали конф. – Харків : ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2008. – С. 122-123.

5. Функціональна морфологія серця, печінки і щитоподібної залози при експериментальному атеросклерозі / Н. М. Мрих, Р. П. Піскун, А. В. Білошицька, С. М. Горбатюк, І. І. Піскун, Т. І. Шевчук // Актуальні проблеми функціональної біології та інтегративної антропології : наук.-практ. конф., 20-21 травня 2009 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2009. – С. 212-214.

**РОЗДІЛ 4**  
**СТРУКТУРНІ ЗМІНИ МІОКАРДУ В УМОВАХ**  
**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ ТА ПРИ ЙОГО**  
**ГЕННІЙ КОРЕКЦІЇ**

Результати морфологічних світлооптичних досліджень міокарда інтактних тварин показали, що окреме м'язове «волокно» складається з розташованих стовпчиком кардіоміоцитів, які оточені сарколемою. Кардіоміоцити щільно прилягають один до одного, в них можна чітко розрізнити ядра на тлі рівномірно забарвленої цитоплазми (рис. 4.1).

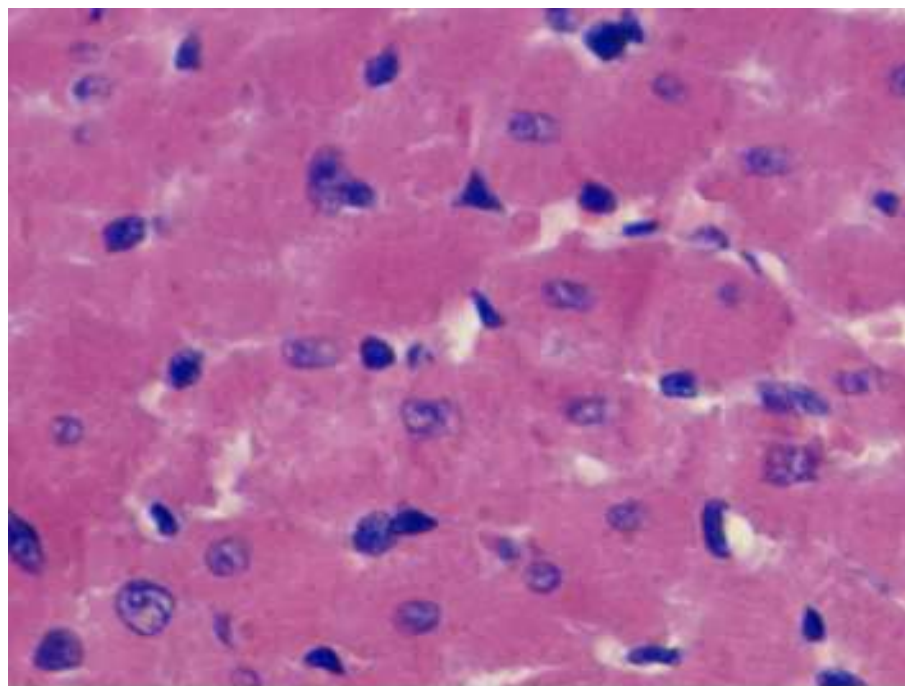


Рис. 4.1. Міокард інтактного щура. Кардіоміоцити щільно прилягають один до одного, чітко видно ядра (1) з ядерцями (2) на тлі рівномірно забарвленої цитоплазми. Збарвлення: гематоксилін-еозином. Зб.: ок.10, об. 40.

Між групами кардіоміоцитів («волоконнами») залягають прошарки пухкої тонковолокнистої сполучної тканини, що представлена ретикулярними, еластичними та невеликою кількістю колагенових волокон, між якими розташовуються кровоносні і лімфатичні судини та нерви. Кардіоміоцити мають нормальні розміри і структуру (частка пошкоджених кардіоміоцитів складає лише  $3,24 \pm 0,34$  % (табл. 4.1)).

Таблиця 4.1

**Характеристика мікроморфометричних показників кардіоміоцитів щурів при експериментальному атеросклерозі та його генній корекції ( $M \pm m$ )**

| Показники                               | Групи тварин    |                                 |                   |                    |                    |
|---|-----------------|---------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|   | Інтактні        | Пригнічення щитоподібної залози | Атеросклероз      | Профілактика       | Лікування          |
| 1                                       | 2               | 3                               | 4                 | 5                  | 6                  |
| Площа кардіоміоцитів(мкм <sup>2</sup> ) | 144,5<br>±22,45 | 144,6<br>±4,600                 | 181,3<br>±6,070 * | 169,4<br>±14,92    | 171,1<br>±2,540 ** |
| Площа ядра(мкм <sup>2</sup> )           | 12,77<br>±2,060 | 10,77<br>±0,390                 | 15,57<br>±0,860   | 14,14<br>±1,230    | 12,56<br>±0,240 ** |
| Периметр кардіоміоцитів                 | 48,19<br>±4,610 | 49,09<br>±0,810                 | 54,31<br>±0,990   | 53,95<br>±2,430    | 52,88<br>±0,410    |
| Периметр ядра                           | 13,60<br>±1,067 | 12,49<br>±0,230                 | 15,03<br>±0,420   | 14,25<br>±0,600 ** | 13,50<br>±0,130 ** |
| Діаметр кардіоміоцитів(мкм)             | 13,18<br>±1,300 | 12,97<br>±0,250                 | 14,43<br>±0,280   | 13,805<br>±0,740   | 14,110<br>±0,150   |
| Діаметр ядра(мкм)                       | 3,865<br>±0,330 | 3,515<br>±0,060                 | 4,325<br>±0,140   | 4,084<br>±0,220    | 3,810<br>±0,040 ** |
| Коефіцієнт формули кардіоміоцитів       | 0,760<br>±0,03  | 0,740<br>±0,007                 | 0,760<br>±0,004   | 0,710<br>±0,01**   | 0,750<br>±0,003**  |
| Коефіцієнт формули ядра                 | 0,830<br>±0,001 | 0,840<br>±0,007                 | 0,840<br>±0,008   | 0,820<br>±0,005**  | 0,830<br>±0,003    |
| Ядерно-цитоплазматичне співвідношення   | 0,088<br>±0,001 | 0,074<br>±0,085                 | 0,086<br>±0,002*  | 0,084<br>±0,005**  | 0,073<br>±0,098    |

Продовження табл. 4.1

| 1   | 2               | 3               | 4                 | 5                  | 6                  |
|---|-----------------|-----------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Паренхіматозно-стромальне співвідношення  | 10,42<br>±0,910 | 10,85<br>±0,750 | 18,74<br>±0,225 * | 12,03<br>±0,150 ** | 15,86<br>±0,340 ** |
| Частка пошкоджених клітин %   | 3,240<br>±0,340 | 4,120<br>±0,280 | 28,75<br>±0,890 * | 15,63<br>±0,710 ** | 14,98<br>±0,620 ** |
| Примітки:   |                 |                 |                   |                    |                    |
| 1. * – достовірна різниця порівняно з інтактною групою ( $p \leq 0,05$ );                           |                 |                 |                   |                    |                    |
| 2. ** – достовірна різниця порівняно з групою з експериментальним атеросклерозом ( $p \leq 0,05$ ). |                 |                 |                   |                    |                    |

Строма міокарду розвинена помірно. Паренхіматозно-стромальне співвідношення в цій групі складає  $10,42 \pm 0,91$  (див. табл. 4.1). В периваскулярних і міжпучкових просторах зустрічаються фібробласти, зрідка зустрічаються поодинокі або групами розташовані ліпоцити та тонкі колагенові волокна. Структура стінки коронарних судин не порушена (рис. 4.2).

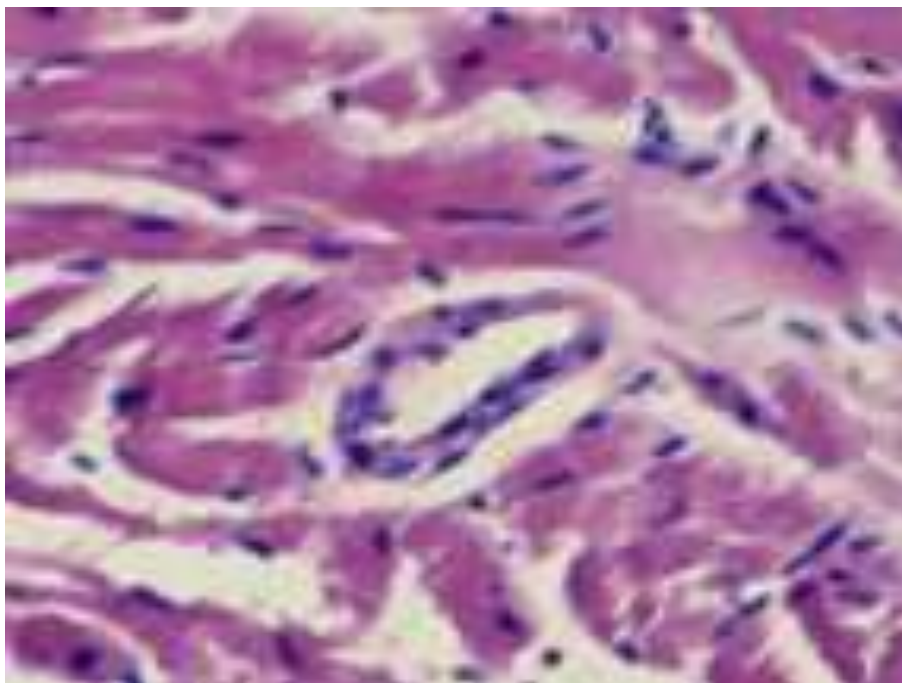


Рис. 4.2. Міокард інтактного щура. Структура стінки судин не порушена (1). Забарвлення: гематоксилін-еозином. Зб.: ок. 10, об. 40.



У стінці артерій розрізняють три оболонки, які не містять ліпідів. Внутрішня оболонка представлена ендотелієм, який безпосередньо контактує з просвітом судин з однієї сторони, а з іншої контактує із сполучнотканинним прошарком та внутрішньою еластичною мембраною. Середня оболонка складається з гладком'язових клітин, в яких добре помітні ядра. В пухкій волокнистій сполучній тканині зовнішньої оболонки знаходяться адвентиціальні та жирові клітини, еластичні та колагенові волокна, які розташовуються поздовжньо. Морфометричні параметри інтрамуральних артерій середнього калібру наведені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Морфометричні параметри артерій середнього калібру міокарду щурів  
( $M \pm m$ )**

| Показники   | Групи тварин    |                                 |                   |                    |                    |
|---|-----------------|---------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|   | Інтакт-ні       | Пригнічення щитоподібної залози | Атеросклероз      | Профілактика       | Лікування          |
| Площа перерізу (мкм <sup>2</sup> )  | 262,4<br>±11,90 | 259,1<br>±11,07                 | 333,4<br>±13,02 * | 281,1<br>±11,49 ** | 308,2<br>±16,77    |
| Площа просвіту (мкм <sup>2</sup> )  | 182,8<br>±10,19 | 171,8<br>±6,750                 | 152,6<br>±4,450 * | 167,5<br>±5,390 ** | 158,7<br>±8,080    |
| Площа стінки (мкм <sup>2</sup> )  | 79,63<br>±4,370 | 87,26<br>±3,750                 | 180,8<br>±22,05 * | 113,6<br>±19,73 ** | 150,2<br>±27,94    |
| Зовн. діаметр (мкм)   | 74,81<br>±3,940 | 79,91<br>±3,370                 | 100,6<br>±4,040 * | 84,75<br>±3,730 ** | 93,33<br>±4,930    |
| Внутр. діаметр (мкм)  | 53,43<br>±3,520 | 55,90<br>±4,130                 | 51,32<br>±3,710   | 56,50<br>±3,010    | 62,41<br>±4,380 ** |
| Товщина стінки (мкм)  | 10,68<br>±0,590 | 12,00<br>±0,850                 | 24,63<br>±3,320 * | 14,13<br>±1,070 ** | 15,46<br>±0,810 ** |
| Індекс Вогенворта(%)  | 43,57<br>±3,170 | 50,78<br>±3,710                 | 118,4<br>±1,690 * | 67,80<br>±2,020 ** | 94,62<br>±3,730 ** |
| Індекс Керногана(%)   | 69,65<br>±1,400 | 66,32<br>±1,270                 | 45,77<br>±1,340 * | 59,59<br>±1,360 ** | 51,38<br>±1,920 ** |
| Примітки:   |                 |                                 |                   |                    |                    |
| 1. * – достовірна різниця порівняно з інтактною групою ( $p \leq 0,05$ );                           |                 |                                 |                   |                    |                    |
| 2. ** – достовірна різниця порівняно з групою з експериментальним атеросклерозом ( $p \leq 0,05$ ). |                 |                                 |                   |                    |                    |

У м'язових «волокнах», зрізаних поздовжньо, чітко визначається поперечна посмугованість. Ядра кардіоміоцитів мають овальну, паличкоподібну або витягнуту форму, при фарбуванні гематоксиліном-еозином мають темно-синій колір і чітко визначаються на фоні рівномірно-рожевої цитоплазми (рис. 4.3).

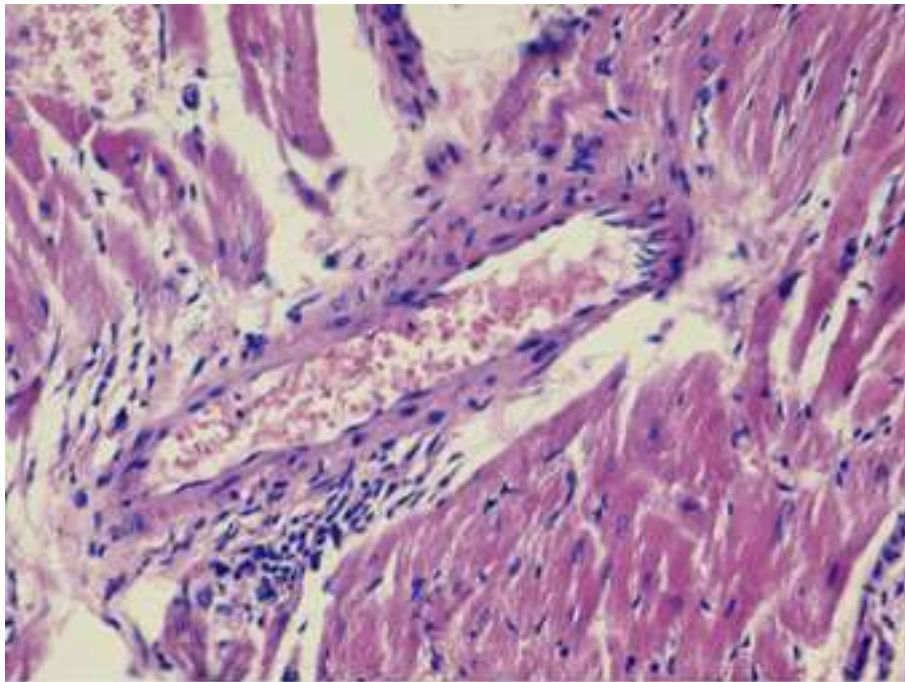


Рис. 4.3. Міокард щура інтактної групи: 1 – поздовжньо зрізана артерія, 2 – кардіоміоцити, 3 – прошарки пухкої сполучної тканини. Забарвлення: гематоксилін - еозин. Зб.: ок. 10, об. 8.

На поперечних зрізах площа профілю кардіоміоцитів складає  $144,56 \pm 22,45$  мкм<sup>2</sup>, а діаметр через найбільшу вісь кардіоміоцитів –  $13,18 \pm 1,3$  мкм<sup>2</sup>. Площа профілю ядер кардіоміоцитів становить  $12,77 \pm 2,06$  мкм<sup>2</sup>, а діаметр через найбільшу вісь –  $3,865 \pm 0,33$  мкм<sup>2</sup> (див. табл. 4.1).

Гістохімічно в міокарді тварин інтактної групи ліпідів не виявлено, і лише зрідка у тварин цієї групи спостерігається слабка суданофілія кардіоміоцитів (рис. 4.4).

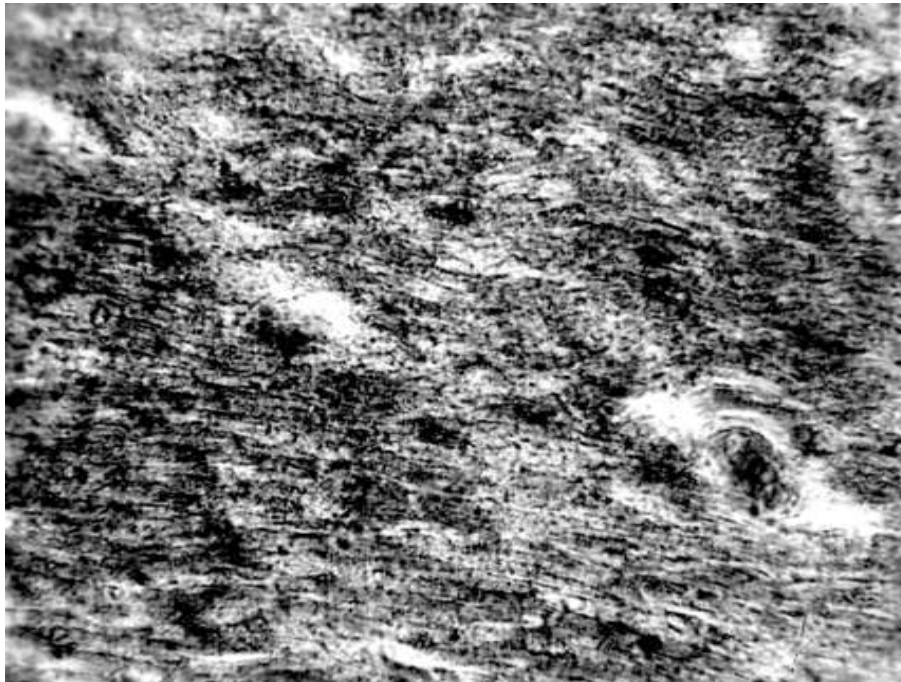


Рис. 4.4. Міокард щура інтактної групи. Слабка дифузна суданофілія кардіоміоцитів (1). Забарвлення суданом чорним Б. Зб.: Об.20, ок.7.

Результати електронномікроскопічного дослідження показали, що капіляри знаходяться в тісному контакті з кардіоміоцитами (рис. 4.5). Ендотеліальні клітини, що вистилають капіляр, відокремлені від міокардіальних клітин тонкою базальною мембраною. Ендотеліоцити мають три зони: ядровмісну, навколядерну і периферійну (рис. 4.6). Ядра часто неправильної форми, містять ядрце і гранули хроматину. В навколядерній зоні розміщується більша частина органел. Мітохондрії округлої або овальної форми, ендоплазматична сітка утворена цистернами і канальцями. Крім того, в навколядерній зоні знаходяться плазмолемальні і вільні мікропіноцитозні пухирці.

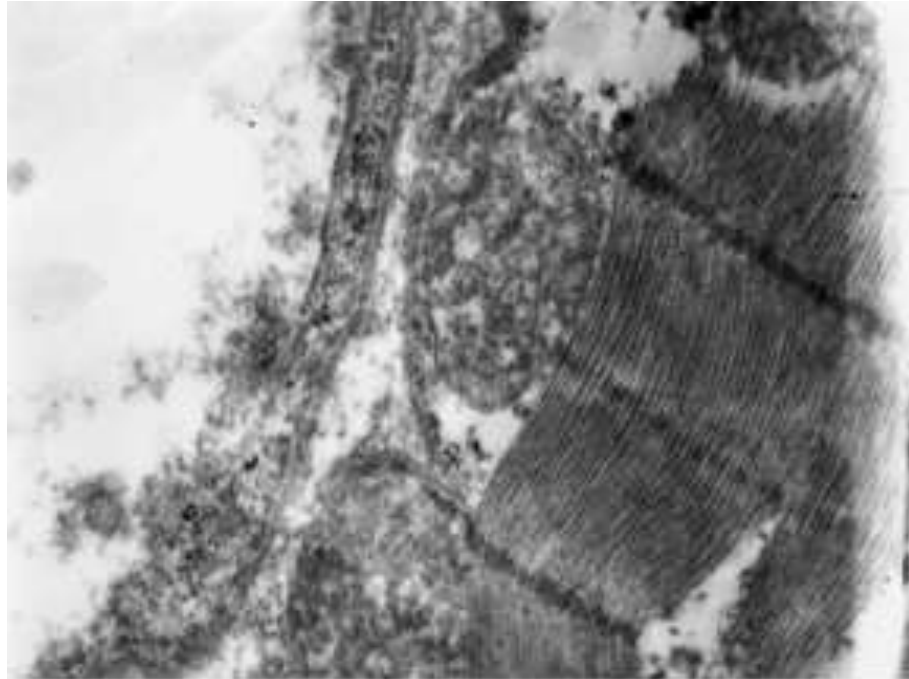


Рис. 4.5. Ультраструктура міокарда інтактного щура: ділянка просвіту капіляра (1) з цитоплазмою ендотеліальної клітини (2), вузький перикапілярний просвіт (3) і фрагмент кардіоміоцита з міофібрилами (4) і мітохондріями (5). Електронна мікрофотографія. Зб.: x18000.

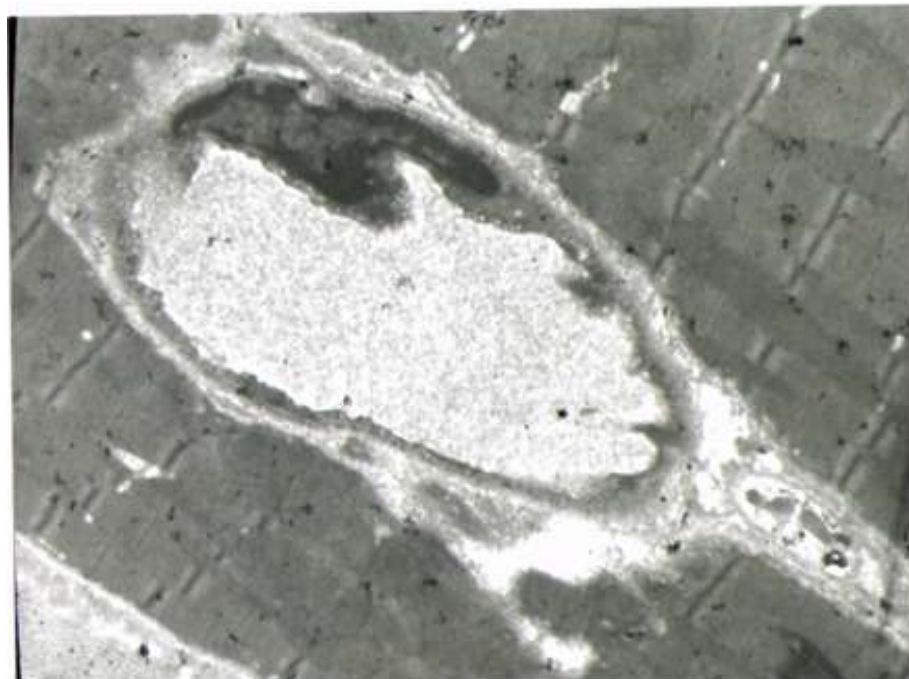


Рис. 4.6. Ультраструктура ендотеліоцита капіляра міокарду інтактного щура: ядровмісна (1), навколо ядерна (2) та периферійна зони (3). Електронна мікрофотографія. Зб.: x18000.

Кардіоміоцити, що входять до складу одного волокна, відмежовані плазматичними мембранами, які утворюють вставні диски, їх видно на препаратах у вигляді темних смужок зигзагоподібної форми. На своєму протязі диск має неоднакову будову. Розрізняють десмосоми, щільні (*nexus*) і місця з'єднання плазмолем з міофібрилами (*fascia adherens*). Від одного вставного диску до іншого через всю клітину проходять міофібрили, які займають більшу частину об'єму міокардіальної клітини і кількість яких може значно варіювати. Міофібрили мають чітко виражену поперечну посмугованість. Кожна міофібрила складається з анізотропних і ізотропних дисків, що чергуються. Розрізняють також мітохондрії, які в кардіоміоцитах займають значну частину об'єму клітини (рис. 4.7). Вони розміщуються під сарколемою, між міофібрилами і в навколоядерному просторі.

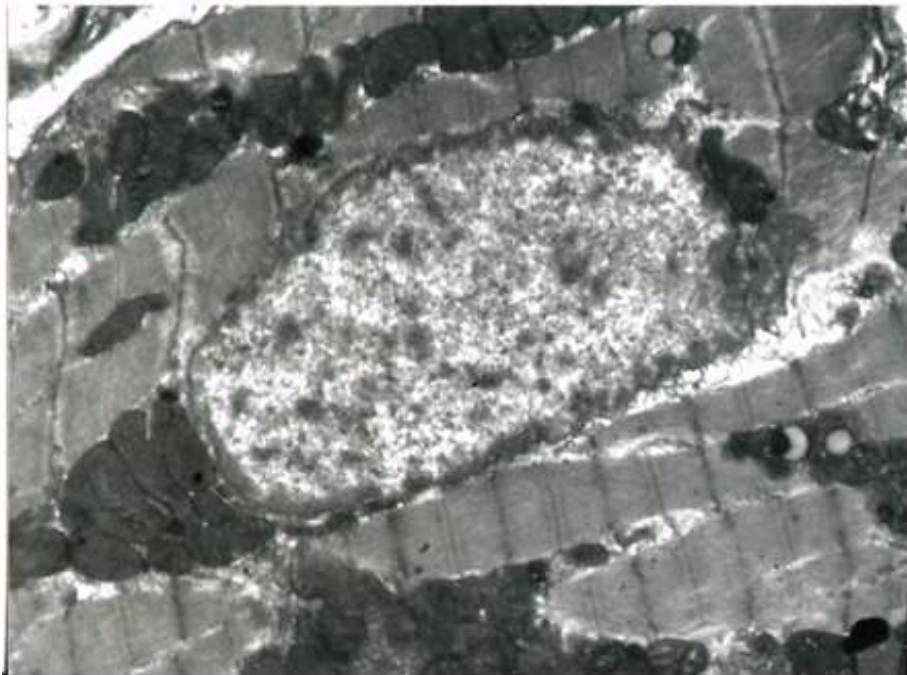


Рис. 4.7. Ультраструктура кардіоміоцита серця інтактного щура: ядро (1), міофібрили (2) та мітохондрії (3). Електронна мікрофотографія. Зб.  $\times 18000$ .

Мітохондрії мають різні розміри, частіше округлої або витягнутої форми, всередині містять багаточисленні щільно запаковані високі кристи і щільний матрикс. Ендоплазматичний ретикулум кардіоміоцитів представлений каналцями поздовжньої L-системи і поперечної T-системи. T- система представлена каналцями, які проходять між міофібрилами на рівні Z-ліній перпендикулярно ходу міофібрили. У навколоядерному просторі розміщуються концентрично закручені мембрани гранулярної саркоплазматичної сітки. Комплекс Гольджі розвинений слабо, розташовується переважно поблизу ядра. Ядро має овальну форму, добре видно ядерця (1-2) на тлі світлої каріоплазми.

У щурів другої групи з пригніченням функції щитоподібної залози – мікроструктура міокарду не відрізняється від такої у інтактних тварин як за якісними так і за кількісними показниками. Паренхіматозно-стромальне співвідношення становить  $10,85 \pm 0,75$  мкм проти  $10,42 \pm 0,91$  мкм, а частка пошкоджених клітин становить  $4,12 \pm 0,28$  проти  $3,24 \pm 0,34$  (див. табл. 4.1). При мікрометричному дослідженні артеріальних судин міокарду цієї групи тварин отримали дані, які теж майже не відрізняються від показників інтактних тварин: площа перерізу судин становить  $259,10 \pm 11,07$  мкм<sup>2</sup> проти  $262,42 \pm 11,90$  мкм<sup>2</sup> в інтактних тварин, товщина стінки на 12,35 % більше від інтактних тварин і становить  $12,00 \pm 0,85$  мкм, індекс Вогенворта збільшується на 16,54 %, а індекс Керногана зменшується на 4,8 % (див. табл. 4.2). В групі у тварин з пригніченням функції щитоподібної залози суттєвих ультраструктурних змін не виявлено. Електронномікроскопічне дослідження міокарду щурів цієї групи показало, що кардіоміоцити, які складають функціональні серцеві м'язові "волокна", обмежені плазматичною мембраною (сарколемою), яка в місцях контакту сусідніх клітин утворює вставні диски. Зустрічаються ядра з інвагінаціями, що свідчить про їх функціональну активність (рис. 4.8). Кардіоміоцити дуже багаті на мітохондрії, які розташовуються між міофібрилами. Форма мітохондрій

частіше округла або дещо витягнута, кристи щільно упаковані і розташовуються переважно в поперечному напрямку. Ендоплазматична сітка кардіоміоцитів теж представлена каналцями поздовжньої L-системи та поперечної T-системи. Комплекс Гольджі розвинений слабо, групи його каналців виявляються зазвичай біля ядра і лише іноді - під сарколемою. В тісному контакті з м'язовими клітинами знаходяться кровоносні капіляри. Ендотеліальні клітини, що утворюють їх стінку, відділені від кардіоміоцитів лише вузькою щілиною перикапілярного простору та базальними мембранами. В цитоплазмі ендотеліальних клітин розташовується ядро, помірно розвинений гранулярний ендоплазматичний ретикулум, мітохондрії та небагаточисельні піноцитозні міхурці. Основну речовину перикапілярного простору пронизують тонкі колагенові фібрили.

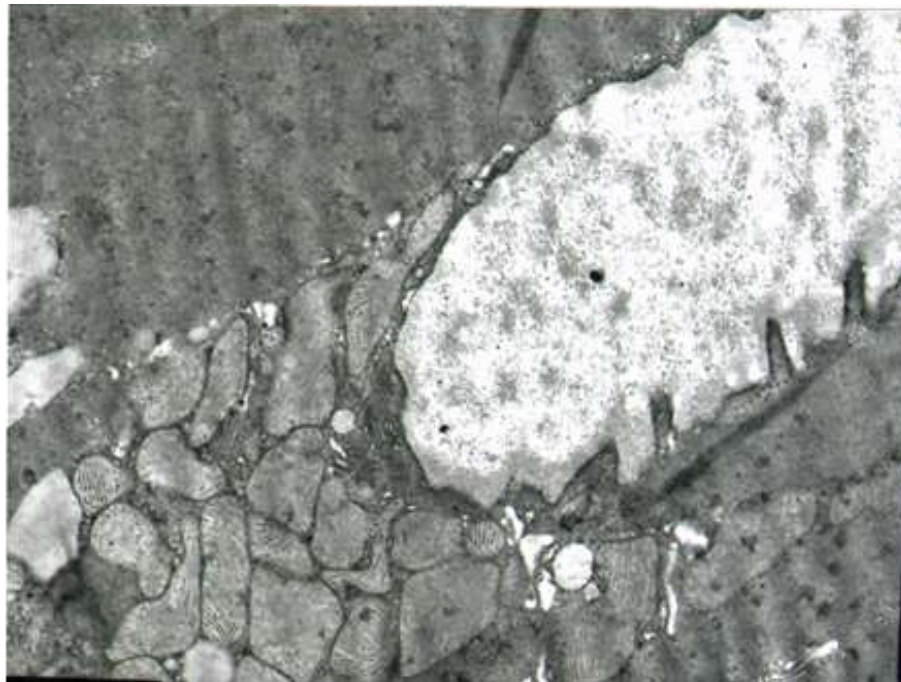


Рис. 4.8. Ультраструктурні зміни кардіоміоцита серця щура з пригніченням щитоподібної залози. Ядро з чисельними інвагінаціями (1), мітохондрії різної величини і форми з щільно розташованими кристами (2). Електронна мікрофотографія. Зб.: x18000.

При дослідженні міокарду тварин третьої групи з експериментальним атеросклерозом виявлено значне порушення паренхіматозно-стромального співвідношення, яке проявляється підвищенням даного показника до  $18,74 \pm 0,225$  (див. табл. 4.1), що майже в 2 рази більше, ніж в групі інтактних тварин (рис. 4.8'). Це свідчить про збільшення кількості інтерстиціальної сполучної тканини.

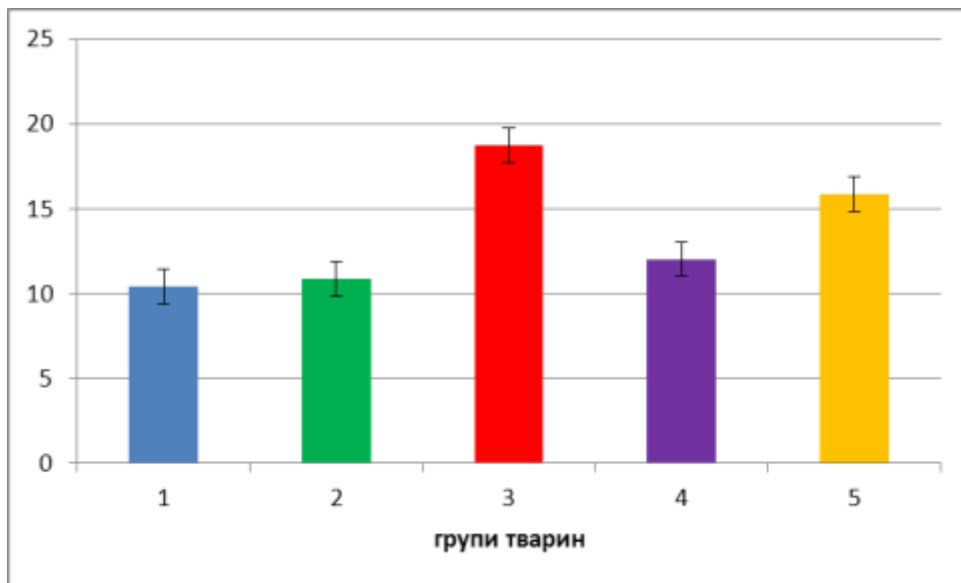
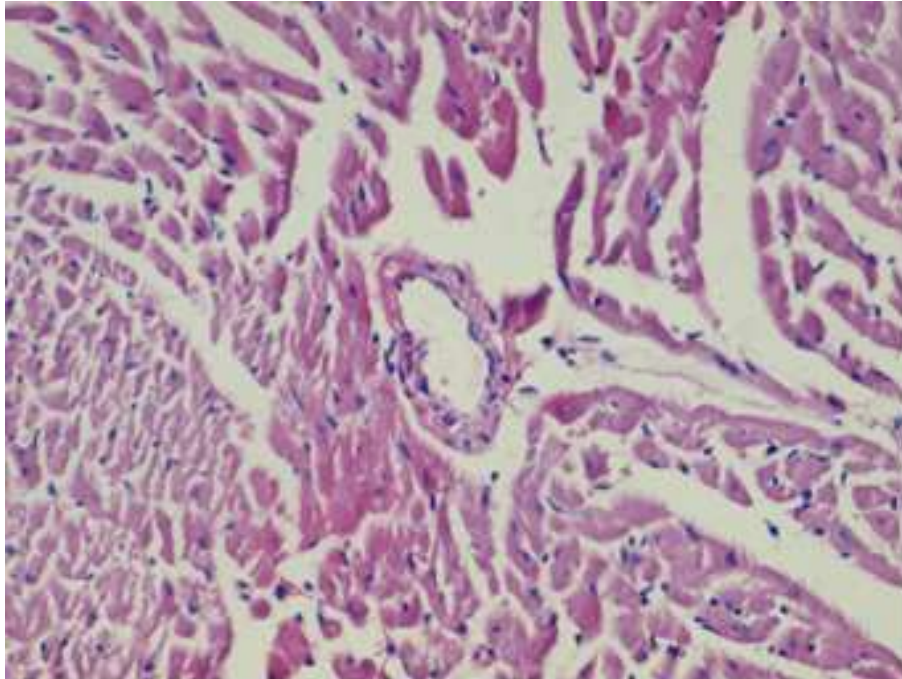


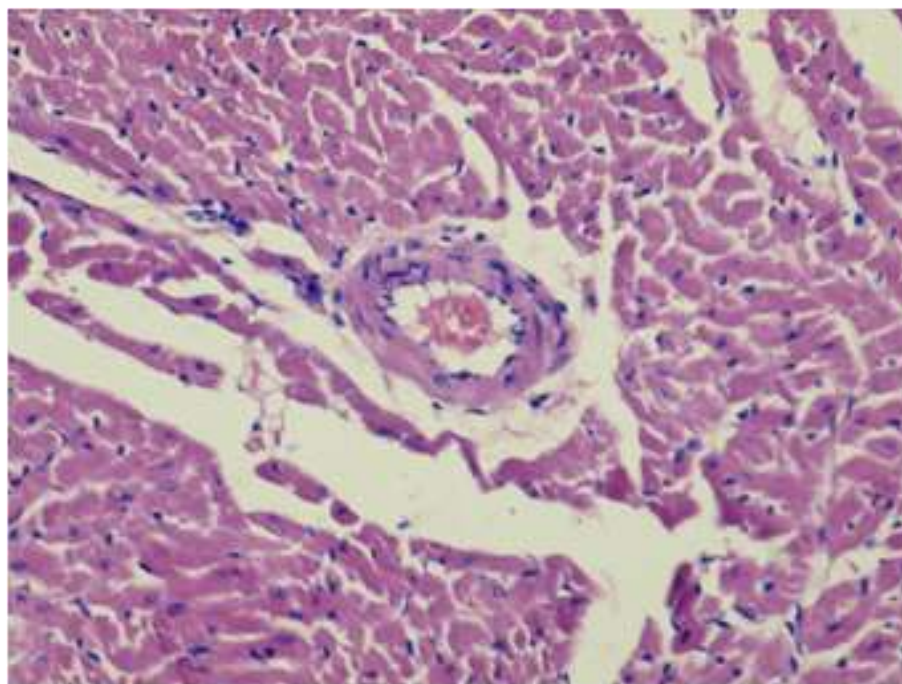
Рис. 4.8'. Характеристика паренхіматозно-стромального співвідношення міокарду щурів в результаті відтворення експериментального атеросклерозу та його генної корекції.

