

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

СВЕРЕДЮК ЮЛІЯ АНАТОЛІЇВНА

УДК 616.127:612.018-085]-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ
ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЕЛЕКТРОЛІТНО-
СТЕРОЇДНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Свередюк Ю.А.

Науковий керівник: **Бондаренко Юрій Іванович**, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2020

АНОТАЦІЯ

Свередюк Ю.А. Патогенетичні особливості розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та їх корекція – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я) – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, 2020.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2020.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у з'ясуванні механізмів розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії під впливом глюкокортикоїду дексаметазону та кардіопротекторних ефектів L-карнітину на підставі особливостей вегетативної регуляції серця, чутливості міокардіальних холінорецепторів, метаболічних та структурних порушень в міокарді, встановленні статевих відмінностей.

Встановлено, що застосування дексаметазону викликало напруження регуляторних систем як прояву стресорної реакції з перевагою у самців ($p < 0,05$) з посиленням адренергічних впливів на серце, про що свідчило зміни показників варіаційної кардіоінтервалометрії, зокрема, зменшення моди (M_0) і збільшення амплітуди моди (AM_0). У самців показник моди був більш низький, ніж у самок, на всіх етапах експерименту (на 17 %; $p < 0,05$). Підвищений вміст натрію хлориду у питній воді посилив зниження аналізованого показника, особливо на тлі тривалого застосування дексаметазону. Разом з тим додаткове застосування L-карнітину сприяло максимальному наближенню даного показника тварин обох статей до рівня інтактних. За умов розвитку стероїдної кардіоміопатії у тварин з підвищеним вмістом натрію хлориду у самок

спостерігалось підвищення амплітуди моди варіаційної кардіоінтервалометрії, а при застосуванні L-карнітину показник відновлювався до рівня інтактних тварин, що підтверджує кардіопротекторні властивості даного препарату.

Величина варіаційного розмаху кардіоінтервалометрії змінювалася в процесі розвитку кардіоміопатії даного типу в щурів залежно від статі. У самок і дексаметазон, і L-карнітин сприяли підвищенню даного показника, особливо при їх поєднанні, а також на тлі високого вмісту електроліту (4 %) в питній воді (в 1,7 раза; $p < 0,001$). У самців дексаметазон і натрію хлорид мало впливали на досліджуваний показник, натомість L-карнітин сприяв його підвищенню.

Стероїдна кардіоміопатія, що виникала під впливом дексаметазону, особливо на тлі підвищеного вмісту натрію хлориду в питній воді, супроводжувалась проявами тахікардії, які були більш виражені у самців (в 1,3 раза; $p < 0,01$). Проте застосування L-карнітину сприяло нормалізації частоти серцевих скорочень. Індекс напруження регуляторних систем, за умов розвитку кардіоміопатії викликав різнонаправлені зміни (у самок зниження, а в самців підвищення), що нівелювало статеву різницю. Використання L-карнітину в якості кардіопротектора призводило до зниження індексу напруження у тварин обох статей (у самців до рівня інтактних, а у самок на 24,5 % ($p = 0,03$; нижче рівня інтактних). Розвиток стероїдної кардіоміопатії у щурів супроводжувався зниженням інтенсивності брадикардії на довенне введення екзогенного ацетилхоліну у тварин обох статей, інтенсивність реакції була більш виражена на тлі підвищеного вмісту натрію хлориду в питній воді (у самок величина показника знижувалася в 1,3 раза ($p < 0,001$), а в самців – у 2,4 раза ($p < 0,001$)).

При електричному подразненні периферичного відрізка блукаючого нерва у самців виникала більш інтенсивна брадикардія. Ефекти блукаючого нерва послаблювалися при дії L-карнітину чи дексаметазону, більше у самців. Високий вміст натрію хлориду в питній воді ще більше послаблював інтенсивність брадикардії під час подразнення блукаючого нерва і був вищим у самок, ніж у самців. За даних умов дексаметазон сприяв збільшенню вмісту

ацетилхоліну в самок (в 1,3 раза ($p < 0,01$) та в 1,5 раза ($p < 0,001$), відповідно у щурів без, та з підвищеним рівнем NaCl у питній воді). У самців, навпаки, глюкокортикостероїд незначно впливав на вміст ацетилхоліну в передсердях, натомість, L-карнітин різко збільшував його вміст у тварин без, та з підвищеним вмістом солі у питній воді (відповідно в 1,5 раза ($p < 0