У всіх відділах серця виявлені судинні розлади різного характеру. Вони проявляються у вигляді повнокрів'я капілярів і вен, периваскулярних крововиливів, плазматичного просякнення стінок судин, набряку міжм'язової та периваскулярної тканини. Атеросклеротичні зміни артерій характеризуються, в першу чергу, порушенням структури внутрішньої оболонки судин, що проявляється її потовщенням, дифузною інфільтрацією ліпідами і проліферацією клітинних елементів підендотеліального шару, що призводить до значного звуження просвіту судин (рис. 4.9). Гладенькі м'язові клітини середньої оболонки втрачають властиве їм циркулярне розташування.





А



Б

Рис. 4.9. Артерії (1) середнього калібру в міокарді щура першої групи (А) і третьої групи (Б). Зabarвлення: гематоксилін - еозином. Зб.: ок. 10, об. 8.

Адвентиція багатьох інтрамуральних артерій потовщена за рахунок підвищеного вмісту колагенових волокон.

Гістохімічне дослідження ліпідів показує, що ліпіди інфільтрують цитоплазму кардіоміоцитів, що проявляється значною їх суданофілією (рис. 4.10).



Рис. 4.10. Міокард щура з експериментальним атеросклерозом. Значна суданофілія кардіоміоцитів (жирова дистрофія) (1). Забарвлення суданом чорним Б. Зб.: об. 40, ок. 7.

Найбільше страждають судини, розміщені під епікардом і в папілярних м'язах. Описані результати підтверджуються даними мікроморфометрії судин (див. табл. 4.2), при яких виявлено збільшення площі поперечного перерізу до  $333,4 \pm 13,02$  мкм<sup>2</sup> проти  $262,4 \pm 11,90$  мкм<sup>2</sup> в інтактних тварин (рис. 4.11). У 2,27 раза збільшується площа стінки судин і становить  $180,7 \pm 22,05$  мкм<sup>2</sup> проти  $79,63 \pm 4,370$  мкм<sup>2</sup> у інтактних тварин (рис. 4.12).

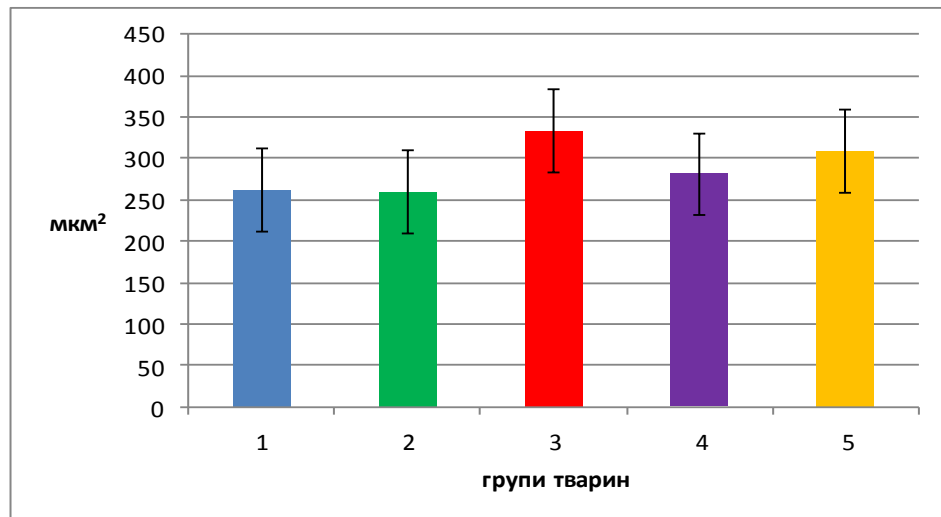


Рис. 4.11. Результати вимірювань площі поперечного перерізу судини (мм<sup>2</sup>) у інтактних тварин (1), в групі з пригніченням функції щитоподібної залози (2), з атеросклерозом (3), «профілактика» (4), «лікування» (5).

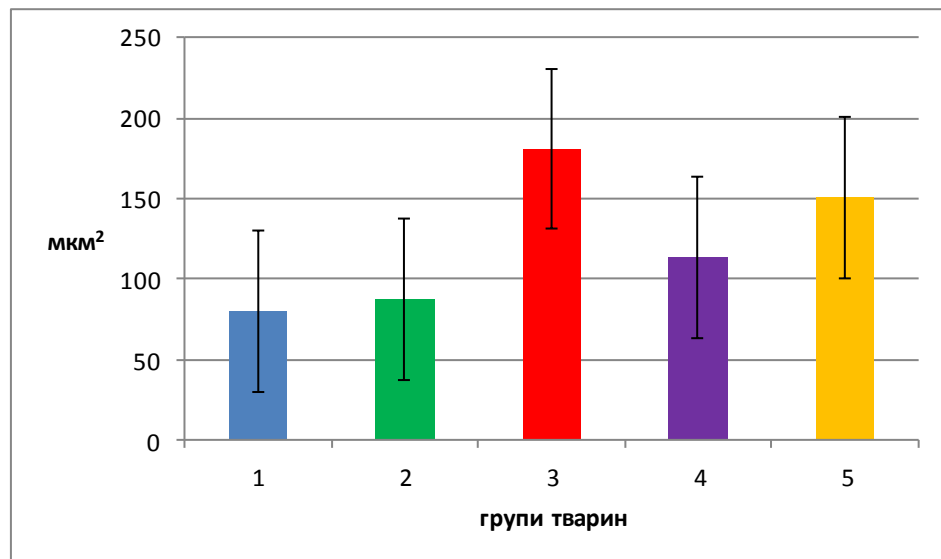


Рис. 4.12. Результати вимірювань площі стінки судини (мм<sup>2</sup>) у інтактних тварин (1), в групі з пригніченням функції щитоподібної залози (2), з атеросклерозом (3), «профілактика» (4), «лікування» (5).

Зовнішній діаметр артерій у тварин з експериментальною патологією становить  $100,6 \pm 4,040$  мкм, що на 34,47 % більше, ніж в інтактних тварин, а внутрішній зменшується до  $51,32 \pm 3,710$  мкм проти  $53,43 \pm 3,520$  мкм у

інтактних (рис. 4.13). Площа просвіту судин також зменшується і становить  $152,64 \pm 4,45$   $\mu\text{м}^2$  проти  $182,8 \pm 10,19$   $\mu\text{м}^2$  у інтактної групи (рис. 4.14).

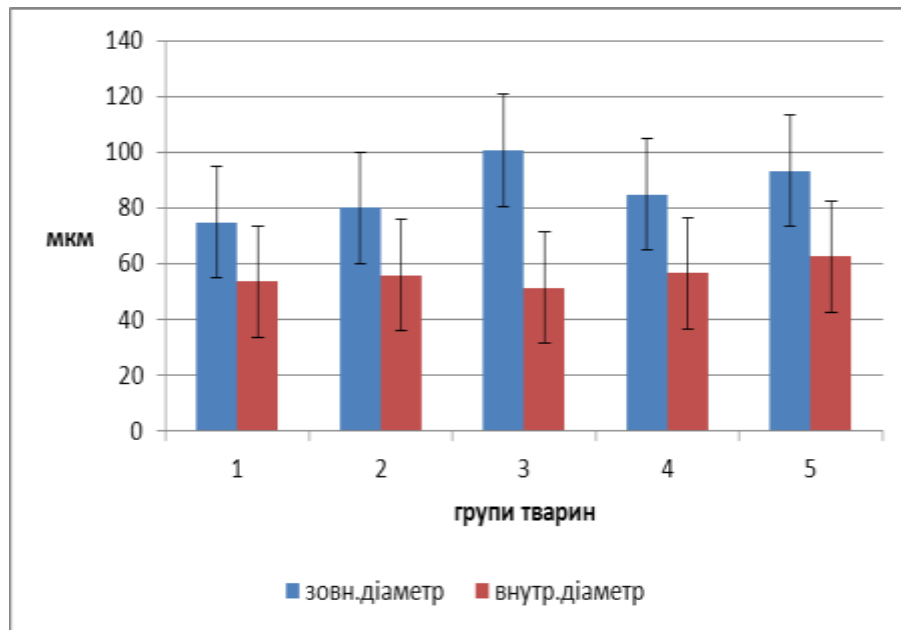


Рис. 4.13. Характеристика змін зовнішнього та внутрішнього діаметрів судин (мкм) у інтактних тварин (1), в групі з пригніченням функції щитоподібної залози (2), з атеросклерозом (3), «профілактика» (4), «лікування» (5).

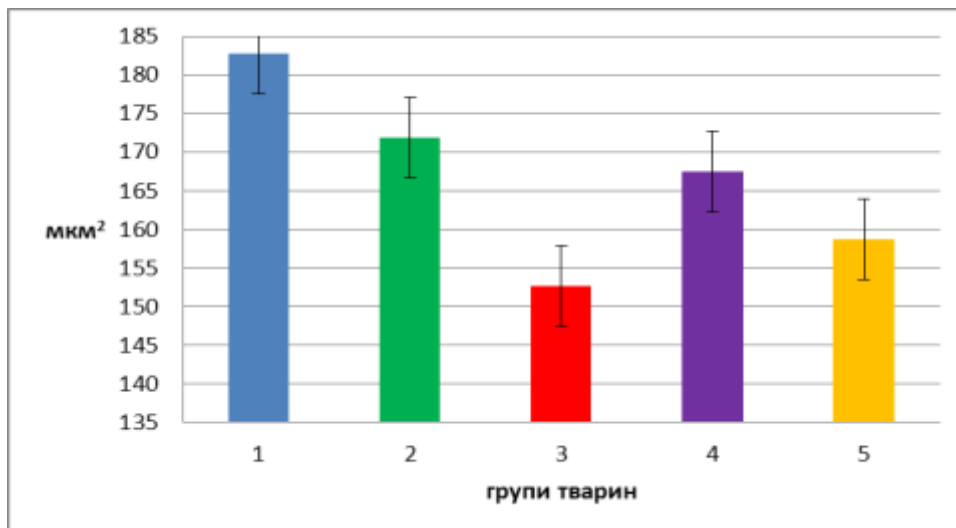


Рис. 4.14. Зміна площі просвіту судини ( $\mu\text{м}^2$ ) у інтактних тварин (1), в групі з пригніченням функції щитоподібної залози (2), з атеросклерозом (3), «профілактика» (4), «лікування» (5).

Товщина стінки артерій зростає в 2,3 рази (рис. 4.15), індекс Вогенворта, який являється функціональним показником тонуусу судин, зростає в 2,7 раза (рис. 4.16), а індекс Керногана зменшується на 34,29 % (рис. 4.17).

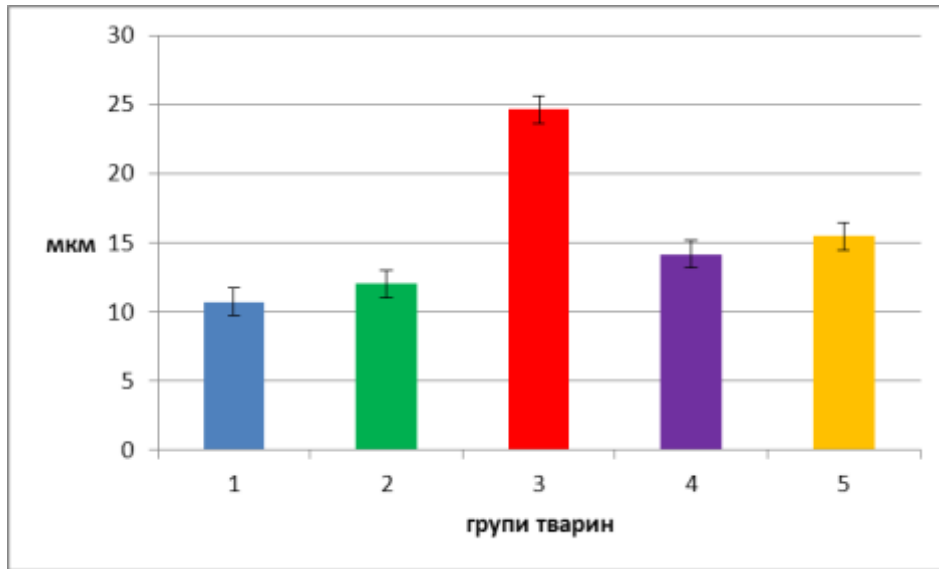


Рис. 4.15. Зміна товщини стінки судини (мм) у інтактних тварин (1), в групі з пригніченням функції щитоподібної залози (2), з атеросклерозом (3), «профілактика» (4), «лікування» (5).

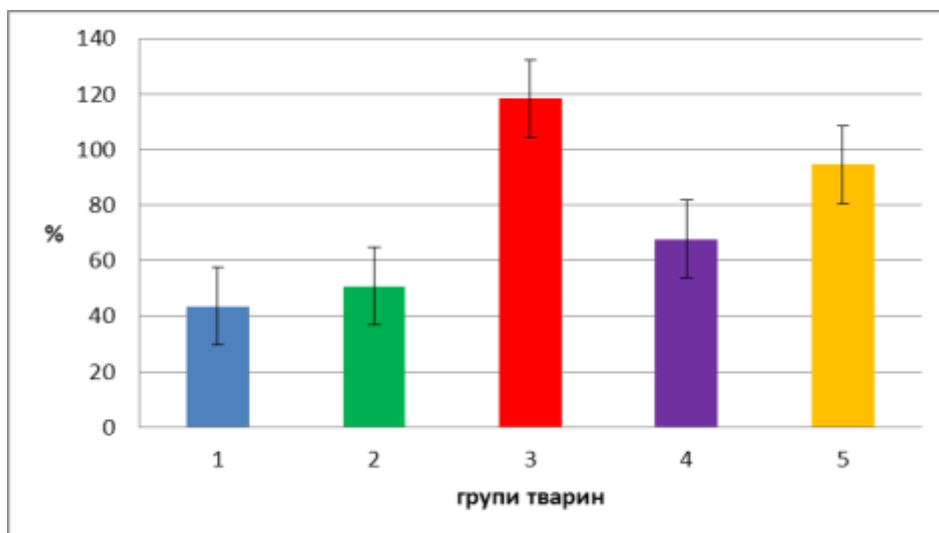


Рис. 4.16. Зміна індексу Вогенворта у інтактних тварин (1), в групі з пригніченням функції щитоподібної залози (2), з атеросклерозом (3), профілактика (4), лікування (5).

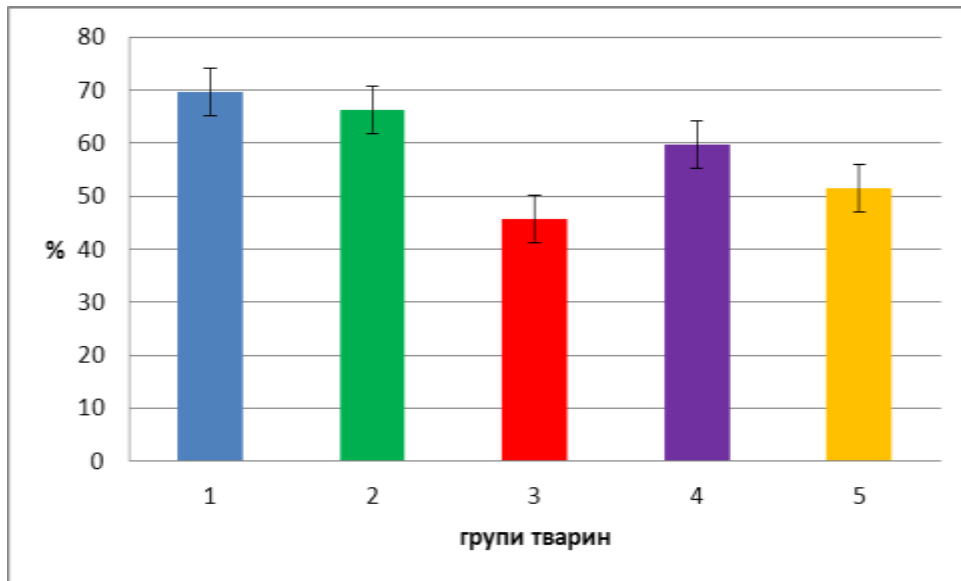


Рис. 4.17. Зміна індексу Керногана у інтактних тварин (1), в групі з пригніченням функції щитоподібної залози (2), з атеросклерозом (3), «профілактика» (4), «лікування» (5).

Значні атеросклеротичні зміни артерій призводять до явищ ішемії та гіпоксії, в результаті чого страждають кардіоміоцити, і в міокарді визначались суттєві зміни їх структури. У міжклітинних просторах спостерігається збільшення числа і розмірів колагенових волокон. Зустрічаються вогнища, утворені світлими клітинами і клітинами, які посилено сприймають барвник. Збільшуються площа профілю та діаметр клітин і їх ядер, а ядерно-цитоплазматичне співвідношення зменшується і становить  $0,085 \pm 0,002$  проти  $0,088 \pm 0,0005$  у тварин інтактної групи (див. табл. 4.1).

Цитоплазма більшості кардіоміоцитів нерівномірно сприймає барвник, поперечна посмугованість в таких клітинах виявляється слабо, іноді відсутня. Зустрічаються ділянки загиблих кардіоміоцитів, іноді кілька м'язових сегментів виглядають набряклими, втрачають свою фібрилярність і мають вигляд однорідної маси. Частка пошкоджених клітин становить  $28,75 \pm 0,89$  %, що в 8,87 раза більше, ніж в інтактній групі (рис. 4.18).

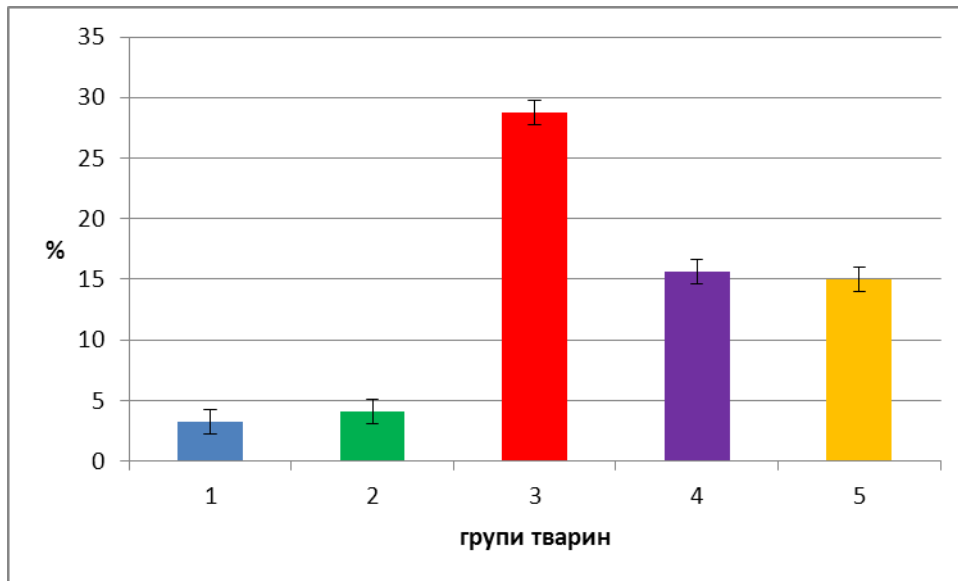
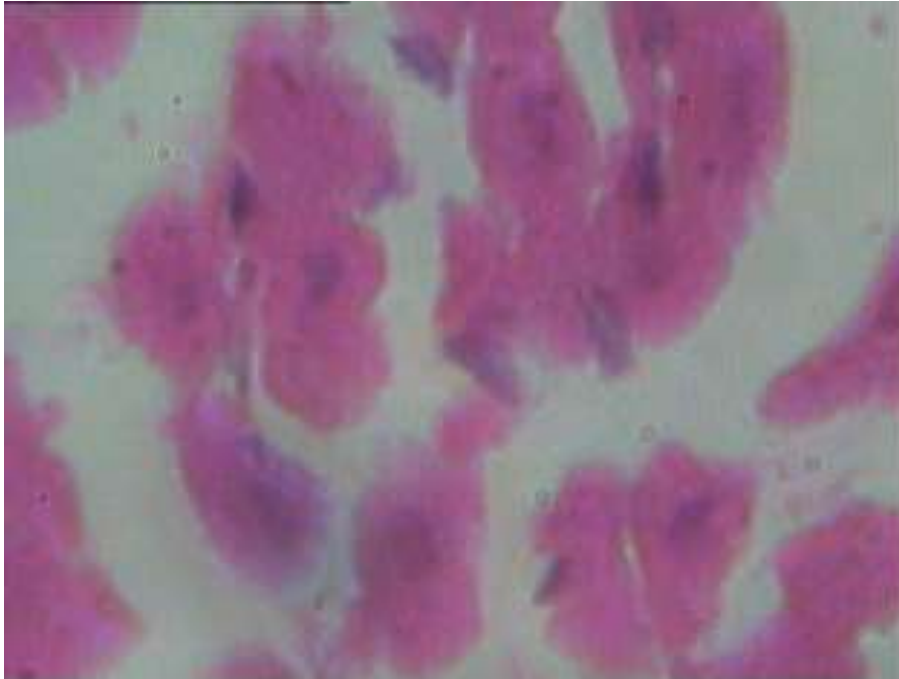
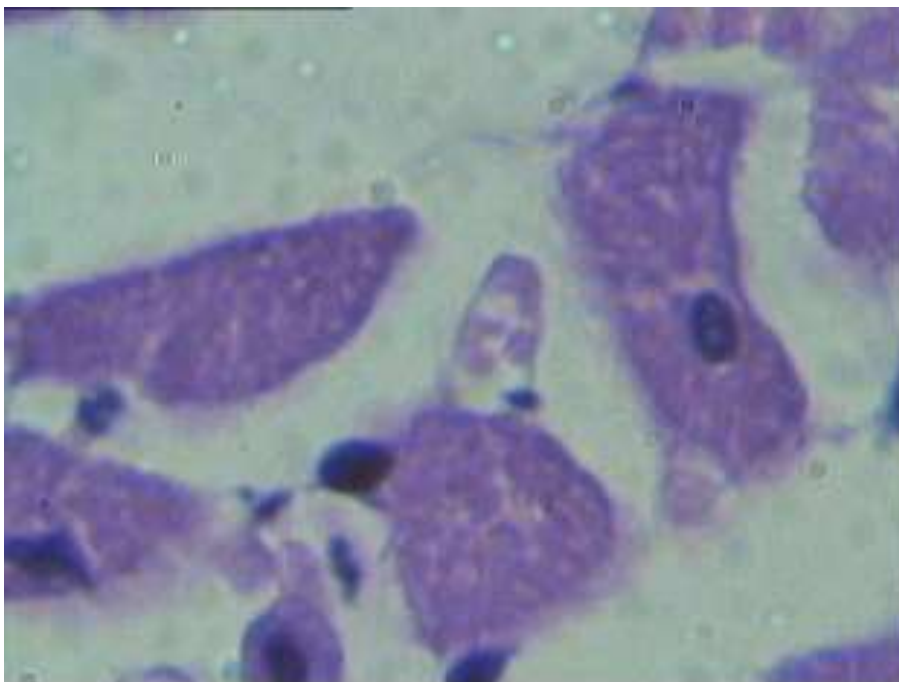


Рис. 4.18. Відсоток пошкоджених кардіоміоцитів в нормі, при експериментальному атеросклерозі та при його генній корекції. 1 – інтактні тварини, 2 – тварини з пригніченням функції щитоподібної залози, 3 – з атеросклерозом, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

У деяких кардіоміоцитах помітні явища каріолізу і спостерігається розшарування м'язових волокон за рахунок накопичення серозної рідини (рис. 4.19). Крім того, в більшості кардіоміоцитів відмічається накопичення ліпідів у вигляді дрібних крапель або оптично порожніх вакуолей в цитоплазмі (рис. 4.20). На ультраструктурному рівні виявлено потовщення базальної мембрани капілярів, розширення перикапілярного простору за рахунок накопичення тканинної рідини, в якій помітні войлокоподібні структури, мілкі гранули, залишкові тільця (рис. 4.21). Деякі капіляри знаходяться в стані спазму. В цитоплазмі ендотеліальних клітин зменшується кількість піноцитозних міхурців, вона стає щільною і утворює численні вирости в просвіт капілярів, що призводить до деформації і звуження їх просвіту. Просвіт інших капілярів розширений, вони знаходяться в стані парезу, спостерігається адгезія еритроцитів до стінки.



А



Б

Рис. 4.19. Міокард щура з експериментальним атеросклерозом. Целюлярний (1) (А) та перикапілярний набряк (2) (Б), каріолізис в кардіоміocyтах. Збарвлення: гематоксилін - еозином. Зб.: ок. 10, об. 40.



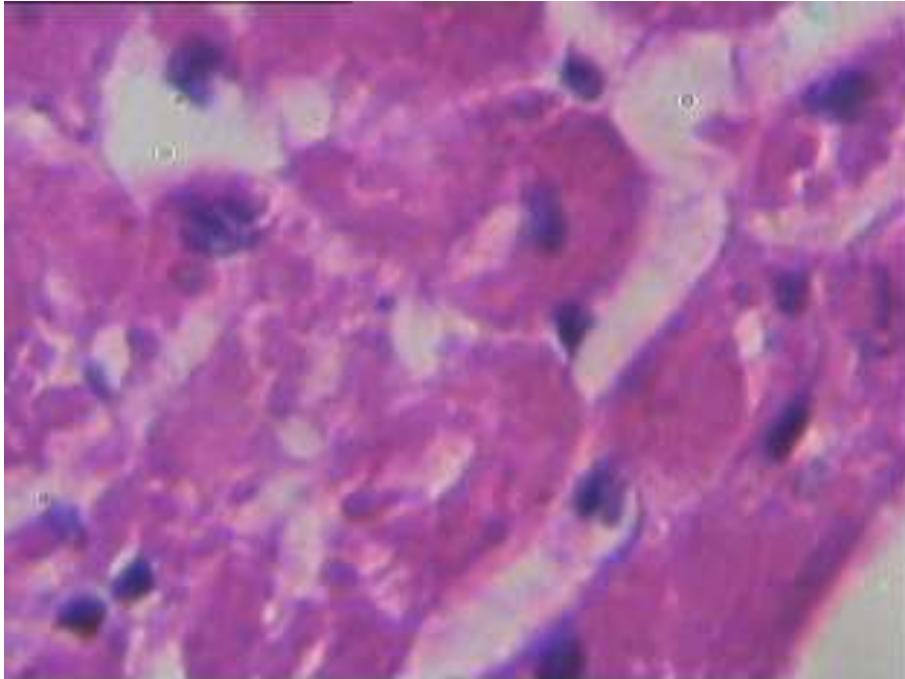


Рис. 4.20. Міокард щура з експериментальним атеросклерозом. Ліпідна дистрофія кардіоміоцитів (1). Забарвлення: гематоксилін - еозином. Зб.: ок.10, об.40.

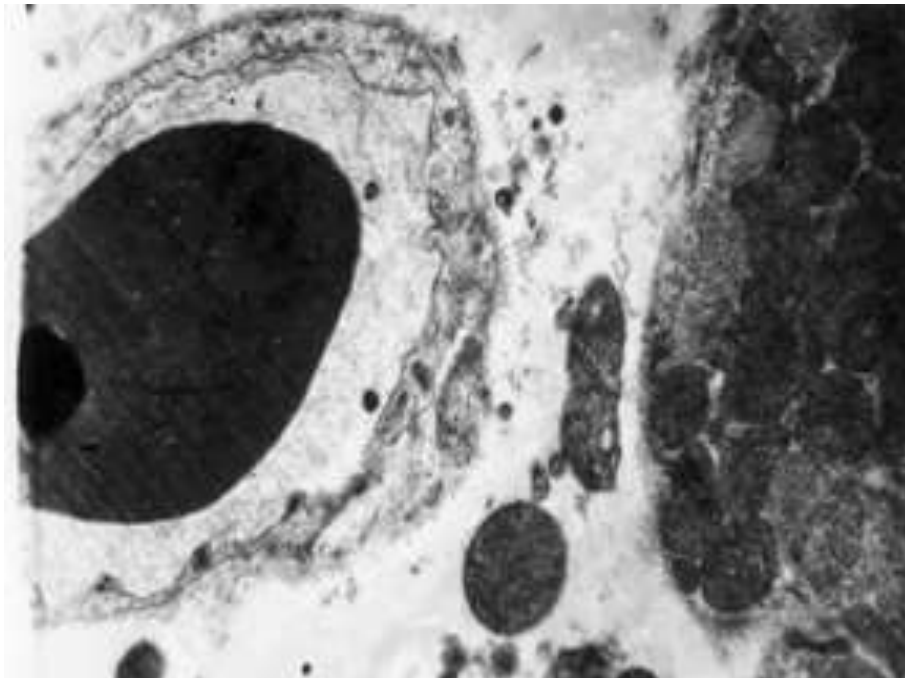


Рис. 4.21. Ультраструктура міокарда щура з експериментальним атеросклерозом: капіляр в поперечному розрізі (1) з еритроцитом в просвіті (2), розширений перикапілярний простір (3) з краплями ліпідів (4) і безструктурними електроннопрозорими масами (5). Зб.: x13000.

Стінка таких капілярів потовщена за рахунок збільшення об'єму цитоплазми, в якій можна виявити краплі ліпідів. Органели ендотеліальних клітин розташовуються переважно в навколоядерному просторі. Мітохондрії набряклі з деформованими або зруйнованими кристами. Ядра ендотеліальних клітин часто мають нерівну поверхню за рахунок зміни структури ядерної мембрани.

На ультраструктурному рівні проявляється клітинна гетерогенність тим, що в світлих клітинах виявляється просвітлення цитоплазматичного матриксу, збільшення навколоядерного простору, потоншення, зменшення кількості і розшарування міофібрили (рис. 4.22).



Рис. 4.22. Ультраструктура капіляра та кардіоміоцита серця щура з експериментальним атеросклерозом: Стаз еритроцитів (1) в просвіті капіляра (2); потоншення та розшарування міофібрил в кардіоміоциті (3). Електронна мікрофотографія. Зб.: x13000.

У темних клітинах цитоплазма зменшується в об'ємі. Внутрішньоклітинні органели розташовуються щільно, ядра зморщені, деформовані. В

багатьох клітинах збільшується кількість лізосом і аутофагосом, які містять зруйновані мітохондрії і структури ендоплазматичної сітки. В цитоплазмі деяких кардіоміоцитів помітні ліпідні краплі, які розташовуються під сарколемою в навколоядерному просторі, між міофібрилами (рис. 4.23).

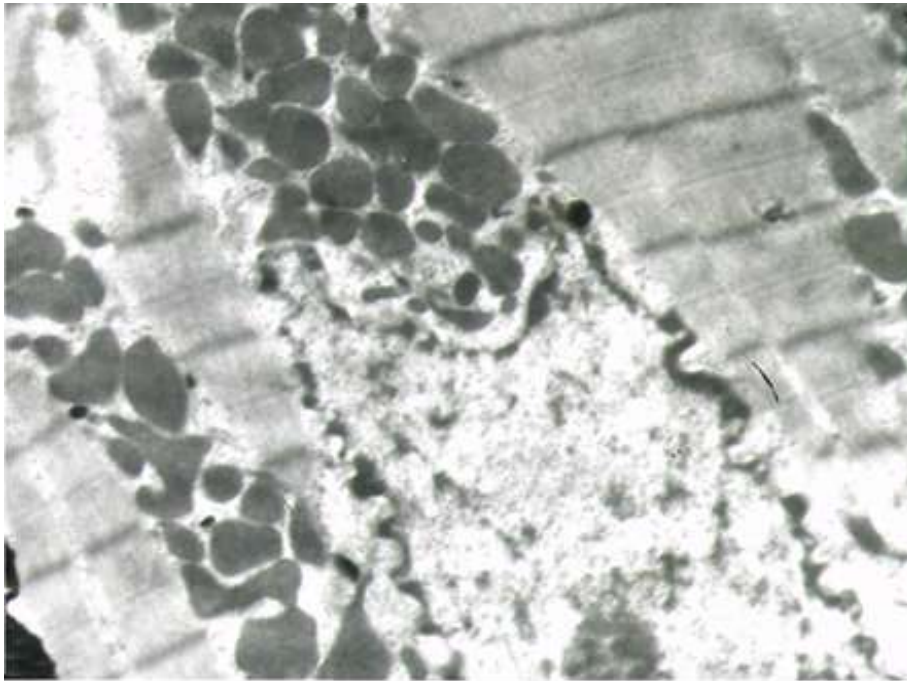


Рис. 4.23. Ультраструктура кардіоміоцита щура з експериментальним атеросклерозом: ядро (1) з ядерцем (2), ліпідні краплі (3) в навколо ядерному просторі та між міофібрилами. Електронна мікрофотографія. Зб.: x18000.

Зустрічаються клітини з тотальною або частковою контрактурою міофібрил, а також з вогнищами їх лізису, на місці яких знаходяться лізосоми або залишкові тільця. Зазнають змін і мітохондрії. Мітохондріальний матрикс просвітлений, спостерігається порушення щільності розташування крист, їх деструкція. Ядерна оболонка кардіоміоцитів втрачає тонус і утворює виражені інвагінації, спостерігається просвітлення каріоплазми, гетерохроматин локалізується по периферії поблизу внутрішньої оболонки ядра (рис. 4.24). Канальці Т-системи помітно розширені, апарат Гольджі виглядає гіперплазованим, зустрічаються осміофільні тільця (рис. 4.25).

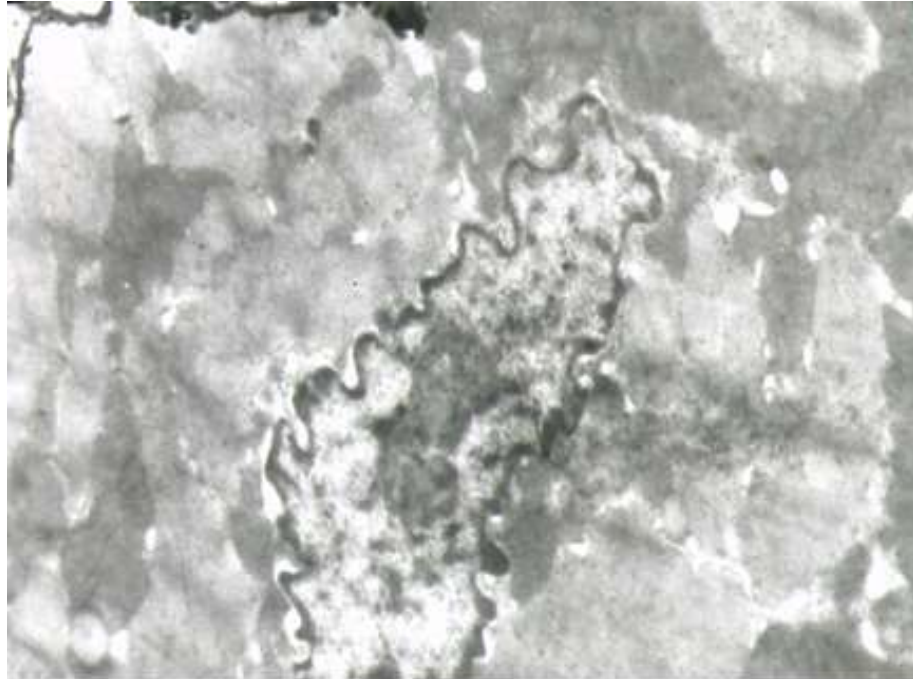


Рис. 4.24. Ультраструктура кардіоміоцита щура з експериментальним атеросклерозом: ядерна оболонка має чисельні інвагінації (1), каріоплазма просвітлена (2), велике ядро (3). Електронна мікрофотографія. x16000.

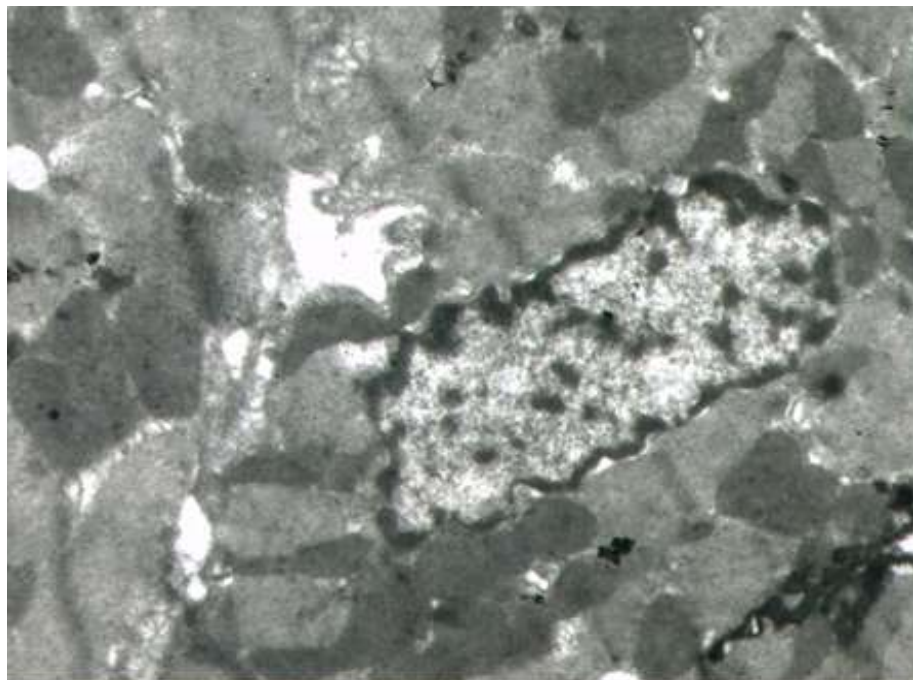


Рис. 4.25. Ультраструктура кардіоміоцита щура з експериментальним атеросклерозом: розширені каналці Т-системи (1), мітохондрії без видимих крист (2), ядро з гранулами гетеро хроматину (3). Електронна мікрофотографія. x16000.

При мікроскопічному дослідженні сердець щурів, які піддавались дії гену з профілактичною метою, звертає на себе увагу покращення структури міокарду. Показник співвідношення паренхіми і строми зменшується до  $12,03 \pm 0,15$ , що на 35,81 % менше, ніж в групі тварин з експериментальним атеросклерозом (див. табл. 4.1). Збільшення інтерстиціальної тканини виражене тільки по ходу судин. Незначні судинні розлади, розшарування м'язових волокон, розростання та набряк строми, спостерігаються менше, ніж в половини тварин і наявні переважно в сосочкових м'язах. В периваскулярній сполучній тканині судин середнього калібру містяться скупчення жирових крапель різного розміру. Атеросклеротично змінені судини зустрічаються менш, ніж у половини тварин даної групи і локалізуються переважно в папілярних м'язах. У деяких щурів цієї групи в деяких судинах наявна ліпідна інфільтрація внутрішньої і середньої оболонок, в інших артеріях виявлено дифузну слабку пилеподібну жирову інфільтрацію лише внутрішньої оболонки. Насиченість ліпідами кардіоміоцитів, порівняно з щурами нелакованої групи, значно зменшується (рис. 4.26). В інших тварин спостерігаються ліпідні нашарування інтими невеликих розмірів.

Під дією гену апоЕ з профілактичною метою проявляється виражена тенденція до нормалізації показників морфометрії судин (див. табл. 4.2). Так, площа поперечного перерізу судин зменшується до  $281,0 \pm 11,49$  мкм<sup>2</sup> проти  $333,4 \pm 13,02$  мкм<sup>2</sup> у групі з експериментальним атеросклерозом (див. рис. 4.11). Площа стінки судин зменшується майже на 37,19 % порівняно з третьою групою тварин і становить  $113,5 \pm 19,73$  мкм<sup>2</sup>. Зовнішній діаметр судин зменшується до  $84,75 \pm 3,73$  мкм, що на 15,76 % менше, ніж в третій групі, а внутрішній діаметр – збільшується до  $56,50 \pm 3,01$  мкм проти  $51,32 \pm 3,71$  мкм в групі без корекції (див. рис. 4.13). Відповідно, площа просвіту артерій збільшується на 9,71 %, а товщина стінки зменшується на 42,64 % порівняно з групою тварин з експериментальним атеросклерозом

(див. рис. 4.14, 4.15). Індекс Вогенворта зменшується на 42,76 % і становить  $67,80 \pm 2,02$  проти  $118,4 \pm 1,690$  (див. табл. 4.2, рис. 4.16). Індекс Керногана відповідно зростає по відношенню до групи тварин з експериментальним атеросклерозом на 30,19 % (див. рис. 4.17).

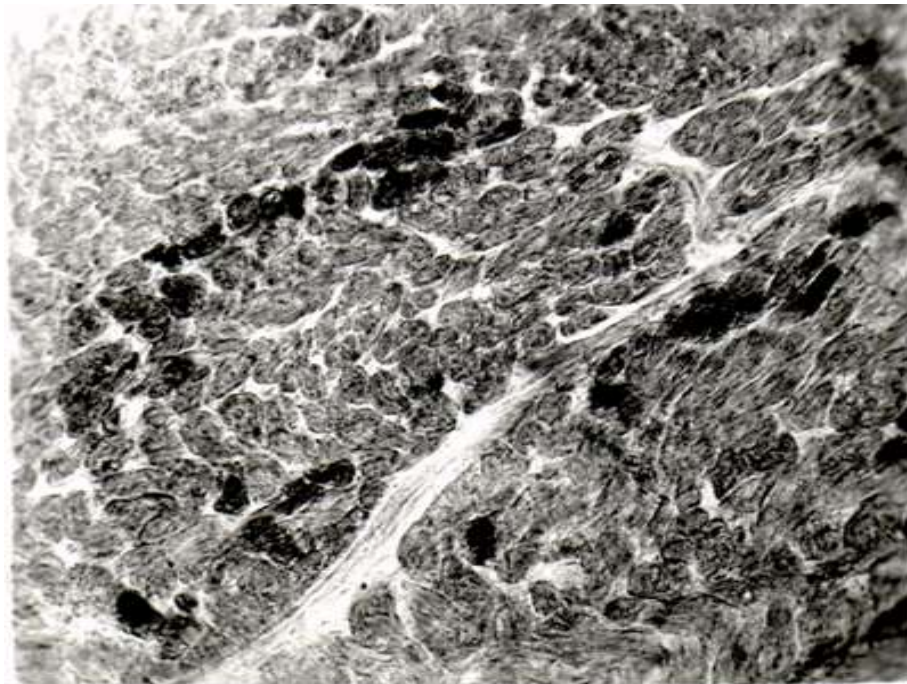


Рис. 4.26. Міокард щура, профілактичної групи. Неоднорідність суданофілії кардіоміоцитів (1). Забарвлення суданом чорним Б. Зб.: об. 20, ок. 7.

Більша частина міокарду тварин четвертої групи представлена кардіоміоцитами, які щільно прилягають один до одного, мають звичайні розміри і структуру (рис. 4.27), лише в папілярних м'язах відмічається нерівномірність забарвлення еозином цитоплазми м'язових клітин, а в деяких кардіоміоцитах спостерігається слабо виражена поперечна посмугованість. Покращуються показники цитокаріометрії (див. табл. 4.1). Площа профілю клітин зменшується на 6,57 % і становить  $169,44 \pm 14,92$   $\mu\text{m}^2$  проти  $181,35 \pm 6,07$   $\mu\text{m}^2$  у тварин з експериментальною моделлю. Діаметр кардіоміоцитів становить  $13,805 \pm 0,74$   $\mu\text{m}$ , що на 4,34 % менше, ніж в групі з

експериментальним атеросклерозом і майже співпадає з інтактною групою ( $13,18 \pm 1,3$  мкм). Кількість пошкоджених кардіоміоцитів зменшуються на 45,64 % порівняно з групою нелікованих тварин і становить  $15,63 \pm 0,71$  (див. рис. 4.18).

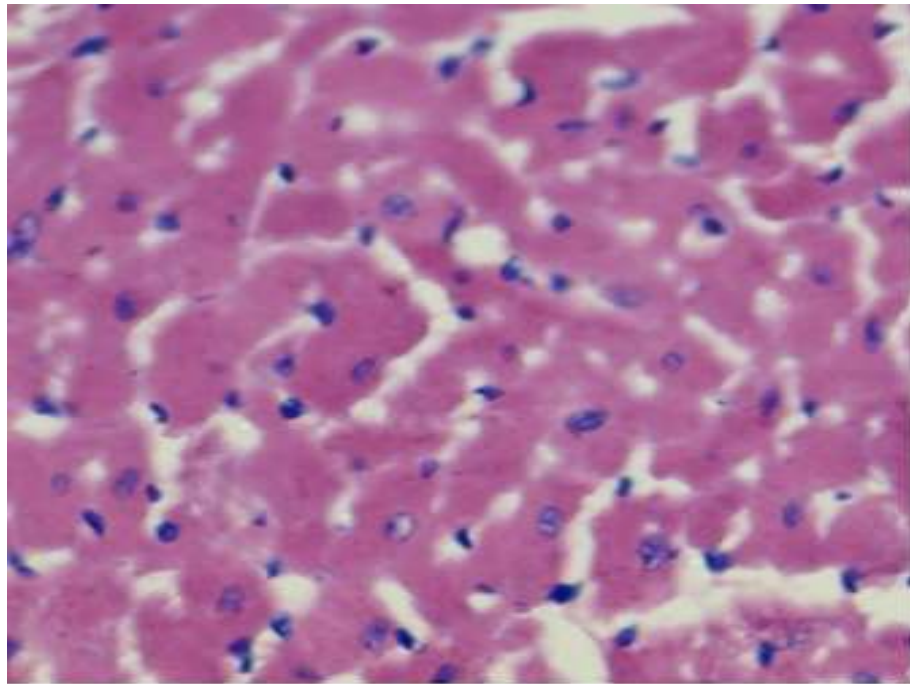


Рис. 4.27. Міокард щура профілактичної групи. Кардіоміоцити прилягають один до одного (1), відсутні явища дистрофії та деструкції. Забарвлення гематоксилін - еозином. Зб.: ок.10, об.40.

Ядерно-цитоплазматичне співвідношення знижується до  $0,084 \pm 0,005$ , що на 2,33 % менше, ніж в групі з експериментальним атеросклерозом (див. табл. 4.1).

При електронномікроскопічному дослідженні суттєвих патологічних змін структур міокарду не виявлено. Ендотеліальні клітини виростів цитоплазми не утворюють, тому просвіт кровоносних капілярів має звичайну форму. В більшості випадків кардіоміоцити тісно прилягають до базальної мембрани гемо капілярів (рис. 4.28). Іноді спостерігається незначне розширення перикапілярного простору, в якому помітна невелика кількість

тканинної рідини. В цитоплазмі ендотеліальних клітин виявляються багаточисельні піноцитозні міхурці. Крім того, ендотеліоцити містять мітохондрії, цистерни і каналці ендоплазматичної сітки, комплекс Гольджі, які розташовані переважно в навколоядерній зоні.

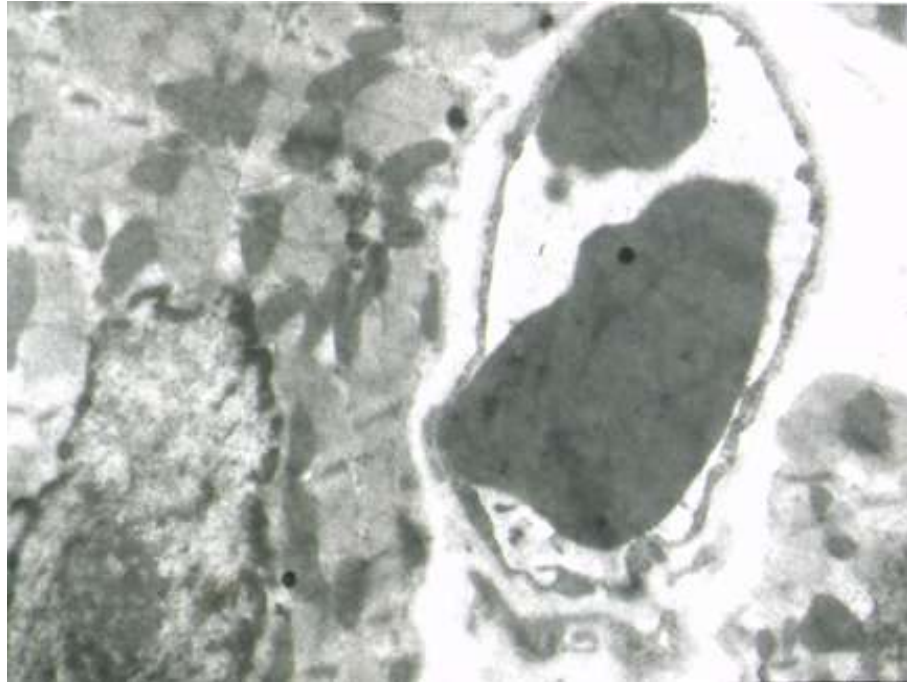


Рис. 4.28. Ультраструктура міокарда щура при профілактичній генній корекції з ознаками перебудови: вузький перикапілярний простір (1) між ділянкою кардіоміоцита та стінкою капіляру. Електронна мікрофотографія. Зб.: x13000.

Структура вставних дисків кардіоміоцитів не порушена. Окремі кардіоміоцити щільно прилягають один до одного, утворюючи всі типи міжклітинних контактів. Ультраструктура кардіоміоцитів майже не відрізняється від інтактної групи. Чітко виявляється поперечна посмугованість міофібрил, які щільно прилягають одна до одної. Контрактури або деструкція міофіламентів відсутні. В кардіоміоцитах мітохондрії лежать між міофібрилами у вигляді ланцюжків або групами (рис. 4.29). Мітохондріальний матрикс щільний, в ньому розташовуються щільно запаковані кристи. Явища кристалізу відсутні, хоча іноді виявляються мітохондрії з нещільно



розташованими або стертим малюнком крист. Нуклеолема утворює малочисельні вгинання. На тлі каріоплазми чітко видно ядерця.

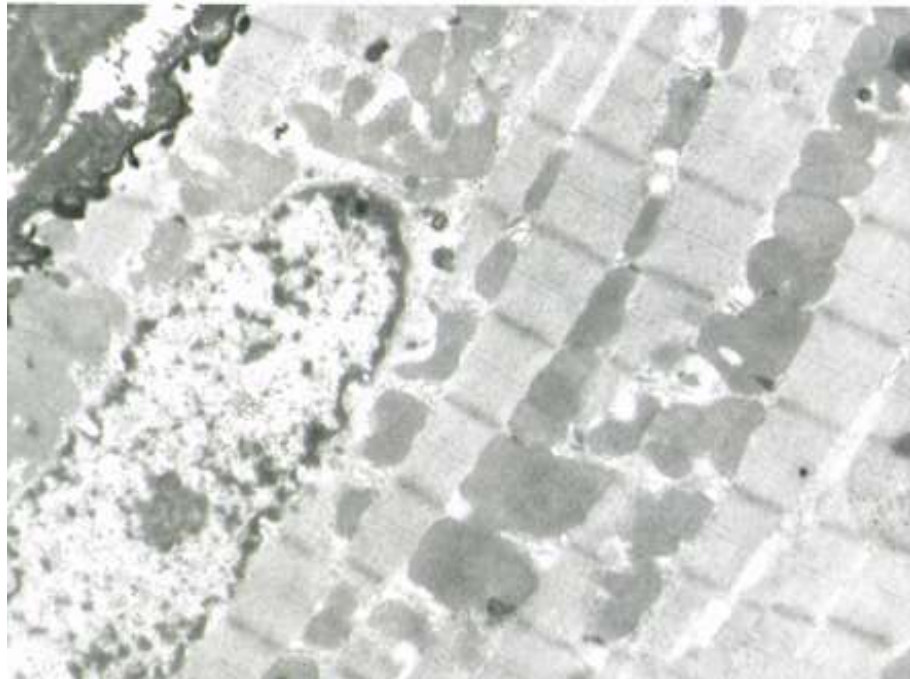


Рис. 4.29. Ультраструктура кардіоміоцита щура за профілактичного введення гену АпоЕ при експериментальному атеросклерозі: нуклеолема з незначними інвагінаціями (1), ядерце (2), міофібрили з чіткою поперечною посмугованістю (3), мітохондрії (4) у вигляді ланцюжків між міофібрилами. Електронна мікрофотографія. x18000.

При дослідженні мікропрепаратів сердець тварин, яким водили ген апоЕ з метою лікування, виявлено позитивні структурні зміни (див. табл. 4.1). Так, паренхіматозно-стромальне співвідношення нижче, ніж в третій групі тварин і досягає  $15,86 \pm 0,34$  ( див. рис. 4.8). Спостерігається незначний набряк міжм'язової та периваскулярної сполучної тканини і майже у всіх частинах міокарду спостерігається нерівномірність зафарбовування м'язових «волокон» (рис. 4.30). В деяких кардіоміоцитах наявна слабка поперечна посмугованість. Суданофілія цитоплазми кардіоміоцитів менш виражена порівняно з групою тварин з експериментальним атеросклерозом без лікування.

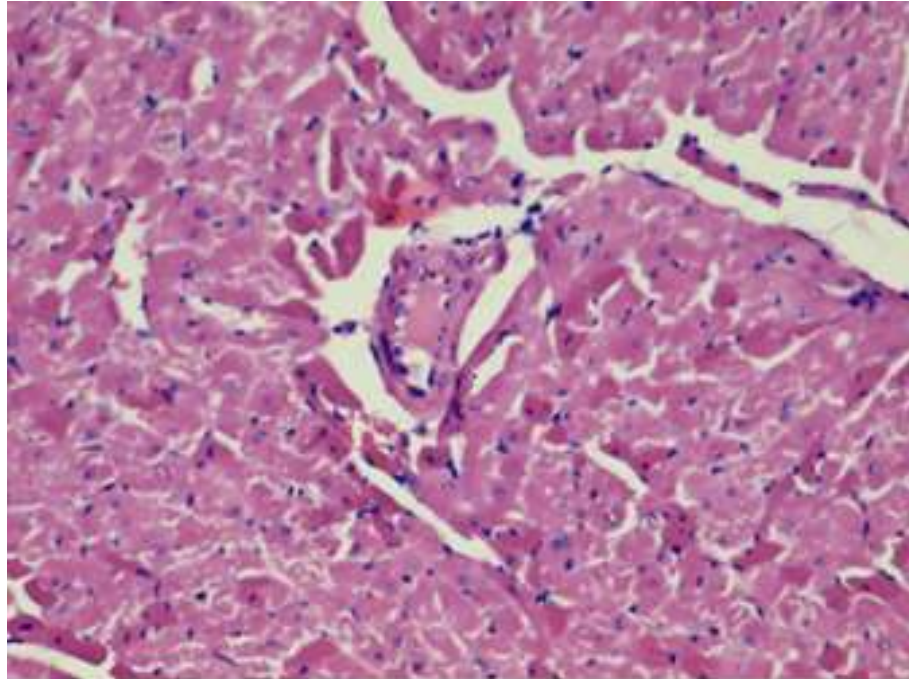


Рис. 4.30. Міокард щура п'ятої групи (з експериментальним атеросклерозом і лікуванням геном апоЕ). Незначний перичелюлярний і периваскулярний набряк (1). Гетерогенність кардіоміоцитів (2). Забарвлення: гематоксилін - еозином. Зб.: ок. 10, об. 8.

Спостерігається неоднорідне накопичення кардіоміоцитами ліпідів і представлені вони у вигляді дрібних пилинок. Серед ділянок з нормальною структурою міокарду іноді зустрічаються вогнища дистрофії, некробіозу та некрозу (рис. 4.31). Частка пошкоджених кардіоміоцитів складає  $14,98 \pm 0,62$ , що на 47,9 % менше, ніж в групі з експериментальним атеросклерозом (див. табл. 4.1, рис. 4.18). Судинні розлади проявляються у вигляді повнокрів'я крупних судин і вен, поодиноких крововиливів та плазморагій. Такі морфометричні параметри судин, як площа поперечного перерізу зменшується на 7,55 % від даного показника в групі з експериментальним атеросклерозом і складає  $308,9 \pm 16,77 \text{ мкм}^2$ , зовнішній діаметр судин зменшується на 7,23 %, а внутрішній діаметр судин збільшується на 21,7 %, товщина стінки складає  $15,46 \pm 0,81 \text{ мкм}$ , що на 37,24 % менше порівняно з третьою групою тварин (див. табл. 4.2). При цьому площа просвіту збільшується на 3,98 %, площа

стінки зменшується на 16,92 %, а індекс Вогенворта – на 20,11 %, індекс Керногана зростає на 12,25 % порівняно з групою тварин з експериментальним атеросклерозом (див. табл. 4.2, рис. 4.12, 4.14, 4.16).

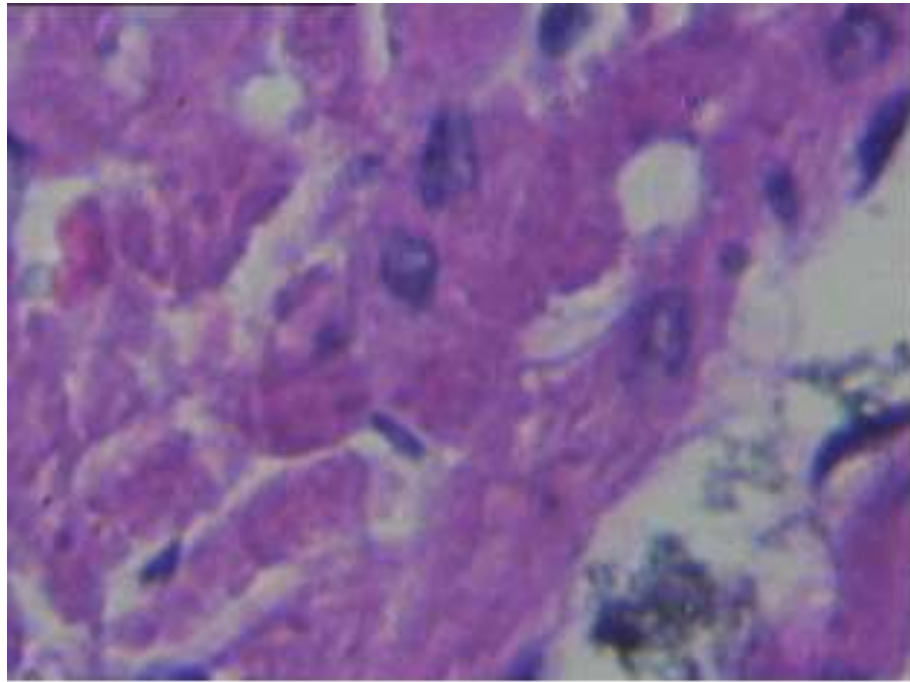


Рис. 4.31. Міокард щура п'ятої групи (експериментальний атеросклероз+лікування геном апоЕ): непошкоджені кардіоміоцити (1), кардіоміоцити в стані некрозу (2). Забарвлення: гематоксилін - еозином. Зб.: ок. 10, об. 40.

Проявляється тенденція до покращення показників мікроморфометрії кардіоміоцитів (див. табл. 4.1). Площа ядер кардіоміоцитів зменшується на 19,34 %, а їх діаметр – на 11,91 % порівняно з даними тварин третьої групи.

На ультраструктурному рівні порівняно з третьою групою виявлено зменшення відстані між базальними мембранами м'язових клітин і кровоносних капілярів. В дещо розширеному перикапілярному просторі спостерігається накопичення тканинної рідини, в якій виявляються войлокоподібні структури. Просвіт капілярів переважно розширений, адгезії еритроцитів і тромбоцитів немає (рис. 4.32).



Рис. 4.32. Ультраструктура міокарда щура при лікуванні геном апоЕ експериментального атеросклерозу: просвіт поздовжньо зрізаного капіляра (1) з еритроцитом (2) і тромбоцитом (3), ендотелій з ядром (4) і мікрворсинками (5) по люмінальній поверхні, ділянки кардіоміоцитів з міофібрилами (6) в цитоплазмі. Електронна мікрофотографія. Зб.: x13000.

Цитоплазма ендотеліальних клітин містить чисельні мікропіноцитозні міхурці і великі мітохондрії. Відмічається порушення структури вставних дисків, міжклітинні простори дещо розширені і заповнені безструктурними масами. Більшість міокардіальних клітин зберігає нормальну будову і тільки іноді зустрічаються клітини з частковою контрактурою міофібрил та вогнищевим лізисом міофіламентів. Між міофібрилами на рівні Z-ліній помітні розширені каналці T-системи. В деяких мітохондріях виявляється гомогенізований матрикс, в інших – порушення орієнтації крист або частковий кристоліз. Ядра кардіоміоцитів мають витягнуту форму, вгинання ядерної оболонки зустрічаються рідко (рис. 4.33).

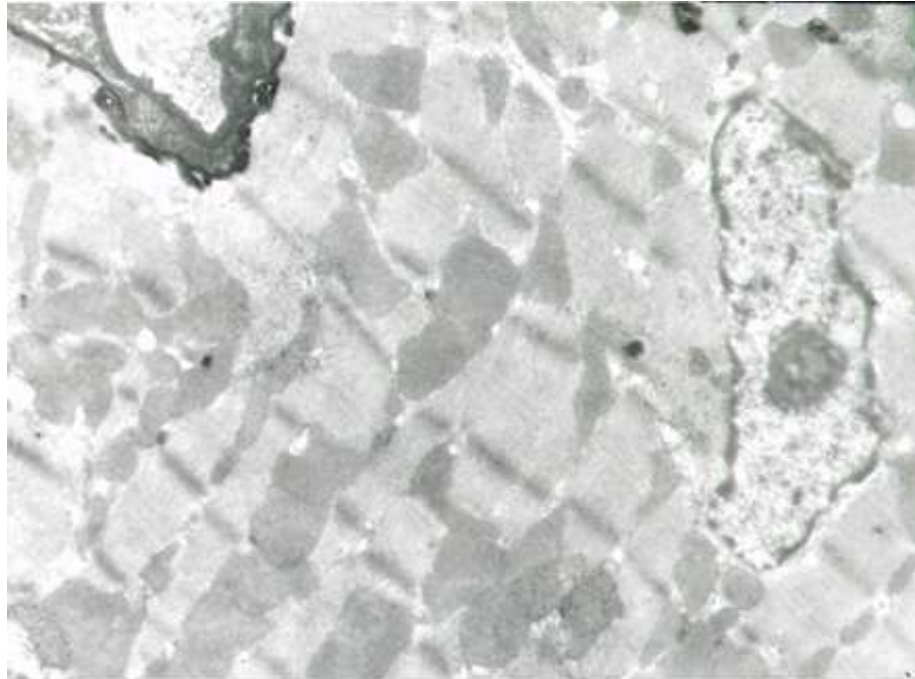


Рис. 4.33. Ультраструктура кардіоміоцита щура п'ятої групи (експериментальний атеросклероз, корегованої геном апоЕ): ядро овальної форми (1) із структурованим ядерцем (2), розширені каналці Т-системи (3) на рівні Z-ліній. Електронна мікрофотографія. Зб.: x13000.

Таким чином, порушення ліпідного обміну, як наслідок тривалого холестеринового навантаження, призводить до виникнення виражених структурних змін в міокарді експериментальних тварин. В кровоносних судинах середнього калібру виявляються атеросклеротичні пошкодження у вигляді гіпертрофії інтими, проліферації гладком'язових клітин медії, дифузної інфільтрації ліпідами стінки судин, ліпідних плям та бляшок різного розміру, які призводять до часткової або повної обструкції просвіту. Морфометрично це проявляється потовщенням стінки інтрамуральних артерій в 2,3 рази, зростанням індексу Вогенворта в 2,7 рази та зменшенням площі просвіту судин на 16,5 % порівняно з аналогічними показниками інтактної групи. Вказані зміни судин є причиною ішемії та гіпоксії тканин, що сприяє порушенню структури міокарду у вигляді дифузних і вогнищевих

змін. Вогнищеві зміни представлені явищами дистрофії, деструкції та некробіозу кардіоміоцитів. Частка пошкоджених кардіоміоцитів зростає в 8,87 раза порівняно з інтактною групою. До дифузних змін можна віднести також розростання строми, що проявляється збільшенням вмісту основної речовини та волокнистих структур в міжм'язових просторах, а також накопиченням ліпідів в цитоплазмі кардіоміоцитів і строми серцевого м'язу. Використання гену з метою профілактики та з лікувальною метою позитивно впливають на структурні зміни в серці. При введенні гену в перший день дослідження спостерігається позитивна дія на судини у вигляді збільшення площі просвіту на 9,71 %, внутрішнього діаметру – на 10,09 %, індексу Керногана – на 30,19 %. І відповідно зменшення: площі перерізу на 15,7 %, площі стінки – на 37,2 %, зовнішнього діаметру – на 15,76 %, товщини стінки і індексу Вогенворта – майже в 2 рази порівняно з тваринами з експериментальним атеросклерозом. Атеросклеротичні зміни судин значно зменшуються і проявляються в ліпідній інфільтрації лише інтими і рідко – медії. Порушення структури міокарду у вигляді дистрофії і деструкції спостерігаються переважно в папілярних м'язах. Введення гену на 15 день дослідження теж сприяє зменшенню атеросклеротичного пошкодження судин, що проявляється зменшенням площі перерізу артеріальних судин на 7,55 %, площі стінки – на 16,92 %, зовнішнього діаметру – на 7,23 %, товщини стінки – на 37,24 %, індексу Вогенворта – на 20,11 %, порівняно з третьою групою тварин; спостерігається відновлення структури кардіоміоцитів, явища деструкції і дистрофії їх зустрічаються набагато рідше, ніж в нелікованих тварин.

Узагальнюючи результати розділу, можна зробити такі висновки:

1. При експериментальному атеросклерозі без корекції в міокарді щурів відмічаються мікроморфометричні, гістологічні та ультраструктурні зміни. Так, виявлено порушення структури внутрішньої оболонки артерій у вигляді її потовщення, інфільтрації ліпідами, проліферацією клітинних елементів, фрагментацією внутрішньої еластичної мембрани. В медії

відмічається інтенсивне розмноження гладком'язових клітин і накопичення в їх цитоплазмі ліпідів. Морфометрично виявлено збільшення площі поперечного перерізу судин, площі стінки, зовнішнього діаметру, товщини стінки, індексу Вогенворта, а також зменшення площі просвіту, внутрішнього діаметру артерій та індексу Керногана порівняно з групою інтактних тварин

2. Комплексний аналіз морфологічних змін свідчить, що у щурів, які піддавались генній корекції, поряд із змінами міокарда розвиваються компенсаторно-приспосувальні процеси, що проявляються збільшенням пропускної здатності судин, відновленням кровопостачання паренхіми, покращенням доставки кисню і поживних речовин до тканин.

Матеріали даного розділу висвітлені в таких публікаціях автора:

1. Характеристика функциональной морфологии сердца, легких, печени и почек в компенсаторно-приспособительных процессах при экспериментальном атеросклерозе / Р. П. Пискун, А. В. Белошицкая, Н. Н. Мрых, Е. А. Ромашкина, А. А. Савицкая // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 159-163.

2. Піскун Р.П. Особливості мікроморфометричних змін структур серця при експериментальному атеросклерозі та його генній корекції / Р.П. Піскун, Н.М. Гринчак // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 3, т. 2 (88). – С. 147-150.

3. Піскун Р. П. Можливість генної терапії в корекції стану серця і легень при атеросклерозі в експерименті / Р. П. Піскун, Н. М. Гринчак, А. А. Савицька // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5 (24). – С. 250-251.

4. Мрых Н. М. Ультраструктурні зміни міокарда при експериментальному атеросклерозі та за умов його генної корекції / Н. М. Мрых, Р. П. Піскун // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-

биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – 2010. – Т. 146, ч. V. – С. 109-112.

5. Піскун Р. П. Можливості використання генної корекції при атеросклерозі в експерименті / Р. П. Піскун, Н. М. Мрих, А. В. Білошицька // Журнал Академії медичних наук України. – 2010. – Т. 16. Додаток. – С. 148-149.

6. Мрих Н. М. Дані мікроморфометрії кардіоміоцитів при атеросклерозі в експерименті / Н. М. Мрих // I наукова конференція молодих вчених з міжнародною участю, 19-20 травня 2010 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2010. – С. 90-91.

7. Піскун Р. П. Мікроморфометричні зміни кардіоміоцитів при експериментальному атеросклерозі та при його генній корекції / Р. П. Піскун, Н. М. Мрих // Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина : VI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю з клінічної фармакології, 10-11 листопада 2010 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2010. – С. 329-333.

8. Мрих Н. М. Особливості корекції процесів старіння на прикладі змін кількості і локалізації ліпідів в структурах серця / Н. М. Мрих // Актуальні питання геронтології та геріатрії : наукова конференція молодих вчених з міжнародною участю, присвячена пам'яті академіка В. В. Фролькіса, 26 січня 2011 р. : матеріали конф. – К., 2011. – С. 35.

9. Гринчак Н. М. Особливості морфометричних параметрів артерій міокарду щурів при змодельованому атеросклерозі / Н. М. Гринчак // II міжнародна науково-практична конференція молодих вчених, 17-18 травня 2011 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2011. – С. 37-38.

10. Гринчак Н. М. Мікроморфометричні зміни артерій серця та печінки щурів при експериментальному атеросклерозі та при його корекції / Н. М. Гринчак, Р. П. Піскун, А. В. Білошицька // Морфологічні аспекти



мікроциркуляції в нормі та патології : науково-практична конференція, 17-18 червня 2011 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. – С. 62-64.

11. Вивчення атерозахисних властивостей гену апоЕ на судинне русло в експерименті / Р. П. Піскун, А. В. Білошицька, Н.М. Гринчак, І. І. Піскун, А. А. Савицька, В. М. Истошин // І Українсько-Йорданський міжнародний конгрес та дні культури у Вінниці, 12-17 вересня 2011 р. : матеріали конг. – Вінниця, 2011. – С. 23-24.

12. Особливості генної регуляції атеросклеротичних змін артеріального судинного русла в експерименті / Р. П. Піскун, А. В. Білошицька, Н. М. Гринчак, О. А. Ромашкіна, А. А. Савицька, Л. О. Циба // Механізми фізіологічних функцій в експерименті та клініці : конференція присвячена 110-річчю від дня народження заслуженого діяча науки України, професора Склярова Я.П., 23-24 вересня 2011 р. : матеріали конф. – Львів, 2011. – С. 58.

**РОЗДІЛ 5**  
**БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ**  
**СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ В НОРМІ, ПРИ**  
**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ ТА**  
**ЗА УМОВ ГЕННОЇ КОРЕКЦІЇ**

Ліпіди – це різноманітні за своєю хімічною будовою речовини, які відіграють важливу роль у життєдіяльності організму. Будучи одним із основних компонентів біологічних мембран, ліпіди впливають на проникність останніх, беруть участь у передачі нервового імпульсу, створенні міжклітинних контактів. Інша функція ліпідів – утворення енергетичного резерву, захист органів і тканин від механічного ушкодження, перепадів температур у навколишньому середовищі тощо [11].

Основними ліпідами плазми крові є вільні, тобто неестерифіковані жирні кислоти, тригліцериди, фосфоліпіди, холестерин. Всі вони є нерозчинними в крові і транспортуються у вигляді ліпопротеїдів [36].

Холестерин має складну хімічну будову. Джерелом холестерину є як екзогенний, так і ендогенний холестерин. Екзогенний холестерин (близько 25 % від потреби організму) надходить в організм з продуктами харчування, в основному тваринного походження. Ендогенний холестерин (який становить близько 75 % від потреби організму в холестерині) синтезується в печінці. Синтезований у печінці холестерин забезпечує потребу в ньому органів і тканин, і в першу чергу печінки, яка є не тільки основним “виробником”, але і “споживачем” холестерину [63].

Відносно невелика кількість синтезованого холестерину надходить у кров, а основна частина в печінці трансформується у жовчні кислоти і надходить із жовчю в тонку кишку. Із нижніх відділів кишечника близько

97,0 % жовчних кислот всмоктується в кров і по системі порталльної вени попадає в печінку, а потім знову із жовчю виділяється в кишечник [111].

Ліпопротеїни – це високомолекулярні водорозчинні сполуки, в склад яких крім білка входить ліпопротеїновий комплекс (нейтральні жири, вільні жирні кислоти, фосфоліпіди, холестерин тощо). Ліпопротеїни плазми крові мають характерну будову: усередині протеїнової частини знаходиться жирова основа, яка складається з тригліцеридів та етерифікованого холестерину. Жирова основа оточена оболонкою, в склад якої входять фосфоліпіди, білок, холестерин [79]. Виділяють чотири основні класи ліпопротеїдів. Ці класи відрізняються між собою за розміром, питомою вагою, щільністю, рухливістю при електрофорезі, вмістом холестерину та тригліцеридів, а також апопротеїнів і хіломікронів: ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), або пре- $\beta$ -ліпопротеїни; ліпопротеїни проміжної щільності (ЛППЩ); ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), або  $\beta$ -ліпопротеїни; ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ), або  $\alpha$ -ліпопротеїни.

Ліпопротеїни низької щільності утворюються з ліпопротеїдів проміжної щільності в клітинах печінки під дією печінкової ліпази. До складу ЛПНЩ входить найбільша кількість холестерину (до 60,0-70,0 % загального холестерину сироватки крові). ЛПНЩ поглинаються клітинами різних органів за механізмом піноцитозу. Фізіологічна роль ліпопротеїдів низької щільності полягає в транспортуванні холестерину в різні органи та тканини, вони є основним класом ліпопротеїнів, що переносять холестерин, тобто вони є атерогенними.

Порушення обміну ЛПНЩ є біохімічною основою ряду важких порушень ліпідного обміну. Оскільки холестерин може проникати через ендотелій в судинну стінку саме у складі ЛПНЩ, висока концентрація цих ліпопротеїдів у плазмі крові людини розглядається як фактор, що сприяє розвитку атеросклерозу. Отже, ліпопротеїни низької щільності – це основна транспортна форма холестерину, і збільшення їх в крові сприяє проникненню

холестерину в ендотелій і утворенню атеросклеротичної бляшки, що є фактором ризику розвитку атеросклерозу [72].

Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) утворюються в печінці, а частково у тонкій кишці і складаються переважно з фосфоліпідів, вільного холестерину, апобілков, тригліцеридів. Фізіологічна роль ЛПВЩ полягає в евакуації надлишкового холестерину із біологічних мембран судинної стінки та інших тканин і органів, транспортуванні його (холестерину) в печінку та виведенні з жовчю в кишечник. Таким чином, за допомогою ЛПВЩ забезпечується протидія надмірному накопиченню холестерину в клітинах, у зв'язку з чим вони розглядаються як антиатерогенні ліпопротеїди [92].

При експериментальному атеросклерозі в зв'язку з нерівномірним розподілом холестерину між фракціями ліпопротеїнів виникає необхідність визначення в сироватці крові загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ), фосфоліпідів (ФЛ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), а також холестерин-фосфоліпідний коефіцієнт або індекс атерогенності (ІА).

Отримані результати біохімічного дослідження сироватки крові показали, що вміст ЗХ коливається в межах  $1,38 \pm 0,08$  і  $4,56 \pm 0,20$  мМ/л у різних групах тварин (табл. 5.1). В групі інтактних щурів рівень ЗХ складає  $1,435 \pm 0,025$  мМ/л, що відповідає нормальному рівню його в сироватці крові для цього виду тварин.

У тварин з пригніченням функції щитоподібної залози, показники вмісту ЗХ у сироватці крові збільшуються на 69,0 % від показників сироватки крові у інтактних тварин і складають  $2,421 \pm 0,025$  мМ/л. В групі тварин із змодельованим експериментальним атеросклерозом вміст ЗХ сироватки крові збільшується на 218,0 %, порівняно з даними інтактної групи (рис. 5.1). У групі тварин, яким проводили профілактику атеросклерозу, тобто в перший день досліду вводили ген апоЕ, вміст ЗХ зменшується на 28,0 %, а у тварин,

яким на 15 день дослідження ввели ген апоЕ, тобто у тварин лікованої групи – на 70,0 %, порівняно з тваринами, яким атеросклероз не корегували (рис. 5.1).

Таблиця 5.1

**Результати визначення вмісту загального холестеролу (мМ/л) в сироватці крові (M±m)**

| Показник  | Групи тварин |                                 |               |                |                |
|---|--------------|---------------------------------|---------------|----------------|----------------|
|   | Інтактні     | Пригнічення щитоподібної залози | Атеросклероз  | Профілактика   | Лікування      |
| Вміст ЗХ  | 1,435±0,025  | 2,421±0,025                     | 4,563±0,203 * | 3,282±0,444 ** | 1,383±0,085 ** |
| Примітки:   |              |                                 |               |                |                |
| 1. * – достовірна різниця порівняно з інтактною групою ( $p \leq 0,05$ );                           |              |                                 |               |                |                |
| 2. ** – достовірна різниця порівняно з групою з експериментальним атеросклерозом ( $p \leq 0,05$ ). |              |                                 |               |                |                |

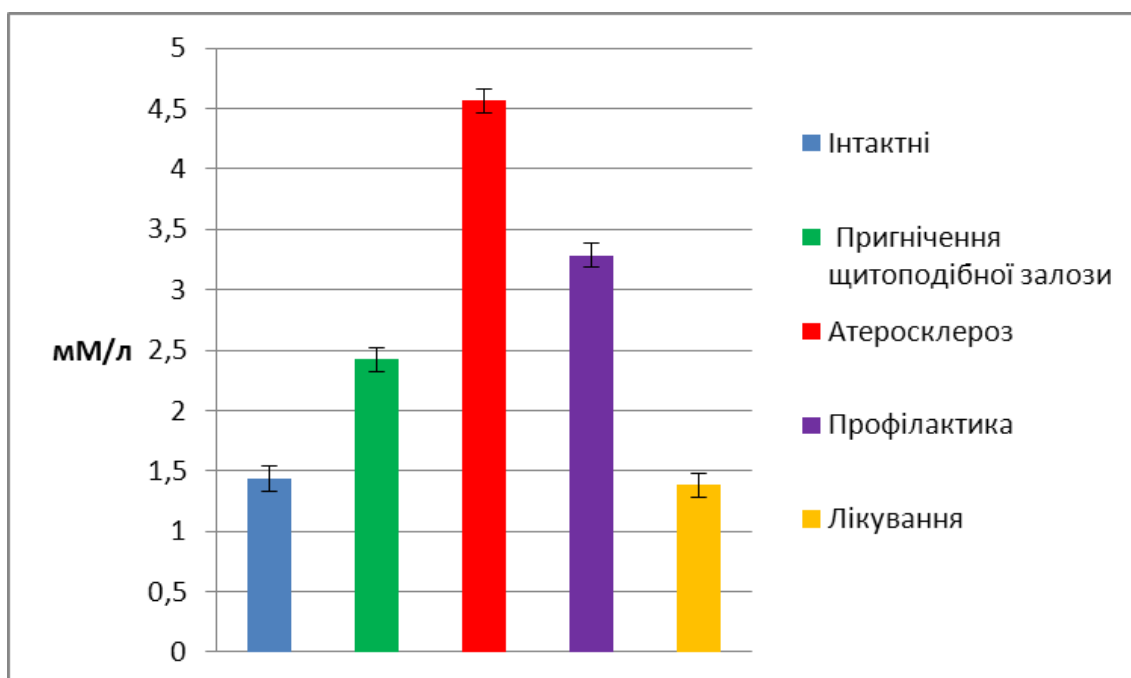


Рис. 5.1. Зміни вмісту загального холестеролу (Ммоль/л) в сироватці крові щурів різних груп.

Також відмічаються зміни і в показниках холестерол  $\alpha$ -ліпопротеїнів сироватки крові. Так, показники всіх груп знаходяться в межах  $0,18 \pm 0,0015$  –  $0,680 \pm 0,025$  Ммоль/л (табл. 5.2). У тварин інтактної групи він складає  $0,680 \pm 0,025$  Ммоль/л. У тварин 2-ї групи цей показник зменшується на 7,35 % порівняно з інтактною групою тварин. Через місяць моделювання атеросклерозу, у тварин з даною патологією, рівень  $\alpha$ -ліпопротеїнів знижується на 26,0 % і складає  $0,503 \pm 0,026$  Ммоль/л. У тварин профілактичної групи, під впливом дії гену, показник холестерол  $\alpha$ -ліпопротеїнів досягає значення  $0,650 \pm 0,105$  Ммоль/л, що на 30,0 % більше, ніж у тварин з атеросклерозом. А якщо порівняти ці зміни із показниками тварин інтактної групи, то рівень холестерол  $\alpha$ -ліпопротеїнів відрізняється лише на 4,5 %, що свідчить про наближення до норми. Лікування тварин геном апоЕ призводить до зниження концентрації –  $0,480 \pm 0,001$  мМ/л проти  $0,503 \pm 0,026$  мМ/л, що на 4,57 % менше, ніж у тварин, яким моделювали атеросклероз без корекції (рис. 5.2).

Таблиця 5.2

**Результати визначення вмісту холестеролу  $\alpha$ -ліпопротеїнів (мМ/л)  
в сироватці крові (M $\pm$ m)**

| Показник  | Групи тварин           |                                       |                          |                        |                             |
|---|------------------------|---------------------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------------|
|   | Інтакт-<br>ні          | Пригнічення<br>щитоподібної<br>залози | Атеро-<br>склероз        | Профілак-<br>тика      | Ліку-<br>вання              |
| Вміст<br>холестерол $\alpha$ -<br>ліпопротеїнів   | $0,680 \pm$<br>$0,025$ | $0,630 \pm$<br>$0,037$                | $0,503 \pm$<br>$0,026^*$ | $0,650 \pm$<br>$0,105$ | $0,480 \pm$<br>$0,001^{**}$ |
| Примітки:   |                        |                                       |                          |                        |                             |
| 1. * - достовірна різниця порівняно з інтактною групою ( $p \leq 0,05$ );                           |                        |                                       |                          |                        |                             |
| 2. ** - достовірна різниця порівняно з групою з експериментальним атеросклерозом ( $p \leq 0,05$ ). |                        |                                       |                          |                        |                             |

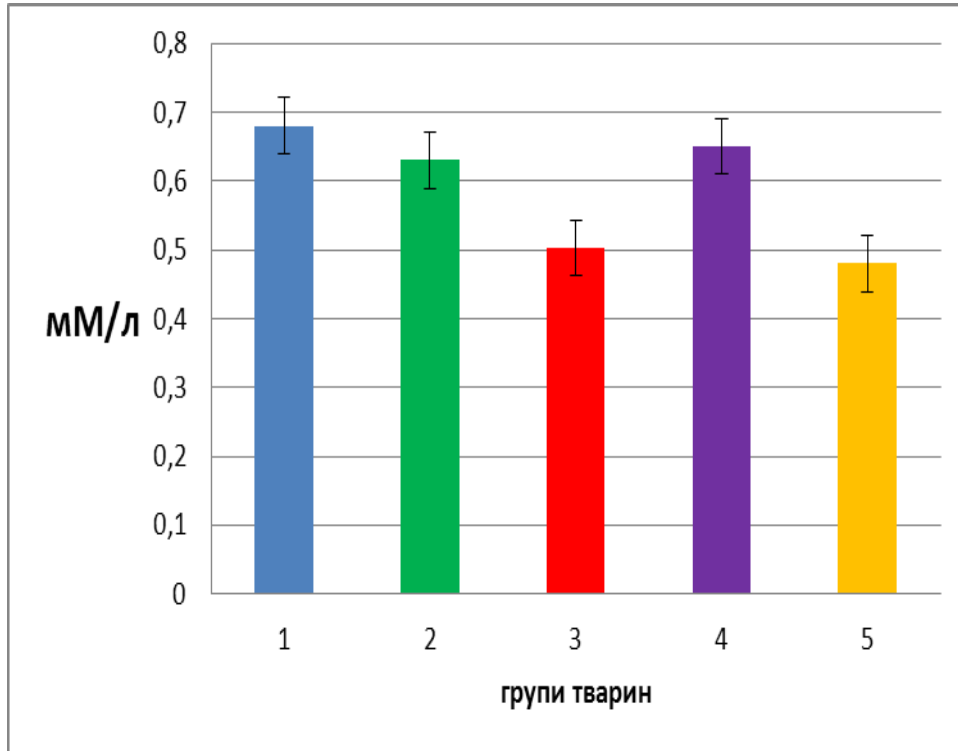


Рис. 5.2. Зміни вмісту холестерол  $\alpha$ -ліпопротеїнів (Ммоль/л) в сироватці крові щурів різних груп.

Визначаючи вміст холестерол  $\beta$ -ліпопротеїнів сироватки крові були отримані наступні дані (табл. 5.3): у тварин, яким викликали пригнічення функції щитоподібної залози, концентрація холестерол  $\beta$ -ліпопротеїнів майже така сама, як і у тварин інтактної групи і складає  $0,320 \pm 0,031$  мМ/л. У тварин з атеросклерозом він має значення  $3,860 \pm 0,205$  Ммоль/л проти  $0,310 \pm 0,030$  Ммоль/л у тварин інтактної групи. Тобто, вміст холестерол  $\beta$ -ліпопротеїнів сироватки крові у тварин, яким викликали атеросклероз збільшується майже в 12,5 раза. У тварин профілактичної групи цей показник зменшується від показника тварин III групи на 38,0 % і складає  $2,400 \pm 0,025$  Ммоль/л. У тварин, що піддавались лікуванню, відмічається зниження концентрації холестерол  $\beta$ -ліпопротеїнів в сироватці крові, порівняно з тваринами, яким стимулювали утворення атеросклерозу і складає  $1,003 \pm 0,005$  мМ/л проти  $3,860 \pm 0,205$  мМ/л. Тобто в результаті дії гену, який

вводили на 15 день досліду, концентрація холестеролу  $\beta$ -ліпопротеїнів в сироватці крові зменшується на 73,3 % (рис. 5.3).

Таблиця 5.3

**Результати визначення вмісту холестеролу  $\beta$ -ліпопротеїнів (мМ/л)  
в сироватці крові ( $M \pm m$ )**

| Показник  | Групи тварин         |                                 |                       |                         |                         |
|---|----------------------|---------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
|   | Інтактні             | Пригнічення щитоподібної залози | Атеросклероз          | Профілактика            | Лікування               |
| Вміст холестеролу $\beta$ -ліпопротеїнів  | 0,310 $\pm$<br>0,030 | 0,320 $\pm$<br>0,031            | 3,860 $\pm$<br>0,205* | 2,400 $\pm$<br>0,025 ** | 1,030 $\pm$<br>0,005 ** |
| Примітки:<br>1. * – достовірна різниця порівняно з інтактною групою ( $p \leq 0,05$ );<br>2. ** – достовірна різниця порівняно з групою з експериментальним атеросклерозом ( $p \leq 0,05$ ). |                      |                                 |                       |                         |                         |

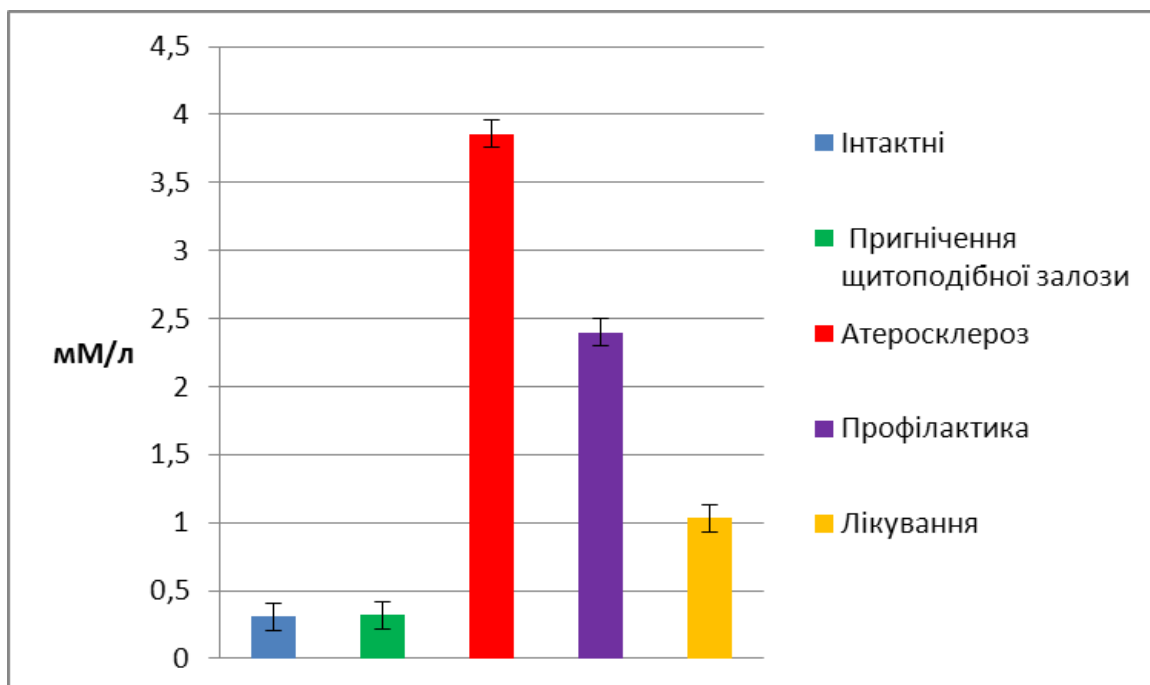


Рис. 5.3. Динаміка змін вмісту холестеролу  $\beta$ -ліпопротеїнів (Ммоль/л) в сироватці крові щурів різних груп.



Результати проведених біохімічних досліджень показали, що рівень тригліцеридів (ТГ) у тварин інтактної групи становить  $0,985 \pm 0,065$  мМ/л. Показник вмісту тригліцеридів в сироватці крові у тварини, яким викликали пригнічення функції щитоподібної залози складає  $0,850 \pm 0,070$  мМ/л, що на 3,22 % відрізняється від показника у тварин інтактної групи. У тварин, яким протягом 30 днів моделювали атеросклероз, рівень ТГ знижується на 57,0 % і складає  $0,421 \pm 0,017$  мМ/л (табл. 5.4). В результаті застосування гену апоЕ як з метою профілактики, так і з метою лікування, відмічаються зміни в показниках рівня тригліцеридів в сироватці крові. Так, у тварин, що в перший день досліду отримали ген апоЕ рівень тригліцеридів складає  $0,490 \pm 0,050$  мМ/л, що на 17,0 % більше, ніж у тварин з атеросклерозом та на 50,0 % менше ніж у тварин інтактної групи (рис. 5.4).

Таблиця 5.4

**Результати визначення вмісту тригліцеридів (мМ/л) в сироватці крові ( $M \pm m$ )**

| Показник  | Групи тварин      |                                 |                     |                   |                   |
|---|-------------------|---------------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
|   | Інтактні          | Пригнічення щитоподібної залози | Атеро склероз       | Профілактика      | Лікування         |
| Вміст тригліцеридів   | $0,980 \pm 0,065$ | $0,850 \pm 0,070$               | $0,420 \pm 0,010$ * | $0,490 \pm 0,050$ | $0,360 \pm 0,070$ |
| Примітки:   |                   |                                 |                     |                   |                   |
| 1. * – достовірна різниця порівняно з інтактною групою ( $p \leq 0,05$ );                           |                   |                                 |                     |                   |                   |
| 2. ** – достовірна різниця порівняно з групою з експериментальним атеросклерозом ( $p \leq 0,05$ ). |                   |                                 |                     |                   |                   |

Даний показник у тварин, що піддавались лікуванню, складає  $0,361 \pm 0,072$  мМ/л проти  $0,421 \pm 0,017$  мМ/л у тварин з атеросклерозом. Тобто

вміст ТГ зменшується на 14,5 %. Порівнюючи з тваринами інтактної групи вміст ТГ зменшується на 63,3 % (рис. 5.4).

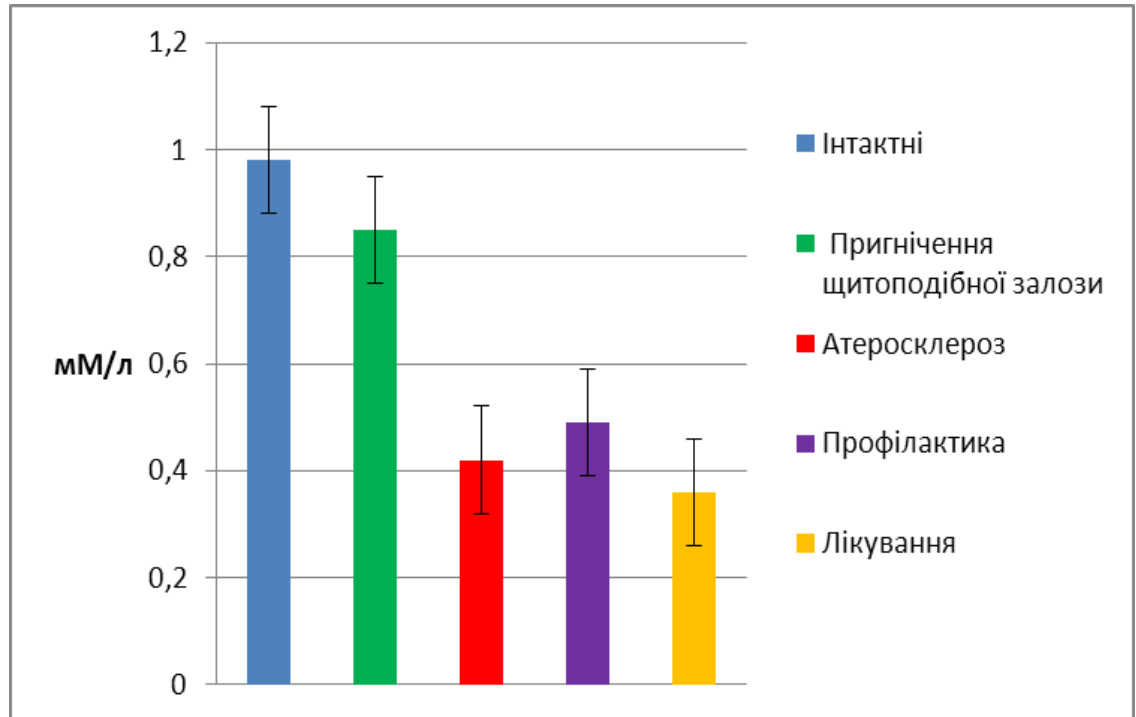


Рис. 5.4. Змін вмісту тригліцеридів (Ммоль/л) в сироватці крові щурів різних груп.

Результати визначення загальних ліпідів показали, що у тварин інтактної групи цей показник становить  $3,640 \pm 0,080$  мМ/л. У тварин з пригніченням функції щитоподібної залози загальний вміст ліпідів складає  $3,200 \pm 0,061$  мМ/л, що на 12,1 % менше, ніж у інтактних тварин, а в групі з експериментальним атеросклерозом він збільшується на 72,0 % порівняно з тваринами інтактної групи і складає  $6,260 \pm 0,058$  (табл. 5.5).

Отримані дані визначення загальних ліпідів у тварин профілактичної групи показали, що даний показник зменшується на 12,5 % порівняно з показниками тварин з атеросклерозом без корекції і складає  $5,480 \pm 0,200$  мМ/л (рис. 5.5). А у тварин, що піддавались лікуванню цей показник зменшується дещо більше і складає  $4,220 \pm 0,030$  мМ/л. Тобто, після лікування вміст загальних ліпідів зменшується на 80,5 %. (табл. 5.5; рис. 5.5).

Таблиця 5.5

**Результати визначення вмісту загальних ліпідів в сироватці крові  
(мм/л) у щурів різних груп (M±m)**

| Показник  | Групи тварин    |                                       |                   |                    |                    |
|---|-----------------|---------------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|   | Інтактні        | Пригнічення<br>щитоподібної<br>залози | Атеро-<br>склероз | Профілак-<br>тика  | Ліку-<br>вання     |
| Загальні ліпіди   | 3,640±<br>0,080 | 3,200±<br>0,060                       | 6,260±<br>0,050 * | 5,480±<br>0,200 ** | 4,220±<br>0,030 ** |
| Примітки:   |                 |                                       |                   |                    |                    |
| 1. * – достовірна різниця порівняно з інтактною групою ( $p \leq 0,05$ );                           |                 |                                       |                   |                    |                    |
| 2. ** – достовірна різниця порівняно з групою з експериментальним атеросклерозом ( $p \leq 0,05$ ). |                 |                                       |                   |                    |                    |

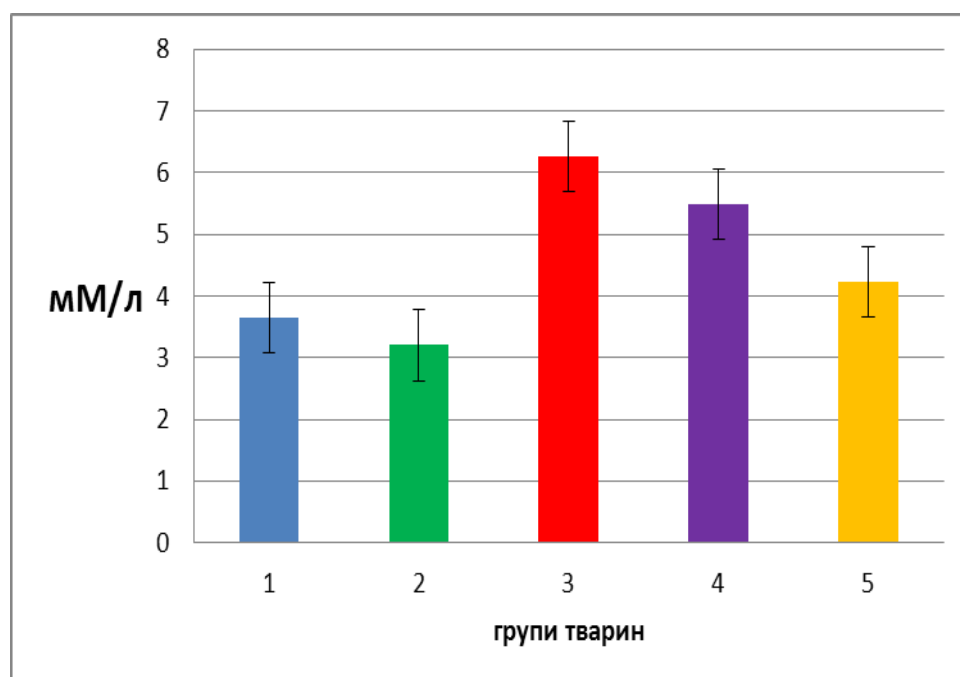


Рис. 5.5. Зміни вмісту загальних ліпідів (Ммоль/л) в сироватці крові щурів різних груп.

Відомо, що найбільш інформативним показником порушень в обміні ліпідів служить не абсолютна кількість в сироватці крові ЗХ і ФЛ, а їх співвідношення, тобто холестерин-фосфоліпідний коефіцієнт, який ще називають індексом атерогенності (ІА), який часто використовують для оцінки стану ліпідного обміну. Значення ІА коливається від найменшого у тварин інтактної групи, що складає  $1,127 \pm 0,042$ , і до найбільшого у тварин, яким моделювали атеросклероз, і становить  $8,280 \pm 0,614$  (табл. 5.6). Отже, значення ІА у тварин з експериментальним атеросклерозом збільшується майже у 8 разів порівняно з даними тварин інтактної групи (рис. 5.6).

Таблиця 5.6

### Результати розрахунку індексу атерогенності (ІА) ( $M \pm m$ )

| Показник  | Групи тварин      |                                 |                     |                      |                      |
|---|-------------------|---------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
|   | Інтактні          | Пригнічення щитоподібної залози | Атеро-склероз       | Профілак-тика        | Ліку-вання           |
| Індекс атеро-генності   | $1,120 \pm 0,042$ | $2,840 \pm 0,090$               | $8,280 \pm 0,614$ * | $4,080 \pm 0,117$ ** | $6,550 \pm 0,140$ ** |
| Примітки:   |                   |                                 |                     |                      |                      |
| 1. * – достовірна різниця порівняно з інтактною групою ( $p \leq 0,05$ );                           |                   |                                 |                     |                      |                      |
| 2. ** – достовірна різниця порівняно з групою з експериментальним атеросклерозом ( $p \leq 0,05$ ). |                   |                                 |                     |                      |                      |

Тварини з пригніченням функції щитоподібної залози мають значення ІА  $2,840 \pm 0,09$ , що майже в 2,5 рази перевищує показник у тварин інтактної групи. У тварин, що піддавались профілактичній корекції, ІА становить  $4,0837 \pm 0,117$ , що на 51,0 % менше від показника у тварин з експериментальним атеросклерозом. У тварин, що піддавались лікуванню показник ІА становить  $6,55 \pm 0,14$ , що теж зменшується по відношенню до показників тварин з атеросклерозом без корекції.

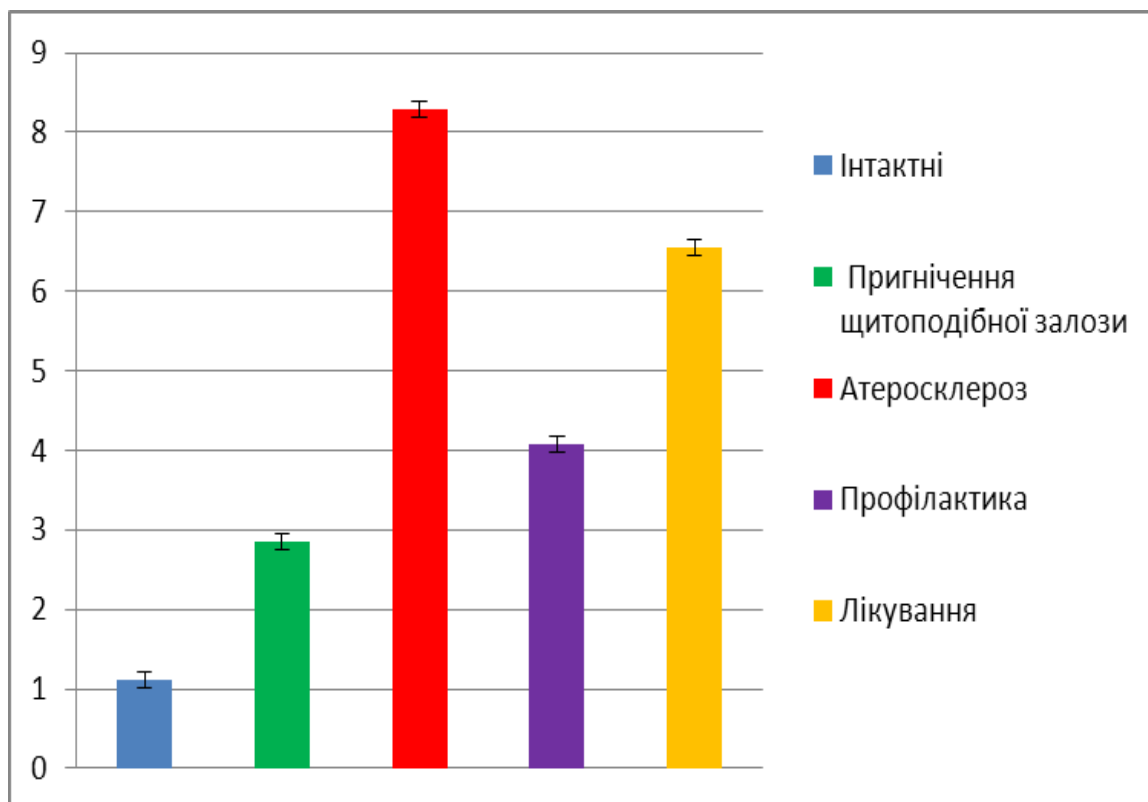


Рис. 5.6. Зміни індексу атерогенності у щурів різних груп.

Таким чином, біохімічні дослідження показали, що експериментальний атеросклероз, викликаний згодовуванням щурам холестерину, призводить до статистично достовірного зростання майже всіх вивчених показників ліпідного обміну: загального холестеролу та холестеролу  $\beta$ -ліпопротеїнів – майже в 4 рази, індексу атерогенності – майже в 8 разів, загальних ліпідів – в 2 рази. Знижується рівень холестерол  $\alpha$ -ліпопротеїнів та тригліцеридів.

Використання гену апоЕ з метою профілактики проявляє тенденцію до нормалізації таких показників як: холестерол  $\alpha$ -ліпопротеїнів та індекс атерогенності та призводить до зниження всіх інших показників. В результаті лікування спостерігається пониження наступних показників: холестерол  $\alpha$ -ліпопротеїнів, індекс атерогенності, вміст тригліцеридів та загальних ліпідів; наближаються до норми вміст загального холестеролу та холестерол  $\beta$ -ліпопротеїнів.

Узагальнюючи результати розділу, можна зробити такі висновки:

1. Холестеринове навантаження призводить до порушення ліпідного спектру сироватки крові щурів, що виражається збільшенням рівня ЗХ, холестерол  $\beta$ -ліпопротеїнів, загальних ліпідів, індексу атерогенності та зниженням холестерол  $\alpha$ -ліпопротеїнів.

2. Введення гену апоЕ позитивно впливає на вивчені показники ліпідного спектру сироватки крові.

Матеріали даного розділу висвітлені в наступних публікаціях автора:

1. Піскун Р. П. Можливість генної терапії в корекції стану серця і легень при атеросклерозі в експерименті / Р. П. Піскун, Н. М. Гринчак, А. А. Савицька // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5 (24). – С. 250-251.

2. Зміни ліпідного спектра крові при експериментальному атеросклерозі та його корекції / Р. П. Піскун, А. В. Білошицька, Г. С. Берегеля, В. М. Истошин, Н. М. Мрих, І. І. Піскун // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2008. – № 12 (1). – С. 243-244.

3. Изучение эффективности генной терапии при атеросклерозе / Р. П. Пискун, Н. Н. Мрых, И. И. Пискун, Т. И. Шевчук // Человек и лекарство : конгресс, 16-18 октября 2008 г. : тез. докл. – Краснодар, 2008. – С. 68-69.

4. Characteristics of lipid spectrum of blood serum in experimental atherosclerosis and in gene therapy / R. Piskun, A. Biloshycka, V. Istoshyn, G. Beregelia, I. Piskun, N. Mrych, A. Biloshycka // Annales universitatis mariae curie –sklodowska. – Lublin, 2008. – Vol. XXI, № 1. – P. 207-209.

5. Морфофункціональні дослідження ефективності генної терапії при експериментальному атеросклерозі / А. В. Білошицька, Р. П. Піскун, С. М. Горбатюк, Н. М. Мрих, В. В. Білошицький, І. І. Піскун, О. А. Ромашкіна, Л. О. Циба, Т. І. Шевчук // Фактори експериментальне еволюції організмів : V Міжнародна наукова конференція, 21-25 вересня 2009 р. : матеріали конф. – Алушта, 2009. – С. 298-303.

6. Функціональна морфологія серця, печінки і щитоподібної залози при експериментальному атеросклерозі / Н. М. Мрих, Р. П. Піскун, А. В. Білошицька, С. М. Горбатюк, І. І. Піскун, Т. І. Шевчук // Актуальні проблеми функціональної біології та інтегративної антропології : науково-практична конференція, 20-21 травня 2009 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2009. – С. 212-214.

7. Піскун Р. П. Можливості використання генної корекції при атеросклерозі в експерименті / Р. П. Піскун, Н. М. Мрих, А. В. Білошицька // Журнал Академії медичних наук України. – 2010. – Т. 16. Додаток. – С. 148-149.

8. Генна терапія в корекції морфогенезу експериментального атеросклерозу / Р. П. Піскун, А. В. Білошицька, Н. М. Мрих, І. І. Піскун, О. А. Ромашкіна, А. А. Савицька // Український Науково-медичний молодіжний журнал. – № 4. – 2011. – С. 77.

9. Особливості генної регуляції атеросклеротичних змін артеріального судинного русла в експерименті / Р. П. Піскун, А. В. Білошицька, Н. М. Гринчак, О. А. Ромашкіна, А. А. Савицька, Л. О. Циба // Механізми фізіологічних функцій в експерименті та клініці : конференція присвячена 110-річчю від дня народження заслуженого діяча науки України, професора Склярова Я.П., 23-24 вересня 2011 р. : матеріали конф. – Львів, 2011. – С. 58.

10. Вивчення атерозахисних властивостей гену апоЕ на судинне русло в експерименті / Р. П. Піскун, А. В. Білошицька, Н.М. Гринчак, І. І. Піскун, А. А. Савицька, В. М. Истошин // I Українсько-Йорданський міжнародний конгрес та дні культури у Вінниці, 12-17 вересня 2011 р. : матеріали конг. – Вінниця, 2011. – С. 23-24.

## РОЗДІЛ 6

### ОСОБЛИВОСТІ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СЕРЦЯ ЩУРІВ В НОРМІ, ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ ТА ГЕННІЙ КОРЕКЦІЇ

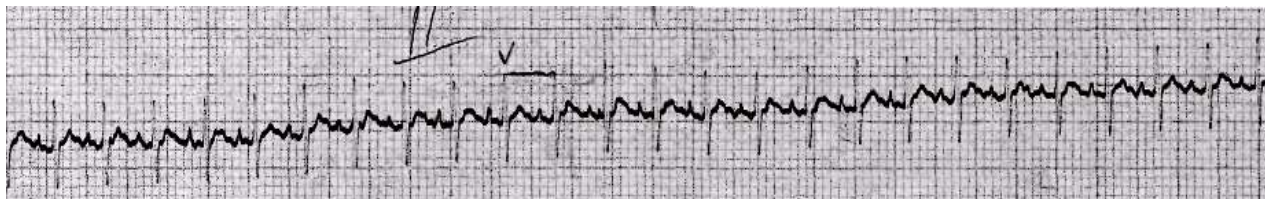
З метою діагностики можливих функціональних змін в серцево-судинній системі використовувалось електрокардіографічне (ЕКГ) дослідження. ЕКГ записували в II стандартному відведенні в кінці досліду. Оцінюючи електрокардіограми, визначали тривалість атріовентрикулярної провідності, шлуночкового комплексу, електричної систоли шлуночків, частоту серцевих скорочень, амплітуду зубців R, S, T, а також дислокацію сегменту ST відносно ізоелектричної лінії.

При аналізі електрокардіограм щурів інтактної групи виявлено синусів ритм, що підтверджується наявністю позитивного і однакової форми зубця P, а також його розміщенням перед комплексом QRS в II стандартному відведенні. Ритм правильний, що визначається однаковою тривалістю інтервалів R-R (рис. 6.1). Частота серцевих скорочень в стані спокою складає  $428,0 \pm 13,50$  ударів за хвилину. Сегмент RST в більшості випадків лежить на ізолінії. Зубець P в II стандартному відведенні завжди позитивний. Амплітуда зубця R становить  $6,5 \pm 0,32$  мм. Глибина зубця S невелика і складає  $2,400 \pm 0,430$  мм. Зубець T складає  $1,700 \pm 0,210$  мм. Інтервали між зубцями складають: PQ – 0,052 с, QRS – 0,025 с, QT – 0,053 с, R-R – 0,142 с. Порушень ритму, провідності та порушень коронарного кровообігу не виявлено (табл. 6.1).

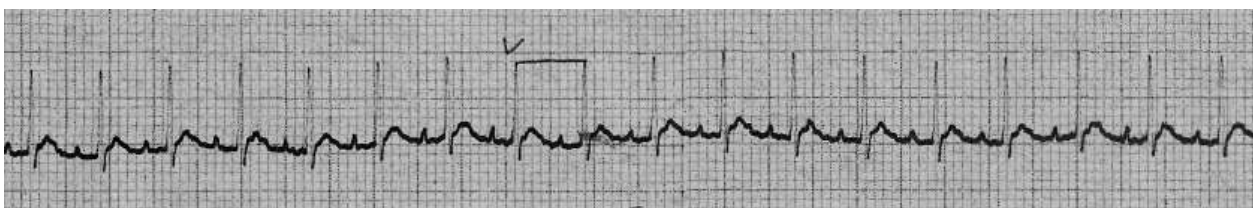
В усіх піддослідних групах щурів відмічаються зміни в характеристиці окремих компонентів електрокардіограм (рис. 6.1). У тварин 3-ї та 4-ї груп переважає реакція тахікардитичного типу: частота серцевих скорочень, порівняно з інтактними тваринами, зростає у тварин з експериментальним



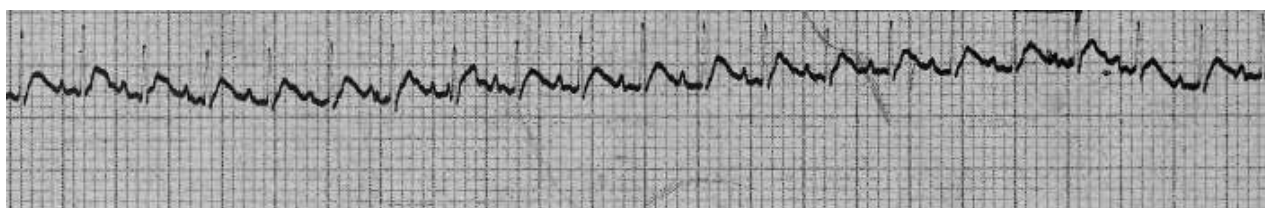
атеросклерозом на 5,01 %.



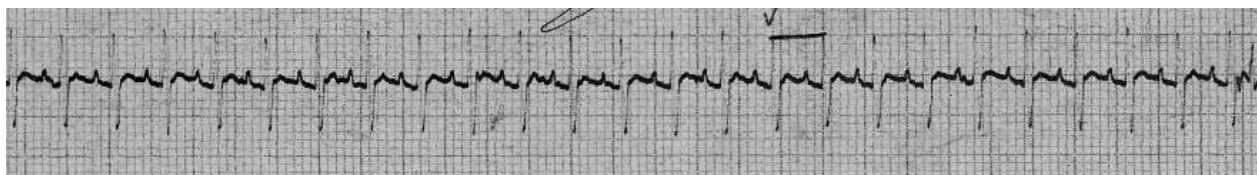
**Інтактні**



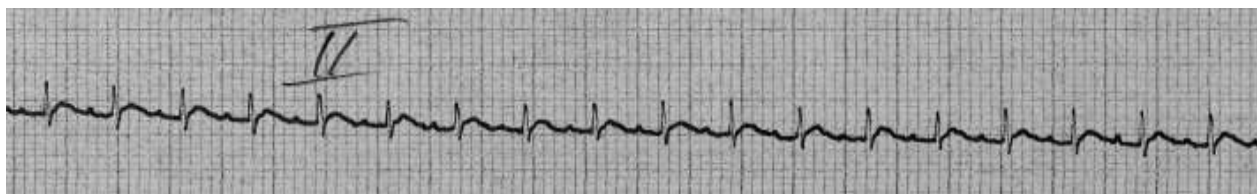
**Пригнічення щитоподібної залози**



**Атеросклероз**



**Профілактика**



**Лікування**

Рис. 6.1. Варіанти електрокардіограм інтактних щурів і всіх піддослідних груп.

Таблиця 6.1

**Показники електрокардіографічної активності міокарду щурів з експериментальною патологією та при генній корекції (M±m)**

| Показник   |     | Групи тварин     |                                 |                    |                     |                     |
|--|-----|------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
|  |     | Інтактні         | Пригнічення щитоподібної залози | Атеро-склероз      | Профілак тика       | Лікування           |
| Амплітуда зубців (мм)  | R   | 6,500 ±<br>0,324 | 6,900±<br>0,649                 | 6,600 ±<br>0,324   | 7,660±<br>1,414     | 6,930 ±<br>0,928    |
|  | S   | 2,400 ±<br>0,432 | 1,800 ±<br>0,216                | 1,850 ±<br>0,324   | 2,160 ±<br>0,530    | 2,120 ±<br>0,397    |
|  | T   | 1,700 ±<br>0,216 | 2,250 ±<br>0,054                | 1,750 ±<br>0,108   | 1,000 ±<br>0,265 ** | 1,750 ±<br>0,066    |
| Тривалість інтервалів (с)  | PQ  | 0,052 ±<br>0,002 | 0,055 ±<br>0,001                | 0,044 ±<br>0,004 * | 0,055 ±<br>0,001 ** | 0,045 ±<br>0,001    |
|  | QRS | 0,025 ±<br>0,001 | 0,028 ±<br>0,001                | 0,021 ±<br>0,001 * | 0,021 ±<br>0,001    | 0,022 ±<br>0,001    |
|  | QT  | 0,053 ±<br>0,002 | 0,081 ±<br>0,003                | 0,070 ±<br>0,002 * | 0,066 ±<br>0,003    | 0,076 ±<br>0,005    |
|  | R-R | 0,142 ±<br>0,016 | 0,148 ±<br>0,006                | 0,134 ±<br>0,004   | 0,140 ±<br>0,001 ** | 0,158 ±<br>0,010    |
| ЧСС/хв   |     | 428,6 ±<br>13,52 | 412,1 ±<br>13,85                | 450,1 ±<br>13,52   | 435,51 ±<br>15,87   | 393,6 ±<br>30,67 ** |
| Примітки:  |     |                  |                                 |                    |                     |                     |
| 1. * – достовірна різниця порівняно з інтактною групою (p≤0,05);                           |     |                  |                                 |                    |                     |                     |
| 2. ** – достовірна різниця порівняно з групою з експериментальним атеросклерозом (p≤0,05). |     |                  |                                 |                    |                     |                     |

У тварин з пригніченням функції щитоподібної залози відмічаються наступні зміни порівняно з групою інтактних тварин: зростають амплітуда

зубця R на 6,15 %, амплітуда зубця T – на 32,35 %. Тривалість інтервалу PQ стає довшим на 5,76 %, а R-R – на 4,22 %, QRS – на 12,0 %, а інтервал QT подовжується на 52,83 %. Амплітуда зубця S зменшується на 25,0 % (див. табл. 6.1).

Амплітуда зубця R у тварин з експериментальним атеросклерозом зростає на 1,53 %. Амплітуда зубця S зменшується на 22,9 % порівняно з тваринами інтактної групи, а амплітуда зубця T зростає на 2,94 %. Тривалість інтервалу PQ стає коротшим на 15,5 %, а R-R – на 5,6 %, QRS – на 16,0 %, а інтервал QT у тварин з експериментальною патологією подовжується на 32,07 % (див. табл. 6.1).

Введення гену з профілактичною метою та з метою лікування призвело до виявлення позитивних відмінностей в електрокардіограмах. Під дією гену змінюються амплітуда зубців, тривалість інтервалів електрокардіограм і частота серцевих скорочень (див. табл. 6.1). При аналізі електрокардіограм щурів, які піддавались дії гену з профілактичною та лікувальною метою виявлено, що у всіх тварин ритм синусовий, правильний. Застосування даного гену призводить до нормалізації частоти серцевих скорочень (рис. 6.2).

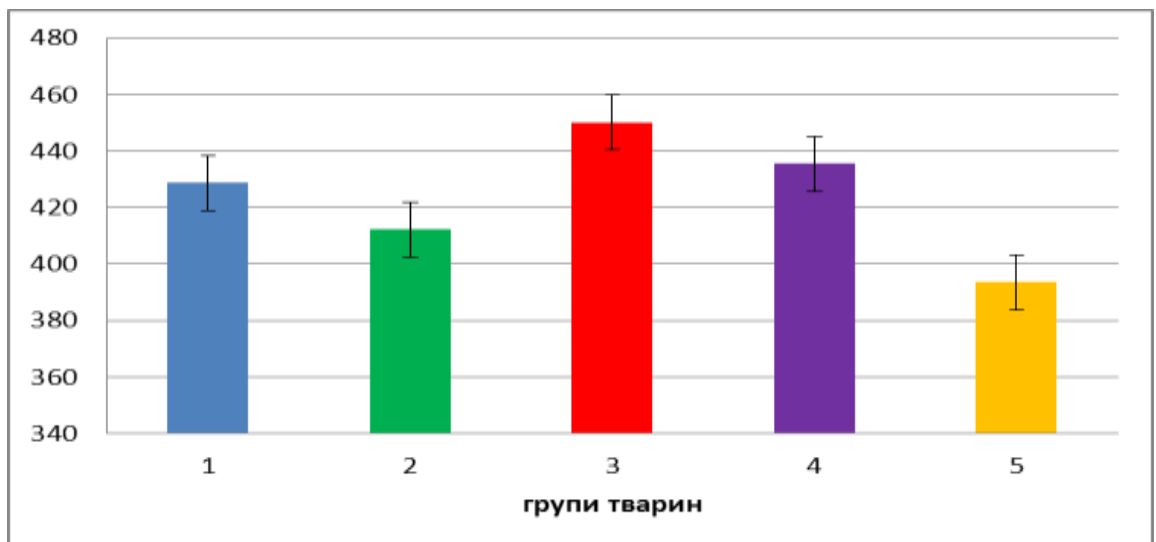


Рис. 6.2. Зміни частоти серцевих скорочень (ударів за хв.) при експериментальному атеросклерозі та його генній корекції: 1 – інтактні, 2 – пригнічення щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

Амплітуда зубця R у тварин 4-ї профілактичної групи по відношенню до групи тварин з експериментальним атеросклерозом зростає на 16,06 % і становить  $7,66 \pm 1,41$  мм, а у тварин 5 групи – на 5,0 % (рис. 6.3).

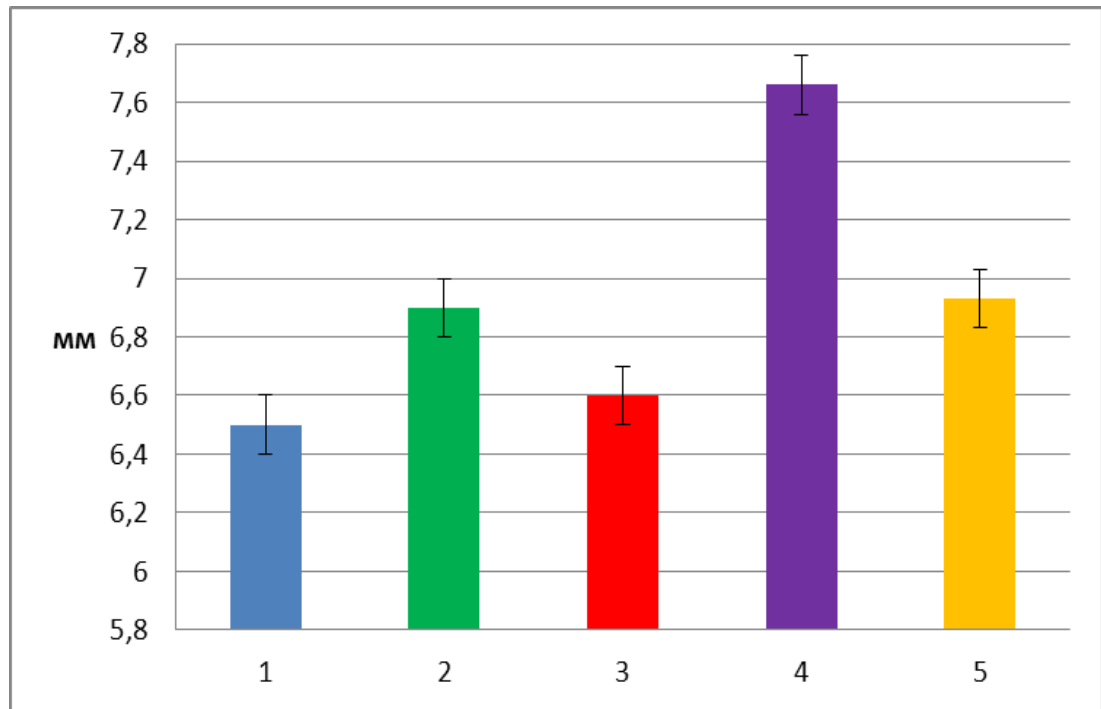


Рис. 6.3. Зміни зубця R (в мм) при експериментальному атеросклерозі та його генній корекції: 1 – інтактні, 2 – пригнічення щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

Глибина зубця S у тварин профілактичної групи складає  $2,160 \pm 0,530$  мм і зростає на 16,75 % порівняно з групою тварин з експериментальним атеросклерозом, а у тварин групи лікування він складає  $2,120 \pm 0,390$  мм, що більше від тварин третьої групи на 14,59 % (рис. 6.4).

Величина зубця T у тварин четвертої (профілактичної) групи зменшується на 43,0 % і складає  $1,000 \pm 0,260$  мм, а у тварин лікованої групи даний показник складає  $1,750 \pm 0,060$  мм (рис. 6.5). Відстань між зубцями R-R збільшується у тварин профілактичної групи на 4,47 % і становить  $0,140 \pm 0,001$  с, а у тварин лікованої групи – на 17,9 % і становить  $0,158 \pm 0,010$  с (рис. 6.6).

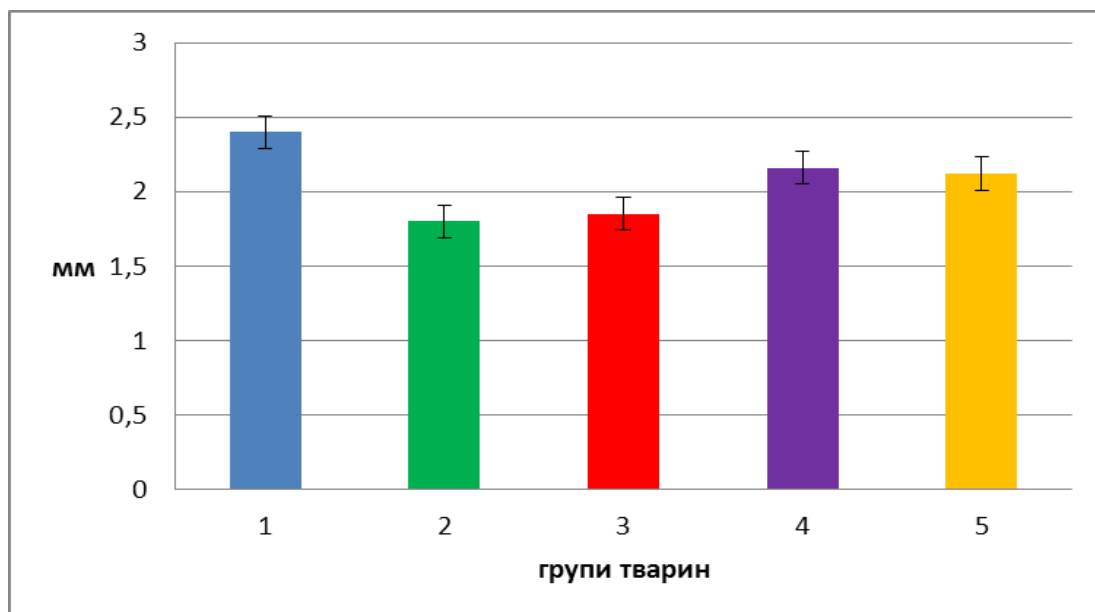


Рис. 6.4. Зміни зубця S (в мм) при експериментальному атеросклерозі та його генній корекції: 1 – інтактні, 2 – пригнічення щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

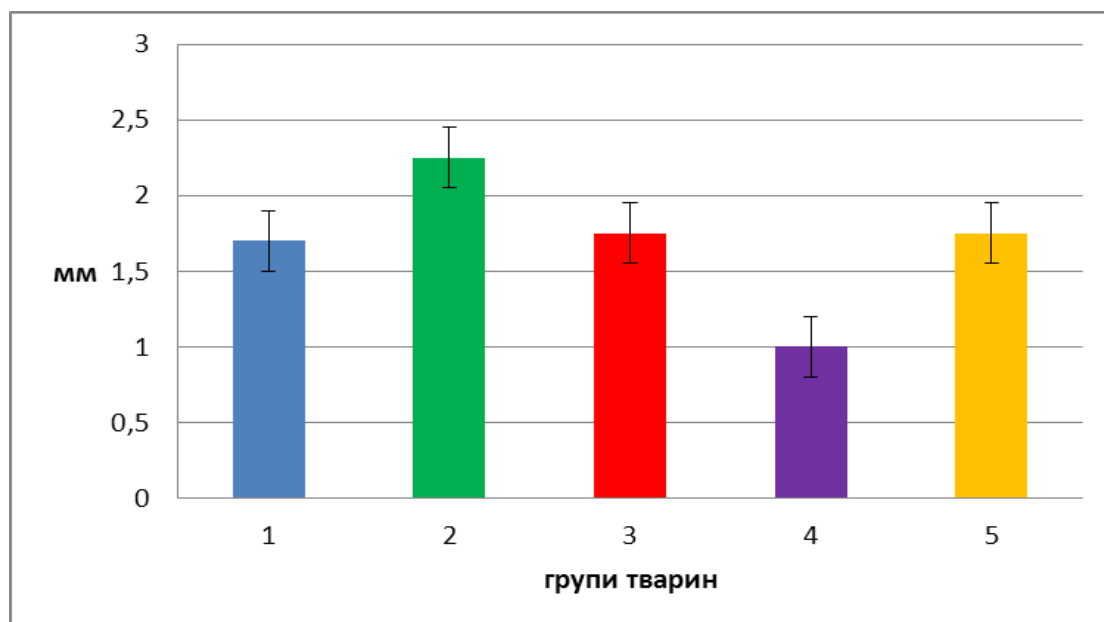


Рис. 6.5. Зміни зубця T (в мм) при експериментальному атеросклерозі та його генній корекції: 1 – інтактні, 2 – пригнічення щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

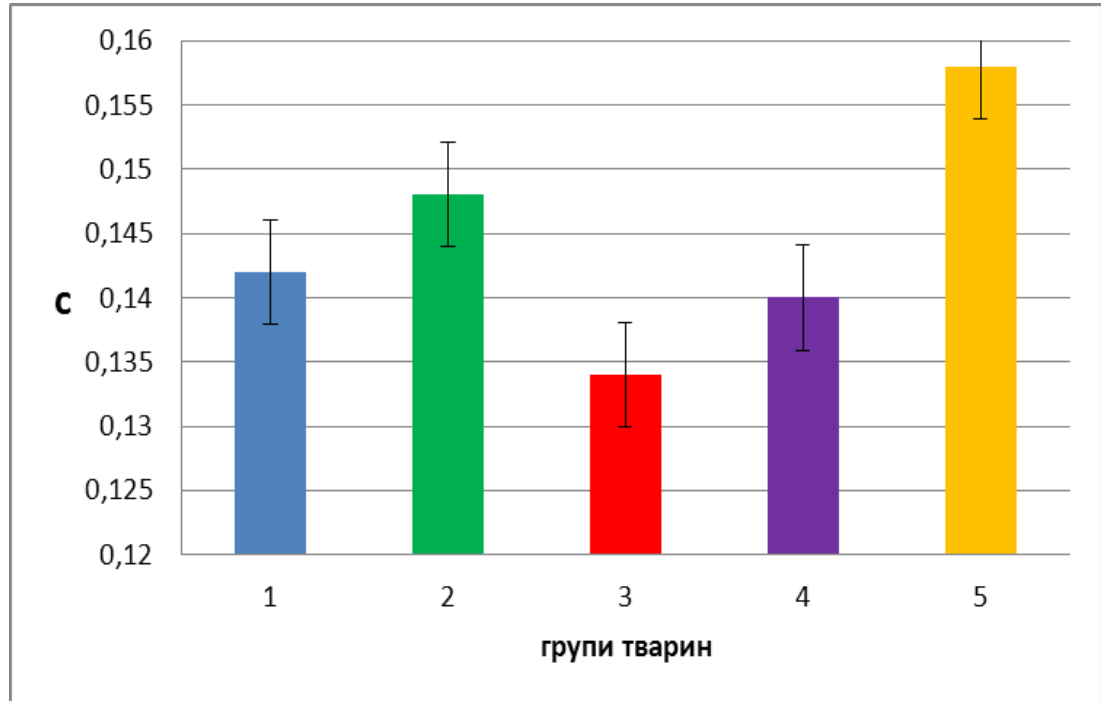


Рис. 6.6. Зміни тривалості інтервалу R-R (в с) при експериментальному атеросклерозі та його генній корекції: 1 – інтактні, 2 – пригнічення щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

Тривалість інтервалу PQ у тварин 4-ї профілактичної групи становить  $0,055 \pm 0,001$  с, що на 25,0 % більше відношенню до тварин з експериментальним атеросклерозом, а у тварин лікувальної групи – на 2,27 % і складає  $0,045 \pm 0,001$  с (рис. 6.7). Інтервал QRS у тварин лікованої геном групи зростає на 4,76 % і складає  $0,022 \pm 0,001$  с, а інтервал QT змінюється у тварин профілактичної групи і складає  $0,066 \pm 0,004$ , що на 5,7 % менше від даного показника у тварин з експериментальним атеросклерозом (рис. 6.8, рис. 6.9).

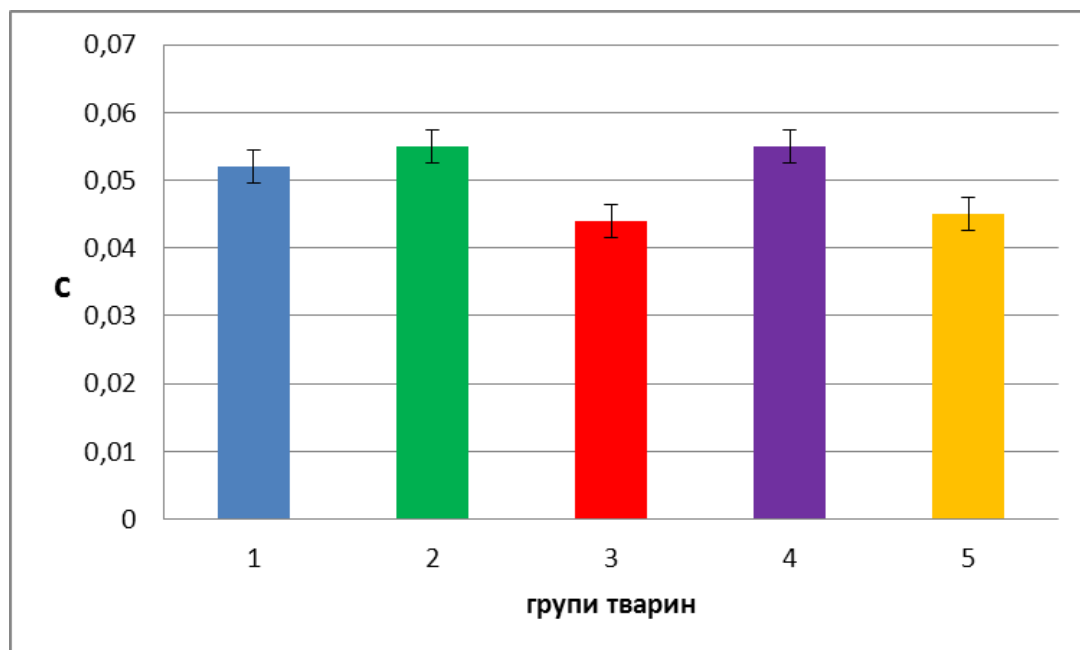


Рис. 6.7. Зміни тривалості інтервалу PQ (в с) при експериментальному атеросклерозі та його генній корекції: 1 – інтактні, 2 – пригнічення щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

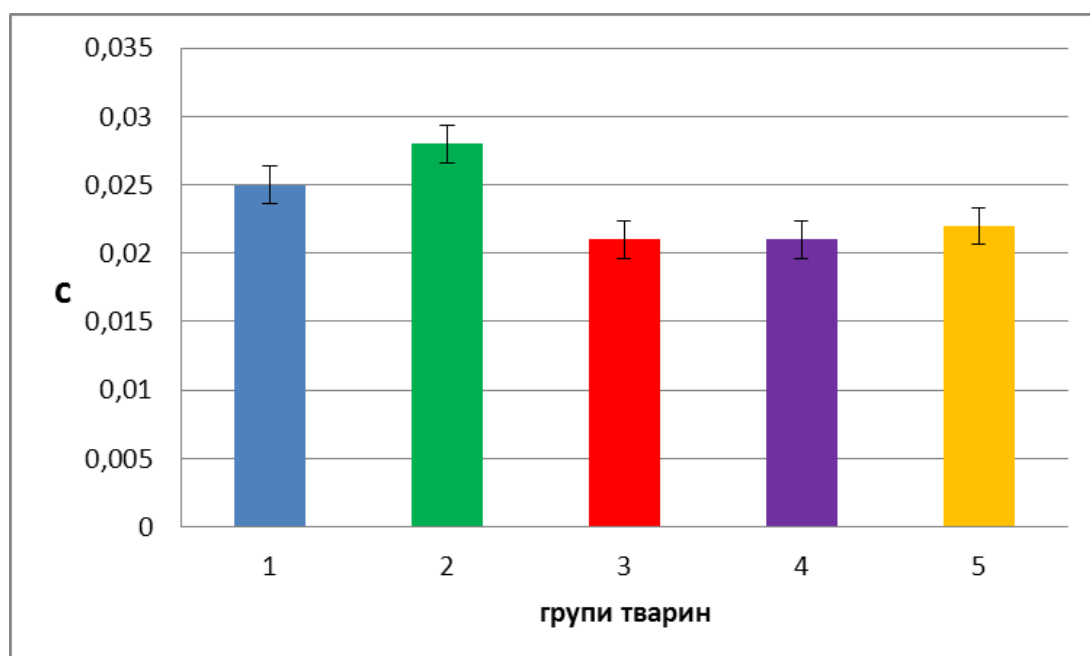


Рис. 6.8. Зміни тривалості інтервалу QRS (в с) при експериментальному атеросклерозі та його генній корекції: 1 – інтактні, 2 – пригнічення щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

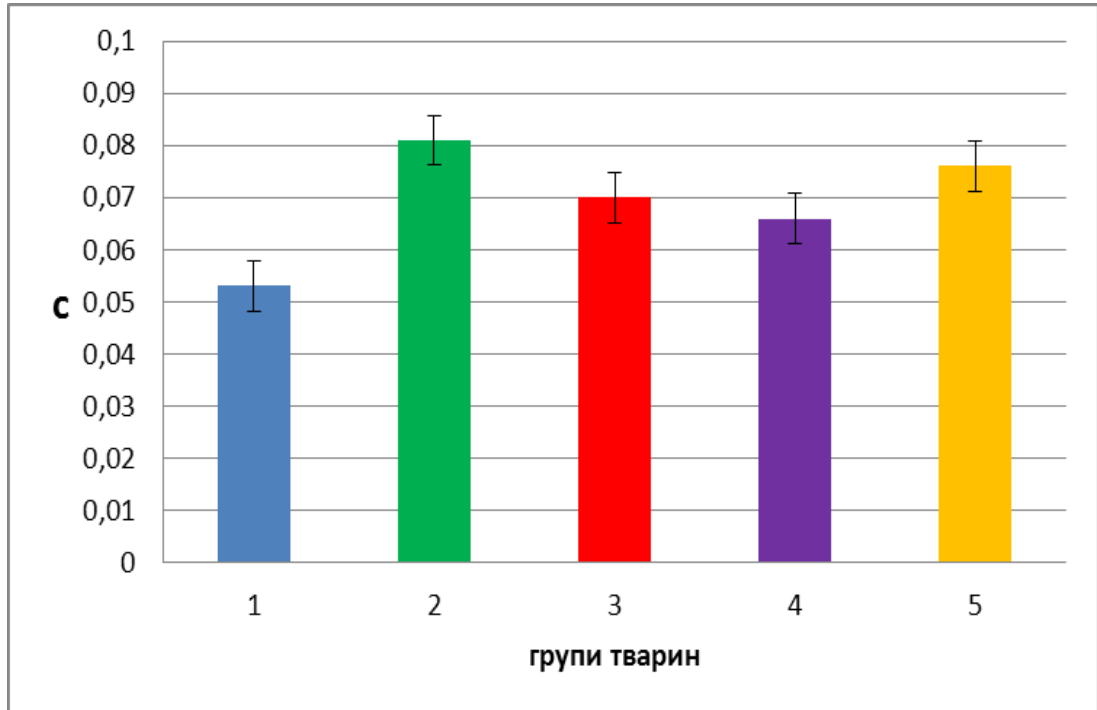


Рис. 6.9. Зміни тривалості інтервалу QT (в с) при експериментальному атеросклерозі та його генній корекції: 1 – інтактні, 2 – пригнічення щитоподібної залози, 3 – атеросклероз, 4 – «профілактика», 5 – «лікування».

Таким чином, при експериментальному атеросклерозі виникають порушення функціонального стану серцевого м'язу: підвищення частоти серцевих скорочень, зниження вольтажу зубців електрокардіограм, вкорочення інтервалу PQ, зміни зубця T. Ці зміни свідчать про наявність гіпоксії, ішемії, порушення коронарного кровообігу, пошкодження кардіоміоцитів, що призводить в кінцевому результаті до кардіосклерозу. Введення гену з метою як профілактики, так і лікування зменшували патологічні порушення, що проявлялось тенденцією до нормалізації даних ЕКГ.

Узагальнюючи результати розділу, можна зробити такі висновки:

1. Характер змін електрокардіографічних показників у тварин з експериментальним атеросклерозом без корекції вказує на функціональне порушення міокарду, що проявляється зростанням ЧСС та тривалості інтервалу QT, зниженням амплітуди зубця S, тривалості інтервалу PQ, QRS,



R-R. Це свідчить про порушення коронарного кровообігу, наростання явищ ішемії та гіпоксії тканин і, як наслідок, порушення скоротливої діяльності серця.

2. Корекція геном апоЕ призводить до часткового відновлення серцевої діяльності. В результаті профілактичного введення гена покращуються наступні показники: тривалість інтервалу PQ, QRS, QT, R-R та нормалізується ЧСС.

Матеріали даного розділу висвітлені в наступних публікаціях автора:

1. Изучение эффективности генной терапии при атеросклерозе / Р. П. Пискун, Н. Н. Мрых, И. И. Пискун, Т. И. Шевчук // Человек и лекарство : конгресс, 16-18 октября 2008 г. : тез. докл. – Краснодар, 2008. – С. 68-69.

2. Мрых Н. Н. Особенности изменений электрокардиографической активности сердца крыс с экспериментальным атеросклерозом в условиях генной терапии / Н. Н. Мрых, Р. П. Пискун, Т. И. Шевчук // Физиология и здоровье человека : научные труды II съезда физиологов СНГ, 29-31 октября 2008 г. – Москва – Кишинэу, 2008. – С. 121.

3. Мрых Н. М. Показники електрокардіографічних змін у щурів з експериментальним атеросклерозом / Н. М. Мрых // Сьогодні та майбутнє медицини : VI Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених, 9-10 квітня 2009 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2009. – С. 62-63.

4. Морфофункціональні дослідження ефективності генної терапії при експериментальному атеросклерозі / А. В. Білошицька, Р. П. Пискун, С. М. Горбатюк, Н. М. Мрых, В. В. Білошицький, І. І. Пискун, О. А. Ромашкіна, Л. О. Циба, Т. І. Шевчук // Фактори експериментальне еволюції організмів : V Міжнародна наукова конференція, 21-25 вересня 2009 р. : матеріали конф. – Алушта, 2009. – С. 298-303.

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

На сьогодні очевидно, що атеросклероз – це багатофакторне захворювання, провідна роль в розвитку якого належить порушенням ліпідного і вуглеводного обміну, дисфункції ендотелію, підвищенню тромбогенного потенціалу плазми [62, 232, 238]. Всі відомі теорії і гіпотези патогенезу атеросклерозу вкладаються в рамки двох концепцій. Одна з них стверджує, що основним фактором розвитку атеросклерозу є порушення обміну ліпопротеїнів і деяких білків, наприклад, фібриногену [36, 54]. Інша концепція об'єднує теорії, в яких першопричиною розвитку атеросклерозу є структурні зміни клітинних, сполучнотканинних і інших структур артеріальної стінки, які виникають під дією різних факторів ризику [39, 53].

Дані наукової літератури свідчать, що експериментальні дослідження по моделюванню стану експериментального атеросклерозу проводились протягом тривалого часу [15, 22, 25, 27, 158]. Існує багато робіт по вивченню ліпідного спектру сироватки крові при холестериновому навантаженні [167, 210, 243]. Відомо достатньо досліджень по вивченню морфологічних змін аорти, коронарних артерій та гемокапілярів на фоні холестеринового навантаження [60, 61], значно менше робіт по вивченню структурних компонентів серця [25, 41, 77, 100]. Відсутні роботи морфометричного характеру при генній корекції експериментального атеросклерозу. Враховуючи актуальність даної проблеми для медицини і науки в цілому, особливу увагу слід приділити вивченню морфологічних змін серця та кровоносного русла під дією гену апоЕ з метою подальшої розробки методів профілактики і лікування багатьох серцево-судинних захворювань. Це стало метою нашого дослідження, важливим компонентом якого є комплексність дослідження, та вивчення будови камер серця та його компонентів на всіх

рівнях структурної організації. Морфологічні дослідження включали макро- і мікрометричні, гістологічні, гістохімічні та електронномікроскопічні методи, які дозволяють оцінити структурні і функціональні зміни на рівні органу, тканини і клітини. Крім того в комплекс досліджень ми включили електрокардіографію та біохімічні методи, а саме, визначення ліпідного спектру сироватки крові.

Результати біохімічного дослідження показників ліпідного обміну в групі щурів, яким пригнічували функцію щитоподібної залози, показали, що концентрація  $\beta$ -ліпопротеїнів, ТГ,  $\alpha$ -ліпопротеїнів співпадає з аналогічним показником інтактної групи тварин.

Дані електрокардіографії показують наступні зміни порівняно з групою інтактних тварин: зростають амплітуда зубця R на 6,15 %, амплітуда зубця T – на 32,35 %. Тривалість інтервалу PQ стає довшим на 5,76 %, а R-R – на 4,22 %, QRS – на 12 %, а інтервал QT подовжується на 52,83 %. Амплітуда зубця S зменшується на 25 %.

У тварин другої групи майже всі показники макрометрії серця залишаються без змін по відношенню до тварин інтактної групи. Так, абсолютна маса серця менша на 0,13 % за абсолютну масу серця тварин інтактної групи, абсолютна маса ЛШ та ПШ теж має показники, які не суттєво відрізняються, питома маса ЛШ збільшується на 1,58 %, питома маса ПШ збільшується на 7,03 %, шлуночковий індекс збільшується на 1,49 %, індекс Фултона, площа стінки ЛШ та ПШ теж суттєво не змінюється від даного показника в групі інтактних тварин.

При дослідженні судин цієї групи щурів виявилось, що площа перерізу артерій середнього калібру суттєво не відрізняється від інтактних тварин, товщина стінки збільшується на 12,35 %, індекс Вогенворта збільшується на 16,54 %, а індекс Керногана зменшується на 4,8 %. Паренхіматозно-стромальне співвідношення теж майже не змінюється, а частка пошкоджених клітин збільшується на 21,4 %.

Біохімічним контролем розвитку атеросклерозу слугували такі показники ліпідного спектру сироватки крові, як: загальний холестерин (ЗХ),  $\beta$ -ліпопротеїнів,  $\alpha$ -ліпопротеїнів, фосфоліпіди (ФЛ), тригліцериди (ТГ). Отримані результати показали, що відмічається зростання рівня ЗХ в 3 рази,  $\beta$ -ліпопротеїнів – в 12,45 рази, загальні ліпіди – в 1,7 рази, а концентрація  $\alpha$ -ліпопротеїнів знижується на 26,0 % порівняно з інтактними тваринами [63, 210].

Як відомо, дисліпопротеїдемія вважається одним із основних факторів розвитку атеросклерозу [44, 52, 59, 83, 187]. Ці фактори сприяють проникненню і накопиченню в артеріях ліпопротеїнів, які виявляються в усіх структурних компонентах судинної стінки. Відмічається стоншення або зникнення глікокаліксу з оголенням ендотелію, подальшим його пошкодженням і пригніченням синтезу простагліцину і ендотеліального фактору релаксації. Це сприяє підвищенню проникливості стінки і агрегації тромбоцитів. Інтима гіпертрофована, в ній спостерігається міграція і проліферація гладком'язових клітин і моноцитів-макрофагів. Це, а також деструкція та розриви внутрішньої еластичної мембрани, сприяють проникненню і накопиченню ліпопротеїнів в стінці, а розростання сполучної тканини і порушення функції лімфатичних і паравазальних судин адвентиції спричиняє сповільнення евакуації ліпідів із стінки судин [69, 183]. В подальшому формується бляшка, яка є морфологічною основою атеросклерозу. В утворенні атеросклеротичної бляшки приймають участь як загальні, так і місцеві фактори. До загальних факторів в першу чергу відносяться порушення ліпідного обміну, а також вуглеводного і білкового; інсуліно-резистентність, гомоцистеїнурія та ін. До місцевих факторів належать зміни в судинній стінці. Міграція, проліферація гладком'язових клітин і накопичення їх в інтимі призводить до утворення вип'ячувань ендотелію в просвіті судини. Поряд із зміною реологічних властивостей крові (у просвіті виявляються преципітати фібрину, агрегація і аглютинація еритроцитів і тромбоцитів)

виникає набряк ендотеліоцитів, спазм артеріол, зіяння вен. Проліферація гладком'язового компоненту обумовлює потовщення стінки і обмеження прохідності судин. Люмінальна поверхня ендотелію утворює випинання у просвіт судин [31, 32]. Важливу роль грає пошкодження ендотелію в результаті дії відомих факторів ризику: гіперхолестеринемії, гіпертензії, гіперглікемії, паління, інфекції та ін. Атеросклеротичні пошкодження можуть бути у вигляді ліпідних смужок, ліпідних і фіброзних бляшок. Ліпідні смужки утворені відкладанням ліпідів в клітинах інтими і в міжклітинних просторах, а також невеликою кількістю гладком'язових клітин, макрофагів, тучних клітин. Атеросклеротична бляшка містить ядро, оточене фіброзною капсулою. Ядро фіброзної бляшки складається з вільного холестерину і його ефірів, а гладком'язові клітини, макрофаги з великим вмістом ліпідів (пінисті клітини), тучні клітини і колагенові волокна формують капсулу. Значно небезпечніша ліпідна бляшка, яка характеризується клітинним некрозом, руйнуванням капсули, утворенням тромбу та крововиливів [44, 69, 180].

У наших експериментах при дослідженні кровоносних судин серця щурів третьої групи (з експериментальним атеросклерозом без корекції) ми виявили порушення структури внутрішньої оболонки артерій у вигляді її потовщення, інфільтрації ліпідами, проліферацією клітинних елементів, фрагментацією внутрішньої еластичної мембрани. В медії відмічається інтенсивне розмноження гладком'язових клітин і накопичення в їх цитоплазмі ліпідів. В адвентиції судин і периваскулярних просторах теж виявляються значні скупчення ліпідів та розростання колагенових волокон. Морфометрично виявлено збільшення площі поперечного перерізу на 27,5 %, площі стінки – в 2,25 раза, зовнішнього діаметру – на 34,4 %, товщини стінки судин – в 2,5 раза та індексу Вогенворта – майже в 3 рази, а також зменшення площі просвіту на 16,5 % та внутрішнього діаметру артерій – на 3,95 %, індексу Керногана – на 34,29 % порівняно з групою інтактних тварин. Судинні розлади проявляються у вигляді повнокров'я капілярів і судин,

периваскулярних крововиливів, плазматичного просякнення стінок судин, набряку міжм'язової та периваскулярної тканини. Отримані результати співпадають з даними інших авторів, які вивчали структурні зміни серця і мікроциркуляторного русла на моделях хронічної ішемічної хвороби серця на тлі гіперхолестеринемії [16, 195, 212]. Дослідники стверджують, що порушення мікроциркуляції, яке виникає при атеросклеротичному пошкодженні великих судин, відіграє важливу роль в прогресуванні серцевої недостатності [94]. Морфологічні зміни коронарних судин, гемокапілярів та інших ланок мікроциркуляторного русла, описані вище, призводять до порушення кровопостачання міокарду, прогресування перебудови строми, дистрофії, атрофії, некробіозу та склерозу [75, 172, 184].

Вагомим прижиттєвим доказом структурно-метаболических змін в серці є дані електрокардіографії. В результаті проведення ЕКГ в третій групі щурів нами виявлені значні порушення електрокардіографічної активності серця. Частота серцевих скорочень зростає на 5,01 %, вольтаж зубців R і T зростає відповідно на 1,53 % і 2,94 %, та зменшується на 22,9 % у зубця S, скорочується тривалість інтервалу PQ на 15,38 %, інтервалу QRS – на 16,0 %, R-R – на 5,6 %, а тривалість інтервалу QT зростає на 32,0 %. Описані дані, як стверджують автори [4, 22] свідчать про порушення коронарного кровообігу, наростання явищ ішемії та гіпоксії тканин і, як наслідок, порушення скоротливої діяльності серця.

Отримані нами результати планіметрично-вагової кардіометрії третьої групи щурів показали, що абсолютна маса ЛШ зростає на 7,12 %, а абсолютна маса ПШ – на 4,73 % порівняно з групою інтактних тварин. Відповідно питома маса ЛШ у тварин з експериментальним атеросклерозом без корекції зростає на 2,38 %, а питома маса ПШ зменшується на 3,6 %. Індекс Фултона збільшується на 2,49 % порівняно з інтактною групою, площа лівої поверхні МШП збільшується на 2,24 % [105, 127]. Зміна показників кардіометрії є результатом складного динамічного процесу

ремоделювання всіх відділів серця і гістологічних структур. При цьому ремоделювання шлуночків пов'язано з наявністю в міокарді вогнищ склерозу та непошкоджених ділянок [49]. Автори вважають, що ремоделювання шлуночків може здійснюватись по кількох варіантах: дилатаційному, гіпертрофічному, аневризматичному і ендокардіальному [77]. Аналізуючи показники проведеного нами дослідження, можна стверджувати про наявність ознак гіпертрофії, особливо лівого шлуночка, та ділятації камер серця щурів з експериментальним атеросклерозом.

Описані структурні зміни серця призводять до функціональних порушень у вигляді серцевої недостатності [7, 25], підтвердженням чому є дані світлової мікроскопії серця. Вони показали, що в міокарді щурів з експериментальним атеросклерозом зустрічаються вогнища некробіозу, фіброзу, зростає частка пошкоджених клітин. В деяких кардіоміоцитах помітні явища каріолізу. Спостерігається розшарування м'язових волокон за рахунок накопичення серозної рідини. Крім того, в більшості кардіоміоцитів відмічається накопичення ліпідів у вигляді дрібних крапель або наплення в цитоплазмі. В міокарді всіх відділів серця серед незмінених волокон виявляються вогнища, утворені світлими клітинами, які слабо сприймають барвник, і темними – еозинофільними, які посилено зафарбовуються еозином. В світлих клітинах спостерігається вакуолізація цитоплазми, слабо виражена поперечна посмугованість, явища каріолізу [131].

Результати наших мікроморфометричних досліджень показують наступні зміни в серці при експериментальному атеросклерозі. Так, збільшуються площа профілю та діаметр кардіоміоцитів і їх ядер, зменшується ядерно-цитоплазматичне співвідношення. Морфофункціональна гетерогенність м'язових клітин серця являється одним із факторів, які сприяють зменшенню резистентності міокарда до аритмогенного впливу коронарної недостатності [22]. Як стверджують автори [134, 163, 168], мозаїчний характер патологічних процесів в міокарді обумовлюється

наявністю гетерогенності серцевих міоцитів і в нормі. При дії пошкоджуючого фактора (в даному випадку -атеросклерозу) в паренхімі серця одночасно виявляються два типи уражень: один пов'язаний з контрактурою міофібрил і при прогресуванні процесу переходить в коагуляційний некроз, а інший - з лізисом міофібрил з наступним переходом в колікваційний некроз [114].

В серцево-судинній патології оцінці паренхіматозно-стромальних співвідношень в серцевому м'язі приділяється велика увага в зв'язку з обмеженою проліферативною активністю кардіоміоцитів в постнатальному онтогенезі і розвитком замісного кардіосклерозу при загибелі значного числа кардіоміоцитів [38]. Автори відмічають, що важливу роль в розвитку регенераторних процесів в міокарді при ішемічних і метаболічних пошкодженнях відіграють скоординовані реакції з боку паренхіматозних клітин і елементів строми, які забезпечують збереження архітекτονіки органу [26, 161]. Тобто існують механізми, які діють на тканинному рівні і забезпечують автоматичну регуляцію співвідношень паренхіма-строма, забезпечують динамічну рівновагу між десмопластичними і десмолітичними процесами в стромі. Дана концепція пояснює порушення співвідношення паренхіма-строма при різних патологічних процесах в різних органах. В органах, регенерація в яких відбувається шляхом проліферації паренхіматозних елементів, відмічається пригнічення десмопластичних (склеротичних) процесів. В інших органах, яким властивий внутрішньоклітинний тип регенерації за рахунок гіперпластичних реакцій, десмопластичні процеси переважають. До таких органів належить серце. В наших дослідженнях паренхіматозно-стромальне співвідношення у тварин з експериментальною моделлю зростає майже в 2 рази порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про розростання сполучної тканини [30, 173]. Деякі автори стверджують, що фіброзування міокарду, яке супроводжує процеси ремоделювання серця при багатьох серцево-судинних захворюваннях,



являється одним із патогномічних ознак застійної серцевої недостатності [203, 205]. Формування вогнищ кардіосклерозу призводить до грубої деформації серця, зниженню його функціональних можливостей і гемодинамічних розладів [35, 135]. Зміни в стромі характеризуються гострими гемодинамічними розладами, які змінюються проліферативними реакціями клітин сполучної тканини. Поступово на місці вогнищ пошкодження міокарда і загибелі кардіоміоцитів формується молода грануляційна тканина, яка заміщається зрілою сполучною тканиною з утворенням дрібних рубців [85].

Зміни кількісних співвідношень паренхіматозних і стромальних елементів неможна розглядати окремо від деяких показників макроморфометрії, особливо чистої маси серця. Так, в наших дослідженнях виявлено деяке збільшення чистої маси серця у тварин з експериментальним атеросклерозом  $728,88 \pm 24,80$  мг проти  $702,5 \pm 99,36$  мг у інтактних тварин. Враховуючи дані обставини та зміни, виявлені при світловій мікроскопії, можна вважати, що у тварин з кардіосклерозом в умовах експериментального атеросклерозу відбувається збільшення як кількості строми з вираженим розростанням сполучної тканини, так і м'язового компоненту. Це підтверджується даними мікрометрії.

На електронномікроскопічному рівні основні етапи ремоделювання міокарду при пошкодженні кардіоміоцитів пов'язані з контрактурним пошкодженням і розпадом міофібрил з наступним розвитком коагуляційного некрозу [144]. В наших дослідженнях при експериментальному атеросклерозі без корекції на ультраструктурному рівні виявляються порушення структури компонентів мікроциркуляторного русла у вигляді потовщення базальної мембрани капілярів, розширення перикапілярного простору, спазму або парезу капілярів з явищами стазу клітинних компонентів крові. Клітинна гетерогенність кардіоміоцитів на ультраструктурному рівні проявляється тим, що в світлих клітинах виявляється просвітлення цитоплазматичного

матриксу, збільшення навколоядерного простору, потоншення і зменшення кількості міофібрил. В темних клітинах цитоплазма зменшується в об'ємі. Внутрішньоклітинні органи розташовуються щільно, ядра зморщені, деформовані. В багатьох клітинах збільшується кількість лізосом і аутофагосом, які містять зруйновані мітохондрії і структури ендоплазматичної сітки та осмієфільні тільця. В цитоплазмі деяких кардіоміоцитів помітні ліпідні краплі. Зустрічаються клітини з тотальною або частковою контрактурою міофібрил, а також з вогнищами їх лізису, на місці яких знаходяться лізосоми. Мітохондріальний матрикс просвітлений, спостерігається порушення щільності розташування крист, їх деструкція. Канальні Т-системи помітно розширені, апарат Гольджі виглядає гіперплазованим. Ядерна оболонка втрачає тонус і утворює виражені глибокі інвагінації, гетерохроматин локалізується по периферії поблизу внутрішньої оболонки ядра [108, 132, 143]. Подібні зміни спостерігали інші автори при моделюванні хронічної ішемічної хвороби серця та експериментального атеросклерозу [21, 25, 165].

Таким чином, ми виявили ланцюг патогенетичних реакцій в динаміці атеросклерозу, який включає наступні ланки: порушення ліпопротеїдного обміну сироватки крові → атеросклероз коронарних артерій → ішемія, гіпоксія → дистрофія → некробіоз → склероз → атрофія. Щоб прослідкувати весь каскад патогенетичних процесів, ми використали ряд функціональних, морфологічних і морфометричних методів. Проведене нами дослідження показало, що атеросклеротичні зміни коронарних судин і розлади мікроциркуляції, які виникають в умовах експериментального атеросклерозу, провокують розвиток ішемії тканини серця, що в свою чергу призводять до вогнищевих судинно-метаболических пошкоджень дистрофічно-некробіотичного характеру і прогресуванню кардіосклерозу. Але на сьогоднішній день доведена зворотність склеротичних змін міокарду [112]. В даному випадку колагенолітичний ефект автори пов'язують не з кардіоміоцитами – клітинами

паренхіми, а з компонентами строми. Це створює передумови для розробки методів корекції недостатності міокарда. Враховуючи, що в патогенезі кардіосклерозу провідну роль відіграють ішемічні та гіпоксичні явища, які виникають в результаті порушення кровообігу, одним із способів корекції патологічних змін в міокарді може бути покращення кровопостачання та киснезабезпечення тканини серця. В даному випадку доцільне застосування генної корекції з використанням гену апоЕ, який має антиатеросклеротичні властивості.

Результати біохімічного дослідження сироватки крові тварин з експериментальним атеросклерозом, що отримували ген з профілактичною метою (четверта група), показали позитивний вплив, що проявляється зниження концентрації ЗХ і  $\beta$ -ліпопротеїнів (відповідно в 1,4 і в 1,6 раза) порівняно з групою тварин з експериментальним атеросклерозом. На рівень ТГ ген практично не впливав. ІА в 2 рази менший, а концентрація  $\alpha$ -ліпопротеїнів в 1,3 рази більша, ніж в групі з експериментальним атеросклерозом без корекції [63, 64, 122, 129]. Зниження рівня ЗХ і  $\beta$ -ліпопротеїнів статистичне достовірне порівняно з нелікованою групою тварин.

Дані електрокардіографічного дослідження свідчать про нормалізацію ритму і частоти серцевих скорочень під дією гену. Амплітуда зубця R у тварин профілактичної групи зростає на 16,6 %, глибина зубця S зростає на 16,75 %. Величина зубця T зменшується на 43,0 %. Відстань між зубцями R-R збільшується на 4,47 %, а інтервал QT зменшується на 5,7 % від даного показника у тварин з експериментальним атеросклерозом [107, 109]. Подібні позитивні впливи антиангінальних препаратів на електричну стабільність міокарду при змодельованій патології спостерігали інші автори [148, 214].

Позитивна ефективність гену з профілактичною метою відмічається при оцінці результатів планіметрично-масової кардіометрії. Так, спостерігається зниження абсолютної маси серця на 3,68 %, зменшились

абсолютні маси ЛШ та ПШ відповідно на 5,01 % і на 5,05 % порівняно з такими же показниками третьої групи щурів. Питома маса ЛШ зменшилась на 2,71 %, а питома маса ПШ збільшилась на 3,47 % порівняно з групою тварин з експериментальним атеросклерозом без корекції. Також зменшились площі стінок ЛШ та ПШ, збільшився планіметричний індекс на 1,38 % та збільшились площі поверхонь МШП: лівої – на 5,6 %, правої – на 5,94 %.

Як показали наші дослідження, під дією гену апоЕ з метою профілактики значно зменшуються явища атеросклеротичного процесу в судинах серця. Судини з ліпідною інфільтрацією інтими та незначними ліпідними нашаруваннями наявні лише в папілярних м'язах. Знижуються показники морфометрії судин: зменшується площа поперечного перерізу на 15,7 %, товщина стінки і індекс Вогенворта – майже в 2 рази, зовнішній діаметр судин – на 15,76 %, та збільшується індекс Керногана – на 30,19 %, внутрішній діаметр – на 10,09 %, і відповідно розширюється просвіт артерій на 9,71 %, порівняно з нелікованою групою. Отримані нами результати морфометрії судин свідчать про збільшення пропускнуої здатності судин, відновлення кровопостачання паренхіми, покращення доставки кисню і поживних речовин до тканин і відповідно, як стверджують [28, 118, 144, 246, 249], відновлення нормальної функції скоротливого міокарду. Так, кардіоміоцити мають нормальну структуру і розміри, вони щільно прилягають один до одного. Зменшується суданофілія цитоплазми міоцитів. Показники площі і діаметру міокардіальних клітин і їх ядер наступні: площа кардіоміоцитів зменшується на 6,56 % порівняно з тваринами експериментальним атеросклерозом без корекції; площа ядра – на 9,19 %, ядерно-цитоплазматичне співвідношення - на 2,53 % менше від тварин третьої групи. Зменшуються явища дистрофії та некробіозу, про що свідчить зниження відсотку пошкоджених кардіоміоцитів на 45,64 % порівняно з аналогічним показником групи з експериментальним атеросклерозом. Сповільнюється

розвиток склерозу, паренхіматозно-стромальне співвідношення зменшується на 35,81 % порівняно з групою з експериментальним атеросклерозом без корекції.

Істотне покращення структури міокарду виявляється і на електронно-мікроскопічному рівні. Зменшується перикапілярний простір, покращуються функції гістогематичного бар'єру, про що свідчить зростання кількості піноцитозних міхурців в цитоплазмі ендотеліоцитів. В просвіті гемокапілярів відсутні агрегація і адгезія клітинних компонентів крові, що свідчить про нормалізацію реологічних властивостей крові. Покращується також ультраструктура кардіоміоцитів. В них відсутні контрактири або деструкція міофібрил. Зменшується кількість вгинань ядерної оболонки, вони невеликих розмірів. Покращується будова каналців Т-системи, осміофільні тільця не виявляються. Відмічається позитивний вплив даного гена на енергозабезпеченість клітин, що проявляється відновленням структури мітохондрій, збереженням малюнку крист та щільності їх розташування.

У групі тварин, що отримувала ген на 15 день досліджу з метою лікування, показники ліпідного спектру крові змінюються так: рівень ЗХ знижується на 70,0 %,  $\beta$ -ліпопротеїнів – на 73,23 %, ІА – на 20,9 %, концентрація ТГ на 14,34 % порівняно з групою з експериментальним атеросклерозом без корекції. Вміст  $\alpha$ -ліпопротеїнів на 63,62 % менший, ніж в нелікованій групі.

При аналізі електрокардіограм виявлено зменшення частоти серцевих скорочень на 12,56 % порівняно з даними тварин третьої групи. Амплітуда зубця R збільшується на 5,0 %, зубець T не змінився, а глибина зубця S зростає на 14,6 % порівняно з тваринами з експериментальним атеросклерозом. Тривалість зубців PQ, QRS, QT зростає відповідно на 2,27 %, 4,76 %, 8,57 %.

На макрометричному рівні спостерігається позитивна динаміка деяких показників кардіометрії. Зменшились порівняно з третьою групою

абсолютна маса серця на 6,72 %, абсолютна маса ЛШ - на 2,71 %, ПШ на - 9,38 %, площа правої поверхні МШП на 6,9 % та площа лівої поверхні МШП на 6,08 %, збільшуються питома маса ПШ на 1,05 %, індекс питомої маси – на 2,08 %. Лікування призводить до нормалізації таких показників як: планіметричний індекс, індекс Фултона.

Атеросклеротично змінені судини в серцях тварин, що отримували ген з лікувальною метою, зустрічаються дещо частіше, ніж в групі, що отримували ген з профілактичною метою. Спостерігаються судини середнього і крупного калібру з потовщенням інтими, міграцією гладком'язових клітин з медії в інтиму та їх проліферацією, ліпідною інфільтрацією інтими і медії та ліпідними плямами. Площа поперечного перерізу судин зменшується на 7,56 % від даного показника в групі з експериментальним атеросклерозом без корекції, зовнішній діаметр судин зменшується на 7,23 %, а внутрішній діаметр судин збільшується на 21,7 %, товщина стінки менша на 37,24 % порівняно з третьою групою тварин. При цьому площа просвіту збільшується на 3,98 %, площа стінки зменшується на 16,92 %, а індекс Вогенворта – на 20,11 %, індекс Керногана зростає на 12,25 % порівняно з групою тварин з експериментальним атеросклерозом без корекції. В меншій мірі, ніж при дії гену з профілактичною метою, відновлюється структура міокарду. Зустрічаються вогнища дистрофії, деструкції, некробіозу, хоча частка пошкоджених кардіоміоцитів зменшується на 47,9 %, а паренхіматозно-стромальне співвідношення зменшується на 15,37 % порівняно з групою тварин з експериментальним атеросклерозом без корекції.

На ультрамікроскопічному рівні відмічається покращення реологічних властивостей судин, зменшення кількості клітин з деструкцією міофібрил та кристалізом в мітохондріях, тобто структура вказаних органел частково відновлюється.

Таким чином, досліджуючи структурно-функціональні зміни серця при експериментальному атеросклерозі та за умов його корекції геном апоЕ ми виявили позитивний вплив гену на серце і його компоненти на різних структурних рівнях організації. При вивченні електрокардіограм відмічається покращення атріовентрикулярної провідності, нормалізація частоти серцевих скорочень. В різній мірі ген апоЕ сприяє покращенню кровопостачання міокарду, киснезабезпеченню тканин, нормалізації структури та процесам регенерації. Як показали наші дослідження, по ефективності краща дія гену в профілактичній групі.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі комплексно на органному, тканинному, клітинному і ультраструктурному рівнях дано теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у встановленні особливостей структурно-функціональних змін компонентів серця, його кровоносних судин і кардіоміоцитів при експериментальному атеросклерозі та його генній корекції, що дозволило за даними морфологічних, морфометричних і функціональних методів дослідження експериментально обґрунтувати доцільність використання для корекції патологічного стану гена апоЕ.

1. Експериментальний атеросклероз призводить до структурної перебудови частин серця щурів, що проявляється зростанням абсолютної маси серця, абсолютної маси лівого шлуночка, абсолютної маси правого шлуночка. Відповідно зростає питома маса лівого шлуночка, зменшується питома маса правого шлуночка, порівняно з аналогічними показниками інтактної групи.

2. У коронарних кровоносних судинах серця щурів з експериментальним атеросклерозом виникають зміни у вигляді вогнищевої інфільтрації ліпідами оболонок судин. Морфометрично виявлено збільшення площі поперечного перерізу на 27,5 %, площі стінки – в 2,25 раза, зовнішнього діаметру – на 34,4 %, товщини стінки судин – в 2,5 раза та індексу Вогенворта – майже в 3 рази, а також зменшення площі просвіту на 16,5 %, індексу Керногана – на 34,29 % порівняно з групою інтактних тварин. В міокарді при експериментальному атеросклерозі виникають явища дистрофії, деструкції кардіоміоцитів, некробіоз, розростання сполучної тканини. Частка пошкоджених кардіоміоцитів зростає в 8,87 раза, паренхіматозно-стромальне співвідношення збільшується майже в 1,8 раза порівняно з даними інтактної групи.



3. Порушення структури коронарних артерій і кровозабезпечення міокарду, як наслідок холестеринового навантаження, викликає зміни ультраструктури стінки гемокапілярів, розширення перикапілярного простору, деформацію, деструкцію та лізис міофібрил і мітохондрій кардіоміоцитів. Використання гену апоЕ з метою корекції експериментального атеросклерозу призводить до появи ознак відновлення ультраструктури міокарда.

4. Холестеринове навантаження призводить до порушення ліпідного спектру сироватки крові щурів, що проявляється зростанням рівнів загального холестерину майже в 3 рази, холестерол  $\beta$ -ліпопротеїнів в 12,5 рази та індексу атерогенності в 7,3 рази, загальних ліпідів – в 1,7 раз та зниження концентрації холестерол  $\alpha$ -ліпопротеїнів в 1,4 рази порівняно з аналогічними показниками інтактних тварин. Зміни електрокардіограм при експериментальному атеросклерозі проявляються зростанням частоти серцевих скорочень на 5,01 %, та зменшенням глибини зубця S на 22,9 %, скороченням тривалості інтервалу PQ на 15,38 %, інтервалу QRS – на 16,0 %, R-R – на 5,6 %, та зростанням тривалості інтервалу QT на 32,0 %.

5. При профілактичному введенні гену апоЕ для корекції експериментального атеросклерозу відбувається зниження концентрації загального холестерину в 1,4 рази, загальних ліпідів в 1,1 рази, холестерол  $\beta$ -ліпопротеїнів в 1,6 рази, індексу атерогенності в 2 рази і збільшення рівня холестерол  $\alpha$ -ліпопротеїнів в 1,3 рази, порівняно з даними показниками у тварин з експериментальним атеросклерозом без корекції. В групі щурів, яким ген апоЕ вводили з лікувальною метою відбувається зниження концентрації загального холестерину в 3,3 рази, загальних ліпідів в 5,1 рази, холестерол  $\beta$ -ліпопротеїнів в 3,7 рази, індексу атерогенності в 1,3 рази, рівня тригліцеридів у 1,2 рази, порівняно з даними показниками у тварин з експериментальним атеросклерозом без лікування

6. Ген апоЕ в умовах експериментального атеросклерозу, проявляє різну ефективність на макро- та мікроструктурному рівні в залежності від режиму введення. Так, в групі профілактики відмічається зниження абсолютної маси лівого шлуночка на 5,03 %, а в групі лікування зменшення даного показника на 2,71 %, порівняно з групою щурів з експериментальним атеросклерозом без корекції. Площа просвіту артерій збільшується під дією гена апоЕ на 9,71 % та 3,98 % відповідно в групі профілактики та лікування; товщина стінки судин зменшується на 42,64 % і на 37,24 %; частка пошкоджених кардіоміоцитів зменшується на 45,64 % та 47,9 %; паренхіматозно-стромальне співвідношення знижується на 35,81% в групі тварин, яким вводили ген в перший день досліду та на 15,37 % в групі тварин, яким вводили ген на 15 день досліду порівняно з групою тварин з експериментальним атеросклерозом без корекції.

7. Отримані результати вказують на перспективність подальшого експериментального та клінічного вивчення гену апоЕ при ішемічних та дистрофічних процесах в серці на тлі експериментального атеросклерозу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина. – 2002. – 240 с.
2. Аляви А. Л. Обратимые дисфункции жизнеспособного миокарда у больных с ишемической болезнью сердца / А. Л. Аляви, М. М. Зуфаров, Д. К. Туляганова // Клиническая медицина. – 2002. – Т. 80, № 8. – С. 18–22.
3. Амосова К. М. Клінічний перебіг та стан міокарда з хронічним легенеvim серцем унаслідок хронічної обструктивної патології легень залежно від наявності легеневої гіпертензії / К. М. Амосова, Л. Ф. Конопльова, І. Д. Мазур // Серце і судини. – 2009. – № 2. – С. 48–52.
4. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–87.
5. Апоптоз кардиомиоцитов как патогенетический фактор дилатационной кардиомиопатии / Л. И. Арчакова, О. А. Манеева, А. А. Емельянова [и др.] // Функциональные система организма в норме и при патологии : сб. науч. тр. / под. ред. В. С. Улащика, А. Г. Чумака. – Минск : РИВШ, 2008. – С. 240–246.
6. Ассоциация аллеля  $E_2$  гена аполипопротеина E и инфаркта миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца / Л. О. Минушкина, Д. А. Затейщиков, А. С. Чумакова [и др.] // Сб. тезисов Российского национального конгресса кардиологов, 8-11 октября 2002 г. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 267.
7. Бабушкина А. В. Инфаркт миокарда: от фундаментальных исследований – к практическим достижениям / А. В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 5 (73). – С. 10–13.

8. Белошицкий В. В. Влияние липосомальной трансфекции гена аполипопротеина Е3 на динамику неврологического дефицита при черепно-мозговой травме в эксперименте / В. В. Белошицкий, Н. Я. Гридина, Л. А. Цыба [та ін.] // Український нейрохірургічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 59–60.
9. Березовский В. А. Метод ускоренной статистической обработки по константной формуле / В. А. Березовский // Сборник научных трудов. – Фрунзе, 1971. – Т. 78. – С. 10–13.
10. Биць Ю. В. Роль апоптозу в патогенезі атеросклерозу / Ю. В. Биць, В. Г. Досенко, В. В. Медведєв // І Фізіологічний журнал. – 2000. – № 5. – С. 83–93.
11. Білошицький В. В. Вплив ліпосомальної трансфекції в клітині головного мозку гену апоЕ3 на дослідницьку поведінку та емоційний стан щурів після експериментальної черепно-мозкової травми / В. В. Білошицький, О. М. Величко, Н. Я. Гридіна [та ін.] // Український нейрохірургічний журнал. – 2010. – № 2. – С. 55–62.
12. Бондаренко О. І. Електричні реакції інтактного ендотелію аорти щурів при експериментальному діабеті / О. І. Бондаренко, О. Д. Присяжна, В. Ф. Сагач // Фізіологія тварин. – 2004. – Т. 50, № 6. – С. 3–8.
13. Ватутин Н. Т. Инфекция и атеросклероз (обзор литературы и собственных исследований) / Н. Т. Ватутин, В. Н. Ельский, В. А. Чупина // Журнал АМН України. – 2002. – Т. 8, № 1. – С. 107–120.
14. Ватутин Н. Т. Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений / Н. Т. Ватутин, В. А. Чупина // Кардиология. – 2000. – № 2. – С. 67–71.
15. Вербицький В. В. Порушення гемолімфатичної рівноваги в системі мікроциркуляції міокарда при моделюванні хронічної ішемічної хвороби серця / В. В. Вербицький // Вісник морфології. – 2005. – № 1. – С. 81–84.

16. Вербицький В. В. Функціональна морфологія міокарда при спонтанному зворотньому розвитку змін, зумовлених експериментальною хронічною коронарною недостатністю / В. В. Вербицький // Вісник морфології. – 2003. – № 2. – С. 219–222.

17. Вивчення атерозахисних властивостей гену апоЕ на судинне русло в експерименті / Р. П. Піскун, А. В. Білошицька, Н.М. Гринчак, І. І. Піскун, А. А. Савицька, В. М. Истошин // І Українсько-Йорданський міжнародний конгрес та дні культури у Вінниці, 12-17 вересня 2011 р. : матеріали конг. – Вінниця, 2011. – С. 23–24.

18. Волков О. В. Основы гистологии с гистологической техникой / О. В. Волков, Ю. К. Елецкий. – М. : Медицина, 1982. – 304 с.

19. Воробьев А. А. Роль вирусно-герпетической инфекции в развитии атеросклероза: клинические, вирусологические, иммунологические доказательства / А. А. Воробьев, Ю. В. Абакумова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2003. – № 4. – С. 3–10.

20. Вплив введення трансгена аполіпопротеїну А-1 людини на рівень холестерину та морфологію тканин у кролів, які утримувалися на холестериновій дієті / Ю. М. Гільчук, О. К. Топорова, С. М. Новікова [та ін.] // Біополімери і клітина. – 2008. – Т. 24, № 1. – С. 78–81.

21. Гаврилюк О. А. Ультраструктурні зміни скоротливих кардіоміоцитів правого передсердя в умовах застосування симазину / О. А. Гаврилюк, В. В. Біктіміров // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 326–328.

22. Гавриш О. С. Структурно-метаболичні аспекти електричної нестабільності міокарда при моделюванні хронічної коронарної недостатності / О. С. Гавриш, Л. С. Мхітарян, Н. М. Орлова // Вісник морфології. – 2003. – № 1. – С. 50–55.

23. Гавриш А. С. Синдром недостаточности системы микроциркуляции миокарда при хронической ишемической болезни сердца /

А. С. Гавриш // Український кардіологічний журнал. – 2001.– № 2.– С. 116–121.

24. Гавриш О. С. Морфологічні особливості лімфатичного русла серця при велико-осередковому кардіосклерозі і роль в його прогресуванні регіонального порушення лімфообігу / О. С. Гавриш, В. В. Вербицький, С. О. Кравець // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 16–19.

25. Гавриш О. С. Порушення інтермедіарного обміну та морфогенез дифузного кардіосклерозу при хронічній ішемічній хворобі серця / О. С. Гавриш, В. В. Вербицький // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т. 10, № 2. – С. 47–50.

26. Ганджа І. М. Вірусна інфекція, атеросклероз та ішемічна хвороба серця / І. М. Ганджа // Лікарська справа. – 2001. – № 1. – С. 65–67.

27. Гаргін В. В. Стан адренергічної іннервації серця при моделюванні атеросклерозу / В. В. Гаргін // Вісник морфології. – 2003. – № 2. – С. 178–179.

28. Гаргін В. В. Стан мікроциркуляторного русла та нервової системи серця при моделюванні ІХС / В. В. Гаргін // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 22–24.

29. Генетические предикторы неблагоприятного течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца высокого риска по данным 2-летнего наблюдения / Д. А. Затейщиков, О. С. Чумакова, А. А. Затейщикова [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 12. – С. 16–22.

30. Генна терапія в корекції морфогенезу експериментального атеросклерозу / Р. П. Піскун, А. В. Білошицька, Н. М. Мрих, І. І. Піскун, О. А. Ромашкіна, А. А. Савицька // Український Науково-медичний молодіжний журнал. – № 4. – 2011. – С. 77.

31. Герасимюк І. Є. Структурно-просторова перебудова коронарних артерій після двобічної обширної резекції легень // І. Є. Герасимюк,

С. А. Заячківський // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь : Издательский центр КГМУ, 2002. – Т. 138, ч. 3. – С. 28–31.

32. Гистологическая характеристика адренергических волокон миокарда и надпочечников в эксперименте при сужении аорты и легочной артерии / О. Д. Мишнева, М. С. Тверская, В. В. Карпова [и др.] // Архив патологии. – 2005. – № 3. – С. 21–24.

33. Гіпертрофія лівого шлуночка у хворих із порушеннями вуглеводного обміну на тлі метаболічного синдрому / О. І. Мітченко, Г. Б. Каспрук, В. Ю. Романов [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 82–89.

34. Гістологічна термінологія. Міжнародні терміни з цитології та гістології людини = Terminologia Histologica. International terms for human Cytology and Histology : навч. посібник для студ. і викладачів вищ. мед. навч. закладів III-IV рівнів акредитації, лікарів-інтернів, курсантів, магістрів : пер. з англ. / Федеративний міжнародний комітет з анатомічної термінології ; за ред. Ю. Б. Чайковського, О. Д. Луцика. – К. : Медицина, 2010. – 283 с. – Пер. з вид. : Federative International Committee on Anatomical Terminology (FICAT).

35. Глазко В. И. Введение в генетику биоинформатика, ДНК-технология, генная терапия, ДНК-экология, протеомика, метаболика / В. И. Глазко, Г. В. Глазко; под ред проф. Т. Т. Глазко. – К.: КВІЦ, 2003. – 640 с.

36. Глушко Л. В. Продукція протизапальних цитокінів моноцитами периферійної крові хворих на атеросклероз за умови наявності цитомегаловірусної інфекції / Л. В. Глушко // Галицький лікарський вісник. – 2001. – Т. 8, №1.– С. 30–31.

37. Глушко Л. В. Система цитокінів та атерогенез / Л. В. Глушко // Галицький лікарський вісник. – 2000. – № 3. – С. 161–162.

38. Гнатюк М. С. Адаптаційні зміни просторових характеристик камер серця експериментальних тварин при фізичних навантаженнях /

М. С. Гнатюк, И. О Байкова // Наукові записки Тернопільського педуніверситету ім. Володимира Гнатюка. Серія: Біологія. – 2000. – № 4. – С. 40–43.

39. Гнатюк М. С. Кількісна морфологія пораженого серця / М. С. Гнатюк, В. В. Франчук. – Тернопіль, 1996. – 24 с.

40. Гнатюк М. С. Особливості ремоделювання артерій міокарда при токсичному ураженні / М. С. Гнатюк, А. М. Пришляк // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 3. – С. 134–136.

41. Гнатюк М. С. Ремоделювання артерій передсердь при токсичному поразенні міокарда / М. С. Гнатюк, А. М. Пришляк // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. – № 2. – С. 77–80.

42. Гнатюк М. С. Структурні та функціональні зміни міокарда при токсичному ураженні / М. С. Гнатюк, А. М. Пришляк // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2004. – № 1 (3). – С. 26–30.

43. Головенко М. Адресна доставка наносистемами лікарських засобів до головного мозку / М. Головенко, В. Ларінов // Вісн. фармакології та фармації. – 2008. – № 4. – С. 8–16.

44. Горбачев В. В. Атеросклероз : учеб. пособие / В. В. Горбачев, А. Г. Мрочек. – М. : Книжный дом, 2005. – 608 с.

45. Гринчак Н. М. Мікроморфометричні зміни артерій серця та печінки щурів при експериментальному атеросклерозі та при його корекції / Н. М. Гринчак, Р. П. Піскун, А. В. Білошицька // Морфологічні аспекти мікроциркуляції в нормі та патології : наук.-практ. конф., 17-18 червня 2011 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. – С. 62-64.

46. Гринчак Н. М. Особливості морфометричних параметрів артерій міокарду щурів при змодельованому атеросклерозі / Н. М. Гринчак // II міжнародна науково-практична конференція молодих вчених, 17-18 травня 2011 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2011. – С. 37–38.



47. Данковцева Е. Н. Полиморфизм генов факторов гемостаза у пациентов с ранним развитием ИХС / Е. Н. Данковцева, Д. А. Затейщиков, Б. А. Сидоренко // Кардиология. – 2006. – Т. 46, № 2. – С. 56–65.
48. Дем'янець С. В. Роль протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 у патогенезі атеросклерозу / С. В. Дем'янець // Український кардіологічний журнал. – 2002. – № 6. – С. 100–105.
49. Джалілова Е. А. Топографоанатомічні особливості грудної клітки і серця щурів в нормі та рентгеновазографія його судин / Е. А. Джалілова, Є. В. Пальтов, Ю. Я. Кривко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – Т. IX, № 3(33). – С. 34–37.
50. Джалілова Е. А. Ультраструктурна характеристика капілярної ланки лівих відділів серця білих щурів у нормі та на ранніх термінах перебігу стрептозотоцинового цукрового діабету / Е. А. Джалілова, Ю. Я. Кривко // Галицький лікарський вісник. – 2010. – Т. 17, № 2, ч. 2. – С. 51–53.
51. Дзяк Г. В. Запалення та імунopatологічні зміни при гострих коронарних синдромах: чи необхідна зміна стандартів терапії? / Г. В. Дзяк // Нова медицина. – 2003. – № 4(9). – С. 26–31.
52. Дзяк Г. В. Комбінована терапія артеріальної гіпертензії / Г. В. Дзяк // Внутрішня медицина. Спеціалізований науково-практичний журнал. – 2008. – № 3 (9). – С. 8–12.
53. Дисфункция эндотелия как интегральный фактор риска атеросклероза и возможности ее коррекции / В. И. Бувальцев, Т. В. Камышова, М. Б. Спасская [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – № 5. – С. 30–32.
54. Доборджгинидзе Л. М. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе / Л. М. Доборджгинидзе // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 7. – С. 269–275.

55. Долженко М. Н. Европейские рекомендации по лечению дислипидемий 2011 года: фокус на комбинированную терапию / М. Н. Долженко // Український медичний часопис. – 2011. – № 4 (84). – С. 47–50.
56. Дубчак Б. И. Методические рекомендации по использованию планиметрически весовой кардиометрии в патолого-анатомической практике : Утв. бюро Президиума Ученого мед. Совета МЗ УССР 30.06.81 / Б. И. Дубчак, М. С. Гнатюк, А. А. Кориневич. – Тернополь, 1981. – 15 с.
57. Експресія гена аполіпопротеїна А-1 людини під контролем різних регуляторних послідовностей стабільними трансформантами СНО-К1 / Ю. М. Гільчук, О. М. Сухорада, Т. А. Рубан [та ін.] // Доповіді Академії наук України. – 2007. – Т. 23, № 4. – С. 169–172.
58. Ескупов П. Н. Структурно-функциональные изменения гистогематического барьера миокарда крыс в постишемическом периоде / П. Н. Ескупов, В. В. Семченко // Морфология. – 2003. – № 2. – С. 60–64.
59. Жарінов О. Й. Профілактика серцевої недостатності / О. Й. Жарінов // Серце і судини. – 2004. – № 2 (8). – С. 96–104.
60. Жданов В. С. Воспалительно-иммунологическая клеточная реакция в интимае аорты и легочной артерии и развитие атеросклероза / В. С. Жданов, П. В. Чумаченко, И. П. Дробкова // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 2. – С. 40–44.
61. Жданов В. С. Эволюция и патология атеросклероза у человека. / В. С. Жданов, А. М. Вихерт, Н. Г. Стернби. – М. : Триада-Х, 2002. – 143 с.
62. Жданова И. В. Влияние флювастатина и его сочетаний с аспирином и тренталом на гемостаз и микроциркуляцию при атеросклерозе / И. В. Жданова, С. В. Цвиренко, С. С. Барац // Терапевтический архив. – 2002. – № 8. – С. 9–12.
63. Зміни ліпідного спектра крові при експериментальному атеросклерозі та його корекції / Р. П. Піскун, А. В. Білошицька, Г. С. Берегеля,

В. М. Истошин, Н. М. Мрых, І. І. Піскун // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2008. – № 12 (1). – С. 243–244.

64. Изучение эффективности генной терапии при атеросклерозе / Р. П. Пискун, Н. Н. Мрых, И. И. Пискун, Т. И. Шевчук // Человек и лекарство : конгресс, 16-18 октября 2008 г. : тез. докл. – Краснодар, 2008. – С. 68–69.

65. Инфекция вирусами гриппа при прогрессирующем атеросклерозе / В. С. Гуревич, В. М. Плесков, М. В. Левая [и др.] // Кардиология. – 2002. – № 7. – С. 21–24.

66. Инфекция *Helicobacter pylori*, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца / А. В. Фарбер, И. Г. Зарубина, О. В. Андропова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 3. – С. 69–71.

67. Ищук В. А. Коррекция нарушений липидного обмена у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском / В. А. Ищук // Український медичний часопис. – 2011. – № 4 (84). – С. 64–67.

68. Калінкіна Н. В. Ремодельовання артерій при серцево-судинних захворюваннях / Н. В. Калінкіна, О. К. Кашанська, Є. В. Кетінг // Серце і судини. – 2004. – № 4 (8). – С. 87–91.

69. Карпов Р. С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. – Томск : ГТ, 1998. – 656 с.

70. Квитницкая-Рыжова Т. Ю. Структурные и ультраструктурные особенности секреторных кардиомиоцитов предсердий у крыс разного возраста / Т. Ю. Квитницкая-Рыжова, А. С. Ступина, Г. В. Хаблак // Проблемы старения и долголетия. – 2003. – Т. 12, № 4. – С. 349–355.

71. Квітницька-Рижова Т. Ю. Реакція мікроглії при експериментальній черепно-мозковій травмі та генній терапії з використанням гену апоЕ3 / Т. Ю. Квітницька-Рижова, С. А. Михальський, В. В. Білошицький // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 2, Т. 2. – С. 106–109.

72. Килимчук В. Контроль липидного спектра крови — неотъемлемое условие лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / В. Килимчук // Здоров'я України. — 2007. — № 11–12. — С. 7–8.
73. Клетки желудочков сердца неонатальных крыс в культуре: синтез ДНК, ультраструктура и локализация предсердного натрийуретического пептида / И. Л. Ерохина, Е. Г. Семенова, О. И. Емельянова [и др.] // Цитология. — 2003. — Т. 45, № 7. — С. 621–627.
74. Климов А. Н. Липиды, липопропротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. — Санкт-Петербург : «Питер», 1995. — 297 с.
75. Ковалев И. А. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью / И. А. Ковалев // Кардиология. — 2004. — Т. 44, № 1. — С. 39–42.
76. Коваленко В. М. Настанова з кардіології / В. М. Коваленко. — К. : МОРІОН, 2009. — 1368 с.
77. Коваленко В. Н. Региональные особенности ориентации и глубины залегания мышечных пучков миокарда по данным макромикроскопического исследования / В. Н. Коваленко, С. В. Козлов // Вісник проблем біології і медицини. — 2006. — № 2. — С. 218–220.
78. Ковальова О. Н. Органометрические особенности сердца при гипертонической болезни сочетанной с ожирением / О. Н. Ковальова, Д. И. Сорокін, В. Д. Марковський // Таврический медико-биологический весник. — 2006. — Т. 9, № 3, ч. 4. — С. 24–27.
79. Коничев А. С. Биохимия и молекулярная биология. Словарь терминов / А. С. Коничев, Г. А. Севастьянова. — М. : Изд. ДРОФА, 2008. — 368 с.
80. Кононский А. И. Гистохимия / А. И. Кононский. — К. : Издательское объединение «Вища школа», 1976. — С. 280.
81. Кордюм В. А. Генотерапія атеросклерозу / В. А. Кордюм // Теоретична медицина. — 2004. — № 10 (2). — С. 121.

82. Корж А. Н. Атеротромбоз: современные представления о патогенетических и терапевтических мишенях / А. Н. Корж // Укр. кардіологічний журнал. – 2004. – № 2. – С. 110–115.
83. Коркушко О. В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов/ О. В. Коркушко, В. Ю. Лишнева, Г. В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 5–10.
84. Кравчун П. Г. Активация прозапальных та протизапальных механизмов при остром инфаркте миокарда / П. Г. Кравчун, С. В. Дем'янець // Врачебная практика. – 2003. – № 4. – С. 36–39.
85. Кравчун Н. О. Структурно-функциональные и гемодинамические изменения сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа / Н. О. Кравчун // Ліки України. – 2009. – № 5 (131). – С. 98–101.
86. Лабораторное измерение липидов, липопротеинов и аполипопротеинов : пер. с англ. / Под ред. Н. Рифан, Г. Варника. – М. : Фармарус-принт, 1997. – 440 с.
87. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / [И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк]. – К. : Вища школа, 1983. – 383 с.
88. Лисаченко О. Д. Эндокринна функція кардіоміоцитів передсердь щурів при різних функціональних етапах організму / О. Д. Лисаченко // Світ медицини та біології. – 2005. – № 1. – С. 22–25.
89. Лиходед В. Г. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в патогенезе атеросклероза / В. Г. Лиходед, М. Ю. Яковлев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. – № 6. – С. 105–109.
90. Лугай М. И. Морфологическая характеристика нестабильных атеросклеротических поражений венечных артерий сердца / М. И. Лугай, А. Н. Ломаковский, Р. Ф. Абуталипов // Укр. кардіологічний журнал. – 2005. – № 2. – С. 13–17.

91. Лутай М. И. Клеточный состав фиброзного покрова стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек венечных артерий / М. И. Лутай // Укр. кардіологічний журнал. – 2004. – № 6. – С. 20–24.
92. Лутай М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М. И. Лутай // Укр. кардіологічний журнал. – 2004. – № 1. – С. 22–34.
93. Малышев П. П. Клинические проявления гомозиготной формы семейной гиперхолестеринемии. / П. П. Малышев, О. А. Шаклунова, В. В. Кухарчук // Кардиология. – 2002. – № 8. – С. 30–33.
94. Меншиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / В. В. Меншиков, Л. Н. Делекторская ; под ред. В. В. Меншикова. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.
95. Міжнародна анатомічна термінологія (латинські, українські, російські та англійські еквіваленти) = International anatomical terminology : навч. посібник для вищих мед. навч. закладів IV рівня акредитації / В. Г. Черкасов, І. І. Бобрик, Ю. Й. Гумінський, О. І. Ковальчук ; за ред. В. Г. Черкасова. – Вінниця : Нова Книга, 2010. – 391 с.
96. Мішалов В. Д. Стан секреторного апарату передсердних кардіоміоцитів щура у різних ділянках пересердь / В. Д. Мішалов // Морфологія. – 2007. – Т. 1, № 1. – С. 94–99.
97. Морман Д. Физиология сердечно-сосудистой системы : пер. с англ. / Д. Морман, Л. Хеллер. – Санкт-Петербург : Юпитер, 2000. – 250 с.
98. Морфологические типы изменений миофибрилл мышечных клеток сердца / Ю. Г. Целлариус, Л. А. Семенова, Л. М. Непомнящих // Архив патологии. – 1980. – № 12. – С. 3–13
99. Морфология развивающегося сердца (структура, ультраструктура, метаболизм) / [В. А. Козлов, И. В. Твердохлеб, И. С. Шпонька, В. Д. Мишалов. – Днепропетровск, 1995. – 220 с.
100. Морфометричний аналіз вікової структурної перебудови серцевого м'яза в експериментальних тварин / М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук,

О. Б. Ясіновський [та ін.] // Вісник морфології. – 2010. – № 16 (1). – С. 150–153.

101. Морфофункціональні дослідження ефективності генної терапії при експериментальному атеросклерозі / А. В. Білошицька, Р. П. Піскун, С. М. Горбатюк, Н. М. Мрих, В. В. Білошицький, І. І. Піскун, О. А. Ромашкіна, Л. О. Циба, Т. І. Шевчук // Фактори експериментальне еволюції організмів : V Міжнародна наукова конференція, 21-25 вересня 2009 р. : матеріали конф. – Алушта, 2009. – С. 298-303.

102. Мрих Н. М. Дані мікроморфометрії кардіоміоцитів при атеросклерозі в експерименті / Н. М. Мрих // I наукова конференція молодих вчених з міжнародною участю, 19-20 травня 2010 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2010. – С. 90–91.

103. Мрих Н. М. Макроморфометричні показники структурної перебудови серця при експериментальному атеросклерозі та його корекції / Н. М. Мрих // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2009. – № 13 (1/2). – С. 288–289.

104. Мрих Н. М. Особливості корекції процесів старіння на прикладі змін кількості і локалізації ліпідів в структурах серця / Н. М. Мрих // Актуальні питання геронтології та геріатрії : наук. конф. молодих вчених з міжнародною участю, присвячена пам'яті академіка В. В. Фролькіса, 26 січня 2011 р. : матеріали конф. – Київ, 2011. – С. 35.

105. Мрих Н. М. Особливості структурної перебудови серця при експериментальному атеросклерозі та за умов його генної корекції / Н. М. Мрих, Р. П. Піскун, Т. І. Шевчук // Вісник морфології. – 2009. – № 15 (1). – С. 89–92.

106. Мрих Н. М. Перебудови серця шурів з експериментальним атеросклерозом в умовах генної терапії / Н. М. Мрих // Біологія: від молекули до біосфери : III Міжнародна конференція молодих науковців, 18-21

листопада 2008 р.: матеріали конф. – Харків : ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2008. – С. 122–123.

107. Мрих Н. М. Показники електрокардіографічних змін у щурів з експериментальним атеросклерозом / Н. М. Мрих // Сьогодні та майбутнє медицини : VI Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених, 9-10 квітня 2009 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2009. – С. 62–63.

108. Мрих Н. М. Ультраструктурні зміни міокарда при експериментальному атеросклерозі та за умов його генної корекції / Н. М. Мрих, Р. П. Піскун // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского. – 2010. – Т. 146, ч. V. – С. 109–112.

109. Мрых Н. Н. Особенности изменений электрокардиографической активности сердца крыс с экспериментальным атеросклерозом в условиях генной терапии / Н. Н. Мрых, Р. П. Пискун, Т. И. Шевчук // Физиология и здоровье человека : научные труды II съезда физиологов СНГ, 29-31 октября 2008 г. – Москва – Кишинэу, 2008. – С. 121.

110. Нагорнев В. А. Аутоиммунные и воспалительные механизмы развития атеросклероза / В. А. Нагорнев, С. В. Мальцева // Архив патологии. – 2005. – № 5. – С. 6–15.

111. Нагорнев В. А. Современные взгляды на проблему патогенеза атеросклероза с позиции инфекционной патологии / В. А. Нагорнев, П. В. Пигаревский, А. Н. Восканьянц // Вестник Рос. Академии мед. наук. – 2002. – № 12. – С. 9–15.

112. Непомнящих Л. М. Парепхиматозно-стромальные отношения в миокарде: регенераторно-пластическая недостаточность кардиомиоцитов и развитие диффузного кардиосклероза / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Луншикова, Д. Е. Семенов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 132, № 7. – С.103–109.



113. Непомнящих Л. М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце // Л. М. Непомнящих. – Новосибирск : Наука, 1991. – 349 с.
114. Непомнящих Л. М. Регенераторно-пластическая недостаточность сердца: молекулярно-биологические механизмы и морфологические основы / Л. М. Непомнящих // Архив патологии. – 2007. – № 3. – С. 3–13.
115. Непомнящих Л. М. Ультраструктурные изменения митохондрий в кардиомиоцитах при регенераторно-пластической недостаточности миокарда / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Рушникова, Д. Е. Семенова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2001. – Т. 131, № 2. – С. 218–222.
116. Нетяженко В. Роль інфекційного чинника у розвитку та прогресуванні атеросклерозу і його ускладнень / В. Нетяженко // Ліки України. – 2003. – № 12. – С. 4–9.
117. Нечесова Т. А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т. А. Нечесова, И. Ю. Коробко, Н. И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 7–13.
118. Новікова С. М. Дослідження зв'язку поліморфізму гена аполіпопротеїну Еε4 з когнітивними порушеннями у боксерів із черепно-мозковими травмами / С. М. Новікова, А. В. Муравський, І. М. Пишель // Журнал АМН України. – 2010. – Т. 16, додаток. – С. 127–128.
119. О कोरोков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. – В 6 т. – М. : Мед. лит., 2003. – Т.6. кн. 1 : Диагностика болезней сердца и сосудов. – 562 с.
120. Орехов А. Н. Клеточные механизмы атеросклероза. Молекулярные основы проявлений атеросклероза / А. Н. Орехов, Е. Р. Андреева // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 1. – С. 108–113.
121. Основні прояви реактивно-запального синдрому при атеросклерозі : метод. рекомендації / Л. В. Глушко, С. В. Федоров, І. О Михайлюк [та ін.] / Узгодж. Гол. Упр. організації мед. допомоги населенню МОЗ

України 24.12.2001. – Івано-Франківськ : Ів.-Франківська держ. мед. академія, 2001. – 7 с.

122. Особливості генної регуляції атеросклеротичних змін артеріального судинного русла в експерименті / Р. П. Піскун, А. В. Білошицька, Н. М. Гринчак, О. А. Ромашкіна, А. А. Савицька, Л. О. Циба // Механізми фізіологічних функцій в експерименті та клініці : конференція присвячена 110-річчю від дня народження заслуженого діяча науки України, професора Склярова Я.П., 23-24 вересня 2011 р. : матеріали конф. – Львів, 2011. – С. 58.

123. Особливості змін ендотелію кровоносних капілярів міокарда при патологічних станах різної етіології / Л. О. Стеченко, Т. В. Андрієнко, Г. І. Козак [та ін.] // Наукові праці III національного конгресу анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України. – Тернопіль, 2002. – С. 304–305.

124. Пат. 64452 Україна, МПК<sup>51</sup> А61К 38/00. Застосування гену аполіпопротеїду Е (апоЕ) як засобу для профілактики кардіосклерозу / Гринчак Н. М., Піскун Р. П., Истошин В. М. ; заявник та патентовласник ВНМУ ім. М. І. Пирогова. – № U 2011 04115 ; заявл. 05.04.2011 ; опубл. 10.11.2011, Бюл. № 21. – 3 с.

125. Петренко В. А. Ультраструктурний аналіз кардіоміоцитів щурів з експериментальним атиреозом / В. А. Петренко, П. Л. Бик // Актуальні проблеми сучасної медицини : 58 наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з міжнародною участю, 28-31 жовтня 2003 р. : тези доп. – К., 2003. – С. 85.

126. Пивоварова Л. П. Структура міокарда і фактори реактивності організму в умовах пестицидної інтоксикації / Л. П. Пивоварова // Вісник морфології. – 2000. – Т. 6, № 1. – С. 39–41.

127. Піскун Р. П. Макроморфометрична характеристика серця при експериментальному атеросклерозі / Р. П. Піскун, Н. М. Мрих // Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень : наук.-практ.

конф., 29-30 травня 2008 р. : матеріали конф. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – С. 102–103.

128. Піскун Р. П. Мікроморфометричні зміни кардіоміоцитів при експериментальному атеросклерозі та при його генній корекції / Р. П. Піскун, Н. М. Мрих // Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина : VI Всеукраїнська наук.-практ. конф. з міжнародною участю з клінічної фармакології, 10-11 листопада 2010 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2010. – С. 329–333.

129. Піскун Р. П. Можливість генної терапії в корекції стану серця і легень при атеросклерозі в експерименті / Р. П. Піскун, Н. М. Гринчак, А. А. Савицька // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5 (24). – С. 250–251.

130. Піскун Р. П. Можливості використання генної корекції при атеросклерозі в експерименті / Р. П. Піскун, Н. М. Мрих, А. В. Білошицька // Журнал Академії медичних наук України. – 2010. – Т. 16, Додаток. – С. 148–149.

131. Піскун Р. П. Особливості мікроморфометричних змін структур серця при експериментальному атеросклерозі та його генній корекції / Р. П. Піскун, Н. М. Гринчак // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 3, т. 2 (88). – С. 147–150.

132. Піскун Р. П. Ультраструктурні зміни міокарда кролів при експериментальному кардіосклерозі та його корекції лікарськими засобами / Р. П. Піскун, Т. І. Шевчук // Вісник морфології. – 2006. – Т. 12 (2). – С. 239–242.

133. Погорелова О. С. Масометричні характеристики серця щурів в умовах експериментальних техногенних мікроелементозів / О. С. Погорелова // Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини : міжнар. наук.-практ. конф., 19-21 квітня 2006 р. : тези доп. – Суми, 2006. – С. 46–47.

134. Поливода С. Н. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни : практическое руководство / С. Н. Поливода, Ю. М. Колесник, А. А. Черепок. – К. : Четверта хвиля, 2005. – 800 с.

135. Порівняльна морфометрична оцінка ефективності впливу біпрололу та його комбінації з препаратами метаболічного плану на кардіоміоцити щурів із спонтанною артеріальною гіпертензією / Р. С. Довгань, Л. О. Стеченко, Т. П. Куфтирева [та ін.] // Вісник морфології. – 2009. – № 15 (1). – С. 1–3.

136. Пришляк А. М. Вікові особливості змін ядерно-цитоплазматичних відношень в кардіоміоцитах частин серця дослідних тварин / А. М. Пришляк // Таврійський медико-біологічний вісник. – 2010. – Т. 13, № 4 (52). – С. 29–32.

137. Прокопчук В. С. Унитарная теория атеросклероза / В. С. Прокопчук // Український медичний часопис. – 2001. – № 3. – С. 84–88.

138. Рагино Ю. И. Мелкие плотные субфракции липопротеинов низкой плотности и атерогенез / Ю. И. Рагино // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 4. – С. 84–90.

139. Распределение инфицированных цитомегаловирусом эндотелиальных клеток в аорте человека в норме и при атеросклерозе / С. Ю. Пампу, Е. Е. Балашова, Т. М. Виноградова [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2000. – № 3. – С. 18–24.

140. Розенберг В. Д. Патоморфология постинфарктного сердца. Методы исследования и феномен ремоделирования / В. Д. Розенберг, Л. М. Непомнящих. – М. : Медицина, 1999. – 214с.

141. Розповсюдження по органам та експресія гена АРОА1 людини у складі введеної плазмідної ДНК *in vivo* / Ю. М. Гільчук, Д. М. Іродов, П. Л. Старокадомський [та ін.] // Біополімери і клітина. – 2006. – Т. 22, № 6. – С. 439–445.

142. Ройтберг Г. Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система : учеб. пособие / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. – М. : Бином, 2003. – 856 с.

143. Сапрунова В. Б. Ультраструктура митохондриального аппарата кардиомиоцитов крыс при апоптозе, индуцированная длительным действием аноксии / В. Б. Сапрунова, Л. Е. Бакеева, Л. С. Ягужинский // Цитология. – 2003. – Т. 45, № 11. – С. 1074–1082.

144. Саркисов Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д. С. Саркисов. – М. : Медицина, 1997. – 448 с.

145. Сверххранний антиген цитомегаловируса в клетках различных слоев аорты человека / С. Ю. Пампу, В. Б. Быстревская, В. Н. Смирнов [та ін.] // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 27–35.

146. Связь уровня липемии после жировой нагрузки с выраженностью атеросклероза коронарных артерий / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов, Н. В. Перова [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 6. – С. 62–67.

147. Секреторна активність кардіоміоцитів передсердь при легеневому серці / М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук, С. О. Коноваленко [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2010. – Т. 17, № 2. – С. 46–48.

148. Сердце при гипотиреозе (экспериментальное исследование) / Л. А. Стеченко, В. А. Петренко, Т. П. Куфтырева [и др.]. – Ивано-Франковск : Симфония форте ; Киев : Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, 2008. – 196 с.

149. Сікора В. З. Масометрична оцінка серця щурів в різні терміни споживання комбінацій солей важких металів / В. З. Сікора, О. С. Погорелова // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 83–85.

150. Сікора В. З. Морфометричні показники та хімічний склад міокарда щурів в умовах підвищеного споживання солей важких металів /

В. З. Сікора, О. С. Погорелова // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2006. – № 10 (2). – С. 364.

151. Соколов Ю. М. Реваскуляція міокарда / Ю. М. Соколов, М. Ю. Соколов // Нова медицина. – 2003. – № 4. – С. 38–41.

152. Солошенко О. Аспекты метаболической терапии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / О. Солошенко // Український медичний часопис. – 2010. – № 1 (75) I/II. – С. 15–18.

153. Сорочинников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника / А. Г. Сорочинников, А. Є. Дорошевич. – М. : Медицина, 1997. – 448 с.

154. Стойка Р. С. Біфункціональна дія трансформуючого фактору росту (3 в регуляції проліферації та апоптозу клітин імунної системи / Р. С. Стойка, О. О. Фільченков // Імунологія та алергологія. – 2001. – № 3. – С. 5–16.

155. Структурно-функциональные изменения желудочков сердца у больных с гипотериозом / М. П. Бойчак, Е. Н. Амосова, Я. И. Медведь [и др.] // Український кардіологічний журнал. – 2001. – № 6. – С. 51–54.

156. Сулова О. В. Архитектоника миокарда желудочков крыс / О. В. Сулова, И. М. Рощевская // Оригинальные исследования. – 2005. – Т. 128, № 5. – С. 45–47.

157. Талаева Т. В. Алиментарная нагрузка липидами и нарушение толерантности к ним как фактор атерогенеза, развития и прогрессирования ИБС / Т. В. Талаева, И. Э. Малиновская, И. В. Третьак // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 1. – С. 72–79.

158. Талаева Т. В. Сочетанное развитие проатерогенных нарушений обмена липидов, липопротеинов и углеводов, обусловленное системным воспитанием и оксидантным стрессом / Т. В. Талаева // Український кардіологічний журнал. – 2003. – № 6. – С. 98.

159. Талалаев Т. В. Системный характер порушень обміну ліпопротеїнів крові як основа патогенезу атеросклерозу / Т. В. Талаева // Журнал АМН України. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 45–64.

160. Титов В. Н. Функциональная роль интимы артерий. Эндогенные, экзогенные патогены и специфичность атероматоза как воспаления / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 23–24.

161. Титов В. Н. Дефицит в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот как основа патогенеза атеросклероза / В. Н. Титов // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 19–28.

162. Титов В. Н. Атеросклероз – патология полиеновых жирных кислот / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 3–9.

163. Титов В. Н. Кардинальные вопросы патогенеза атеросклероза: настоящее и перспективы / В. Н. Титов // Терапевтический архив. – 2001. – № 11. – С. 78–82.

164. Титов В. Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 4. – С. 3–10.

165. Транспортно-трофическое обеспечение и морфология миокарда при острой коронарной недостаточности / А. С. Гавриш, В. Н. Благодаров, В. В. Вербицкий [и др.] // Вісник морфології. – 2006. – № 12 (2). – С. 219–225.

166. Третьякова О. С. Нанотехнологии в практике кардиолога / О. С. Третьякова, И. В. Заднипрный // Здоровье ребенка. – 2009. – Ч. II, № 4 (19). – С. 4–9.

167. Ультраструктура ендотеліоцитів кровоносних капілярів міокарда серця щурів із спонтанною артеріальною гіпертензією / Л. О. Стеченко,

С. М. Чухрай, Р. С. Довгань // Вісник морфології. – 2010. – № 16 (1). – С. 113–116.

168. Ультраструктурные отличия эндотелия в разных сегментах гемомикроциркуляторного русла миокарда собак / Л. А. Стеченко, И. С. Ищенко, Т. П. Куфтирева [и др.] // Вісник морфології. – 2003. – № 1. – С. 46–49.

169. Ультраструктурный и морфометрический анализ стадий апоптоза кардиомиоцитов мышеч МДХ / В. М. Михайлов, С. А. Комаров, В. К. Нилова [и др.] // Цитология. – 2001. – Т. 43, № 8. – С. 728–736.

170. Федоров С. В. Зміни в імунному статусі хворих на атеросклероз вінцевих судин / С. В. Федоров, Л. В. Глушко, Л. М. Скрипчик // Галицький лікарський вісник. – 2001. – Т. 8, № 4. – С. 109–111.

171. Фільченков О. О. Трансформуючий фактор росту В у патогенезі атеросклерозу / О. О. Фільченков, Р. С. Стойка, В. М. Залеський // Український кардіологічний журнал. – 2003. – № 1. – С. 120–125.

172. Функціональна морфологія серця, печінки і щитоподібної залози при експериментальному атеросклерозі / Н. М. Мрых, Р. П. Піскун, А. В. Білошицька, С. М. Горбатюк, І. І. Піскун, Т. І. Шевчук // Актуальні проблеми функціональної біології та інтегративної антропології : наук.-практ. конф., 20-21 травня 2009 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2009. – С. 212–214.

173. Характеристика функциональной морфологии сердца, легких, печени и почек в компенсаторно-приспособительных процессах при экспериментальном атеросклерозе / Р. П. Пискун, А. В. Белошицкая, Н. Н. Мрых, Е. А. Ромашкина, А. А. Савицкая // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 159–163.

174. Целуйко В. И. Генетичні аспекти дисліпопротеїдемії та атеросклерозу / В. И. Целуйко, Н. О. Кравченко, О. Г. Почепцова // Нова медицина. – 2003. – № 4 (9). – С. 35–37.



175. Целуйко В. Й. Атеросклероз. Частина 1 / В. Й. Целуйко, Л. М. Яковлева // Ліки України. – 2008. – № 2 (118). – С. 13–22.
176. Цибенко В. О. Фізіологія серцево-судинної системи / В. О. Цибенко. – К. : Фітосоціоцентр, 2002. – 248 с.
177. Чекман І. С. Наногенотоксикологія: вплив наночастинок на клітину / І. С. Чекман, М. О. Говоруха, А. М. Дорошенко // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 1(8), I/II. – С. 30–36.
178. Чекман І. С. Нанотехнології у розробці систем доставки лікарських засобів / І. С. Чекман, А. О. Прискока // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 1(75), I/II. – С. 14–18.
179. Чепеленко Г. В. Этиология и патогенез атеросклероза: гипотеза образования атероматозной бляшки без общей липидемии / Г. В. Чепеленко // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 1. – С. 18–21.
180. Черкасов В. В. Ядерно-плазматическое отношение в клетках тканей позвоночных дисков человека и животных в связи с возрастом / В. В. Черкасов // Проблемы старения и долголетия. – 1993. – Т. 3, № 2. – С. 112–119.
181. Численность кардиомиоцитов в миокарде крыс при взаимодействии на организм агентов с противоопухолевой активностью – циклофосфана и тритерпеноидов / Е. Л. Лушникова, Т. Г. Толстикова, Л. М. Непомнящих [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2007. – Т. 14, № 9. – С. 331–337.
182. Чумакова О. С. Аполипопротеин В: структура, полиморфизм гена и связь с атеросклерозом / О. С. Чумакова, Д. А. Затейщиков, Б. А. Сидоренко // Кардиология. – 2005. – № 6. – С. 43–46.
183. Шаторна В. Ф. Критичні періоди кардіогенезу / В. Ф. Шаторна, І. С. Шпонька, Л. В. Абдул-Огли. – Дніпропетровськ : Пороги, 2010. – 152 с.
184. Шевчук Т. І. Результати гістологічного дослідження серця при експериментальній дисліпопротеїдемії / Т. І. Шевчук // II Міжвузівська

конференція студентів і молодих вчених з міжнародною участю : матеріали конф. – Вінниця, 2005. – С. 54–55.

185. Шорманов С. В. Состояние сердца и коронарного артериального русла при экспериментальном подключичном анастомозе и после его устранения / С. В. Шорманов // Архив патологии. – 1998. – № 6. – С. 51–58.

186. Шпонька И. С. Гисгогенетические процессы в развивающемся миокарде млекопитающих / И. С. Шпонька. – Днепропетровск : Пороги, 1996. – 228 с.

187. Шутка Б. В. Стан міоендокринних клітин серця в нормі і патології / Б. В. Шутка, О. Я. Жураківська // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т. 10, №3. – С. 140–145.

188. Экспериментальная генная терапия сахарного диабета 1 типа / Е. К. Топорова, В. А. Кордюм, Т. П. Гулько [и др.] // Журнал АМН України. – 2010. – Т. 16, додаток. – С. 170–171.

189. Этические принципы при работе с лабораторными животными / В. Е. Чадаев, О. А. Кузьмина, И. Ю. Кузьмина [и др.] // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2008. – № 3. – С. 162–164.

190. Юлиш Е. И. Липосомальная терапия: настоящее и будущее / Е. И. Юлиш, А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2008. – № 1 (10). – С. 87–90.

191. Ярилин А. А. Основы иммунологии / А. А. Ярилин. – М. : Медицина, 1999. – 608 с.

192. Athanasopoulos T. Intramuscular injection of a plasmid vector / T. Athanasopoulos. I. S. Owen, D. G. Hassall // Human Molecular Genetics. – 2000. – Vol. 9, № 17. – P. 2545–2551.

193. Atherosclerosis and liver inflammation induced by increased dietary cholesterol intake: a combined transcriptomics and metabolomics analysis / R. Kleemann, L. Verschuren, Y. Nikolsky, N. H. Cnubben, E. R. Verheij [et al.] // Genome Biol. – 2007. – Vol. 8, № 9. – P. 67–71.

194. Barnes P. Y. Chronic obstructive pulmonary disease molecular and cellular mechanisms / P. Y. Barnes, O. Shapiro, R. A. Pakwels // *Eur. Respirat. J.* – 2003. – Vol. 22, № 4. – P. 672–678.

195. Bjorkbacka H. Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways / H. Bjorkbacka // *Nat. Med.* – 2004. – Vol. 10, № 4. – P. 416–421.

196. Buono C. T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses / C. Buono, C. J. Binder, G. Stavrakis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102, № 5. – P. 1596–1601.

197. Calcagni E. Stress system activity, innate and T helper cytokines, and susceptibility to immune-related diseases / E. Calcagni, I. Elenkov // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2006. – № 1069. – P. 62–76.

198. Cardiovascular function in multi-ethnic study of atherosclerosis: normal values by age, sex, and ethnicity / S. Natori, S. Lai, J. P. Finn [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2006. – Vol. 186, № 6. – P. 357–365.

199. Carr J. J. Calcified coronary artery plaque measurement with cardiac CT in population-based studies: standardized protocol of Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Coronary Artery / J. J. Carr, J. C Nelson, N. D. Wong // *Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. Radiology.* – 2005. – Vol. 234, № 1. – P. 35–43.

200. Castillo E. Quantitative assessment of regional myocardial function with MR-tagging in a multicenter study: interobserver and intraobserver agreement of fast strain analysis with Harmonic Phase (HARP) MRI. J / E. Castillo, N. F. Osman, B. D. Rosen // *Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2005. – Vol. 7, № 5. – P. 783–791.

201. Chen W. Y. IL-20 is expressed in atherosclerosis plaques and promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / W. Y. Chen, B. C. Cheng, M. J. Jiang // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26, № 9. – P. 2090–2095.

202. Differential role and tissue specificity of interleukin-1alpha gene expression in atherogenesis and lipid metabolism / Y. Kamari, R. Werman-Venkert, A. Shaish [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 195, № 1. – P. 31–38.

203. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and -resistant regions of human vasculature / G. Dai, M. R. Kaazempur-Mofrad, S. Natarajan [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2004. – Vol. 101, № 41. – P. 14871–14876.

204. Edfeldt K. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation / K. Edfeldt, J. Swedenborg, G. K. Hansson, Z. Q. Yan // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, № 10. – P. 1158–1161.

205. Fazio S. Susceptibility to diet-induced atherosclerosis in transgenic mice expressing a dysfunctional human apolipoprotein E (Arg 112. Cys 142) / S. Fazio, D. A. Sanaii, Y. L. Lee // *Arterioscler. Thromb.* – 1994. – Vol. 14, № 11. – P. 1873–1879.

206. Frenzel H. Age dependent structural changes in the myocardium of rats. A Quantitative light and electron microscopic study on the left and right chamber wall / H. Frenzel, Y. Feimann // *Mech. Ageing and Dev.* – 2004. – Vol. 27, № 1. – P. 29–41.

207. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte macrophage colony-stimulating factor exacerbate atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / A. Haghghat, D. Weiss, M. K. Whalin [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 2049–2054.

208. Harvey E. J. Interferon-gamma and atherosclerosis: pro- or anti-atherogenic? / E. J. Harvey, D. P. Ramji // *Cardiovasc. Res.* – 2005. – Vol. 67, № 1. – P. 11–20.

209. Henijgers N. Low density lipoprotein receptor of macrofages facilitates atherosclerosis lesion formation in C57B1/6 mice / N. Henijgers, M. V. Eck,

P. H. Croot // *Artheroscler. Thromb. Vascl. Biol.* – 2000. – Vol. 20, № 8. – P. 1961–1967.

210. Hrris J. D. Inhibition of atherosclerosis in apolipoprotein-E deficient mice following muscle transduction with adeno-associated virus vectors encoding human apolipoprotein-E / J. D. Harris, S. Schepelmann, T. Athanasopoulos // *Gene Ther.* – 2002. – Vol. 9, № 1. – P. 21–29.

211. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in apoE knock-out mice / S. Gupta, A. M. Pablo, X. Jiang [et al.] // *Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 99, № 11. – P. 2752–2761.

212. Importance of primary capture and L-selectin-dependent secondary capture in leukocyte accumulation in inflammation and atherosclerosis in vivo / E. E. Eriksson, X. Xie [et al.] // *Exp. Med.* – 2001. – Vol. 194, № 2. – P. 205–218.

213. Inhibition of progression and stabilization of plaques by postnatal interferon-gamma function blocking in ApoE-knockout mice / M. Koga, H. Kai, H. Yasukawa [et al.] // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 101, № 4. – P. 348–356.

214. Isoda K. The effect of interleukin-1 receptor antagonist on arteries and cholesterol metabolism / K. Isoda, F. Ohsuzu // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 21–30.

215. Janeway C. A. Jr. Innate immune recognition / C. A. Jr. Janeway, R. Medzhitov // *Annu. Rev. Immunol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 197–216.

216. King V. L. Interleukin-4 does not influence development of hypercholesterolemia or angiotensin II-induced atherosclerotic lesions in mice / V. L. King, L. A. Cassis, A. Daugherty // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 171, № 6. – P. 2040–2047.

217. Kirch P. Electronmicroscopy of the atrium of the heart / P. Kirch // *Exper. Med. Surg.* – 1996. – Vol. 14, № 2–3. – P. 99–102.

218. Kovacic J. C. Actions and therapeutic potential of G-CSF and GM-CSF in cardiovascular disease / J. C. Kovacic, D. W. Muller, R. M. Graham // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2007. – Vol. 42, № 1. – P. 19–33.

219. Kozel Iu. Expression of human APOA1 gene in mammalian cells in vitro / Iu. Kozel, H. Suchorada, O. Toporova, D. Irodov // Conference for students, PhD students and young scientists : Abstract book. – Kiyv (Ukraine), 2003. – P. 168.
220. Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis / N. Leitinger // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2003. – Vol. 14, № 5. – P. 421–430.
221. Lesnik P. Decreased atherosclerosis in CX3CR1<sup>-/-</sup> mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis / P. Lesnik, C. A. Haskell, I. F. Charo // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111, № 3. – P. 333–340.
222. Libby P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby, P. M. Ridker, A. Maseri // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105, № 9. – P. 1135–1143.
223. Linton M. F. Macrophages, lipoprotein metabolism, and atherosclerosis: insights from murine bone marrow transplantation studies / M. Linton, S. Fazio // *Curr. Opin. Lipidol.* – 1999. – Vol. 10, № 2. – P. 97–105.
224. Lutters B. C. Blocking endothelial adhesion molecules: a potential therapeutic strategy to combat atherogenesis / B. C. Lutters, M. A. Leeuwenburgh, C. C. Appeldoorn // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2004. – Vol. 15, № 5. – P. 545–552.
225. Mallat Z. Regulatory T-cell responses: potential role in the control of atherosclerosis / Z. Mallat, H. It-Oufella, A. T. Tedgui // *Regulatory Curr. Opin. Lipidol.* – 2005. – Vol. 16, № 5. – P. 518–524.
226. Massberg S. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation / S. Massberg, K. Brand, S. Gruner // *J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 196, № 7. – P. 887–896.
227. Miller Y. I. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors / Y. I. Miller, M. K. Chang, C. J. Binder // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2003. Vol. 14, № 5. – P. 437–445.
228. MRI follow-up of TNF-dependent differential progression of atherosclerotic wall-thickening in mouse aortic arch from early to advanced stages

/ F. Kober, M. Canault, F. Peiretti [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 195, № 5. – P. 93–99.

229. Novikova S. Non-viral gene delivery of human APOA1 into mammalian cells in vitro and in vivo / S. Novikova, O. Toporova, Iu. Gilchuk, V. Kordyum // XIV Annual Congress of the European Society of Gene Therapy : Abstract book. – Athens (Greece), 2006. – P. 157.

230. Peiser L. Scavenger receptors in innate immunity / L. Peiser, S. Mukhopadhyay, S. Gordon // *Curr. Opin. Immunol.* – 2002. – Vol. 14, № 1. – P. 123–128.

231. Piskun R. Characteristics of lipid spectrum of blood serum in experimental atherosclerosis and in gene therapy / R. Piskun, A. Biloshycka, V. Istoshyn, G. Beregelia, I. Piskun, N. Mrych, A. Biloshycka // *Annales universitatis Mariae Curie-Sklodowska*. – Lublin, 2008. – Vol. XXI, № 1. – P. 207–209.

232. Piskun R. The intercellular interaction during the experimental atherosclerosis in the rats and rabbits liver / R. Piskun, A. Biloshytska, O. Savytska // 2<sup>nd</sup> Ukrainian Congress for Cell Biology. – 2007. – P. 195.

233. Postnatal blocking of interferon-gamma function prevented atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-knockout mice / M. Koga, H. Kai, H. Yasukawa [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2007. – Vol. 30, № 3. – P. 259–267.

234. Puddu G. M. Molecular aspects of atherogenesis: new sights and involved questions / Puddu G. M., E. Cravero, G. Arnone // *Journal of Biomedical Science*. – 2005. – Vol. 12, № 6. – P. 839–853.

235. Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice / R. Elhage, J. Jawien, M. Rudling [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – Vol. 59, № 1. – P. 234–240.

236. Rendig S. V. Effects of statins on myocardial and coronary artery response to ischemia-reperfusion / S. V. Rendig, J. D. Symons // *Can. J. Physiol. and Pharmacol.* – 2003. – Vol. 81, № 11. – P. 1064–1071.

237. Ridker P. M. Plasma concentration of Interleukin-6 and the Risk of Future Myocardial Infarction Among Apparently Healthy Men / P. M. Ridker, N. T. Rifai, M. J. Stampfer // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, № 15. – P. 1767–1772.

238. Riesen W. F. Short-term effects of atorvastatin on C-reactive protein / W. F. Riesen, H. Engler // *Eur. Heart. J.* – 2002. – Vol. 23, № 10. – P. 207–215.

239. Robertson A. K. T cells in atherogenesis: for better or for worse? / A. K. Robertson, G. K. Hansson // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26, № 11. – P. 2421–2432.

240. Rogers W. J. Characterization of signal properties in atherosclerotic plaque components by intravascular MRI / W. J. Rogers, J. W. Prichard, Y. L. Hu // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20, № 7. – P. 1824–1830.

241. Rorgers Walter J., Choi C. J. Histologic Validation of in vivo characterization of plaque components by intravascular MRI : (7 Annual Scientific Sessions / EURO CMR 2004 Meeting of the Society for Cardiovascular Magnetic Reconance, Barsezona, Febr. 13-15, 2004) / Walter J. Rorgers, C. J. Choi // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2004. – Vol. 6, № 1. – P. 95–96.

242. Sager P. Effect of coadministration of Ezetimibe and Simvastatin on High-SensitivC-Reactive Protein / P. Sager, L. Melani, L. Lipka // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92, № 12. – P. 1414–1418.

243. Scalia A. P. Simvastatin exerts both antiinflammatory and cardio-protective effects in apolipoprotein E deficient mice / A. P. Scalia, M. E. Gooszen, S. P. Jones // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, № 21. – P. 2598–2603.

244. Schuster H. Investigating cardiovascular risk reduction the Rosuvastatin GALAXY Programme / H. Schuster, J. C. Fox // *Exp. Opin. Pharmacother.* – 2004. – Vol. 5, № 5. – P. 1187–1200.

245. Serfaty J. M. Atherosclerotic plaques: classification and characterization with T2-weighted high-spatialresolution MR imaging: an in vitro



study / J. M. Serfaty, L. Chaabane, A. Tabib // *Radiology*. – 2001. – Vol. 219, № 2. – P. 403–410.

246. Shaposhnik Z. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor regulates dendritic cell content of atherosclerotic lesions / Z. Shaposhnik, X. Wang, M. Weinstein // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 621–627.

247. Shimada Tatsuo. Cytoarchitecture and intercalated disks of the working myocardium and the conduction system in the mammalian heart : docl. (Symposium on "The Cardiac Pacemaking and Conduction system" at FASEB Experimental Biology Meeting. Apr. 2004) / Tatsuo Shimada, Hiroaki Kavazato // *Anat. Rec. A.* – 2004. – Vol. 280, № 2. – P. 940–951.

248. Shimizu K. Th2-predominant inflammation and blockade of IFN-gamma signaling induce aneurysms in allografted aortas / K. Shimizu, M. Shichiri, P. Libby // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114, № 2. – P. 300–308.

249. Shoenfeld E. Y. Atherosclerosis and autoimmunity / E. Y. Shoenfeld, D. Harats, G. Wisk, eds. – Amsterdam : Elsevier, 2001. – № 3. – P. 1–370.

250. Skålen K. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis / K. Skålen, M. Gustafsson, E. K. Rydberg // *Nature*. – 2002. – Vol. 417, № 6890. – P. 750–754.

251. Sparrow C. H. Simvastatin has anti-inflammatory and anti-atherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering / C. H. Sparrow, C. A. Burton, M. Hernandez // *Atherosclerosis*. – 2001. – Vol. 21. – P. 115–121.

252. Stefanec Tihomir. How the endothelium and its bone marrow-derived progenitors influence development of disease / Tihomir Stefanec // *Med. Hypotheses*. – 2004. – Vol. 62, № 2. – P. 247–251.

253. Stoclet J.-C. The inducible nitric oxide synthase in vascular and cardiac tissue / J.-C. Stoclet, B. Muller // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 375, № 1–3. – P. 139–155.

254. Stoll L. L. Potential role of endotoxin as a proinflammatory mediator of atherosclerosis / L. L. Stoll, G. M. Dening // *Artherosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24, № 12. – P. 2227–2236.

255. Szabo S. J. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses / S. J. Szabo, B. M. Sullivan, S. L. Peng // *Annu. Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 713–758.

256. Tall A. R. The failure of torcetrapib: was it the molecule or the mechanism? / A. R. Tall, L. Yvan-Charvet, N. Wang // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 257–260.

257. Therapie cellulaire de l'insuffisance cardiaque // *Bull. Acad. Roy. Med. Belg.* – 2003. – Vol. 158, № 10–12. – P. 409–423.

258. Thieme T. C. Angioscopic evaluation of atherosclerotic plaques: validation by histomorphologic analysis and association with stable and unstable coronary syndromes / T. C. Thieme, K. D. Wernecke, R. Meyer // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 28. – P. 1–6.

259. Tupin E. CD1d-dependent activation of NKT cells aggravates atherosclerosis / E. Tupin, A. Nicoletti, R. Elhage // *J. Exp. Med.* – 2004. – Vol. 199, № 3. – P. 417–422.

260. Vallet B. Endothelial cell dysfunction and coagulation / B. Vallet, E. Wiel // *Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 29, Suppl. 7. – P. S36–S41.

261. Van der Ven A. Herpes viruses, cytokines, and altered hemostasis in vital exhaustion / A. van der Ven, R. van Diest, K. Hamulyak // *Psychosom. Med.* – 2003. – Vol. 65, № 2. – P. 194–200.

262. Veillard N. R. Antagonism of RANTES receptors reduces atherosclerotic plaque formation in mice / N. R. Veillard, B. Kwak, G. Pelli // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. 253–261.

263. Walch L. Pro-atherogenic effect of interleukin-4 in endothelial cells: modulation of oxidative stress, nitric oxide and monocyte chemoattractant protein-

1 expression / L. Walch, L. Massade, M. Dufilho // *Atherosclerosis*. – 2006. – Vol. 187, № 2. – P. 285–291.

264. Watkins L. O. Epidemiology and burden of cardiovascular disease / L. O. Watkins // *Clin. Cardiology*. – 2004. – Vol. 27 (Suppl. 3). – P. 2–6.

265. Whitman S. C. IFN-gamma deficiency exerts gender-specific effects on atherogenesis in apolipoprotein E<sup>-/-</sup> mice / S. C. Whitman, P. Ravisankar, A. Daugherty // *Journal of Interferon & Cytokine Research*. – 2002. – Vol. 22, № 6. – P. 661–670.

266. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis / Q. Xu // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22, № 10. – P. 1547–1559.

267. Zadelaar S. Mouse models for atherosclerosis and pharmaceutical modifiers / S. Zadelaar, R. Kleemann, L. Verschuren // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 1706–1721.

## ДОДАТОК А

## Акти впровадження результатів дисертації

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи  
Ужгородського національного університетуд.ф-м.н., професор  Студеняк І.П.“ 9 ” *листо* 2011 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Особливості структурно-функціональних змін серця при експериментальному атеросклерозі та за умов генної корекції»
2. **Установа - розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, асистент кафедри медичної біології Гринчак Н.М.
3. **Джерела інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
4. **Базова установа, що проводить впровадження:** кафедра анатомії людини та гістології медичного факультету Ужгородського національного університету
5. **Термін впровадження:** лютий-червень 2011 року
6. **Форма впровадження:** У матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини та гістології для студентів, а також в наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри анатомії людини  
та гістології медичного факультету  
Ужгородського національного університету,  
доктор медичних наук, професор,  
Заслужений працівник освіти України



А.С. Головацький.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

**Проректор з наукової роботи  
Української медичної  
стоматологічної академії**



*I. P. Kaydash* **проф. Кайдашев І.П.**

**« 6 » квітня 2011 р.**

### **АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у навчальний процес

- 1. Пропозиція для впровадження:** «Особливості структурно-функціональних змін серця при експериментальному атеросклерозі та за умов генної корекції»
- 2. Установа – розробник:** Вінницький національний медичний університет ім.. М.І. Пирогова, асистент кафедри медичної біології Гринчак Н.М.
- 3. Джерела інформації:**
  1. Мрих Н.М., Піскун Р.П., Шевчук Т.І. «Особливості структурної перебудови серця при експериментальному атеросклерозі та за умов його генної корекції»//Вісник морфології. 2009. - 15(1) – С. 89-92.
  2. Піскун Р.П., Белошицкая А.В., Мрых Н.Н., Ромашкина Е.А., Савицкая А.А. «Характеристика функціональної морфології серця, легких, печени и почек в компенсаторно-приспособительных процессах при експериментальном атеросклерозе»// Вісник морфології. 2010, том 16. - №1 – С. 159-163
  3. Мрих Н.М., Піскун Р.П. «Ультраструктурні зміни міокарда при експериментальному атеросклерозі та за умов його генної корекції»// Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Том 146, часть V. - Симферополь, 2010. – С.109-112
- 4. Базова установа, що проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Української медичної стоматологічної академії.
- 5. Термін впровадження:** квітень-вересень 2011 року
- 6. Форма впровадження:** в навчальний процес – в матеріали лекцій та практичних занять, в наукову роботу кафедри.

**Завідувач кафедри анатомії людини  
Української медичної стоматологічної академії  
д.мед.н., професор**

*O. O. Sherstuk* **О.О.Шерстюк**

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

**Проректор з наукової роботи  
Української медичної  
стоматологічної академії**



*проф. Кайдашев І.П.*

*« 6 » квітня 2011 р.*

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** «Особливості структурно-функціональних змін серця при експериментальному атеросклерозі та за умов генної корекції»
2. **Установа – розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, асистент кафедри медичної біології Гринчак Н.М.
3. **Джерела інформації:**
  1. Мрих Н.М., Піскун Р.П., Шевчук Т.І. «Особливості структурної перебудови серця при експериментальному атеросклерозі та за умов його генної корекції»//Вісник морфології. 2009. - 15(1) – С. 89-92.
  2. Піскун Р.П., Белошицкая А.В., Мрых Н.Н., Ромашкина Е.А., Савицкая А.А. «Характеристика функциональной морфологии сердца, легких, печени и почек в компенсаторно-приспособительных процессах при экспериментальном атеросклерозе»// Вісник морфології. 2010, том 16. - №1 – С. 159-163
  3. Мрих Н.М., Піскун Р.П. «Ультраструктурні зміни міокарда при експериментальному атеросклерозі та за умов його генної корекції»// Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Том 146, часть V. - Симферополь, 2010. – С.109-112
4. **Базова установа, що проводить впровадження:** кафедра медичної біології, паразитології і генетики Української медичної стоматологічної академії.
5. **Термін впровадження:** квітень-червень 2011 року
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес – в матеріали лекцій та практичних занять, в наукову роботу кафедри.

*Завідувач кафедри медичної біології  
Української медичної стоматологічної академії  
д.мед.н., професор*

*С.І. Дубінін*

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

В. о. проректора з науково-педагогічної  
роботи  
Буковинського державного медичного  
університету  
проф. Ю.Т. Ахтемійчук

“ 3 березня ” 2011 рік.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Пропозиція для впровадження:** «Особливості структурно-функціональних змін серця при експериментальному атеросклерозі та за умов генної корекції».
2. **Установа-розробник, автор:** Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, асистент кафедри медичної біології Гринчак Н.М.
3. **Джерела інформації:** матеріали кандидатської дисертації
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Буковинський державний медичний університет, кафедра анатомії людини ім. М.Г. Туркевича.
5. **Форма впровадження:** використання матеріалів в науково-дослідній роботі та в учбовому процесі кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича.
6. **Термін впровадження:** березень 2011 р. - червень 2011 р.

Завідувач кафедри анатомії людини  
ім. М.Г. Туркевича  
Буковинського державного  
медичного університету  
доктор медичних наук, професор



Б.Г. Макар

**ЗАТВЕРДЖУЮ**



**Проректор з науково-педагогічної роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова**

**д.мед.н., доц. Петрушенко В.В.**

**2012**

### **АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у навчальний процес

- 1. Пропозиція для впровадження:** «Особливості структурно-функціональних змін серця при експериментальному атеросклерозі та за умов генної корекції»
- 2. Установа – розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, асистент кафедри медичної біології Гринчак Н.М.
- 3. Джерела інформації:** матеріали кандидатської дисертації
- 4. Базова установа, що проводить впровадження:** кафедра гістології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
- 5. Термін впровадження:** жовтень-грудень 2011 року
- 6. Форма впровадження:** в навчальний процес – в матеріали лекцій та практичних занять, в наукову роботу кафедри.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри гістології  
Вінницького національного  
медичного університету  
ім. М.І. Пирогова.  
д.мед.н., професор

**М.С. Пушкар**



**ЗАТВЕРДЖУЮ**

**Проректор з науково-педагогічної роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова**



**д.мед.н., доц. Петрушенко В.В.**

**2012**

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у навчальний процес


- 7. Пропозиція для впровадження:** «Особливості структурно-функціональних змін серця при експериментальному атеросклерозі та за умов генної корекції»
- 8. Установа – розробник:** Вінницький національний медичний університет ім.. М.І. Пирогова, асистент кафедри медичної біології Гринчак Н.М.
- 9. Джерела інформації:** матеріали кандидатської дисертації
- 10.Базова установа, що проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
- 11.Термін впровадження:** жовтень-грудень 2011 року
- 12.Форма впровадження:** в навчальний процес – в матеріали лекцій та практичних занять, в наукову роботу кафедри.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри анатомії людини  
Вінницького національного  
медичного університету  
ім. М.І. Пирогова.  
д.мед.н., професор

**Ю.Й. Гумінський**

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Проректор з наукової роботи**  
**Запорізького державного медичного**  
**університету**

 Тумановський В.О.  
 «15» березня 2011

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** «Особливості структурно-функціональних змін серця при експериментальному атеросклерозі та за умов генної корекції»
2. **Установа – розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, асистент кафедри медичної біології Гринчак Н.М.
3. **Джерела інформації:** матеріали кандидатської дисертації
4. **Базова установа, що проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Запорізького державного медичного університету
5. **Термін впровадження:** березень-червень 2011 року
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес – в матеріали лекцій та практичних занять, в наукову роботу кафедри.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри анатомії людини  
 Запорізького державного  
 медичного університету  
 д.мед.н., професор



М.А. Волошин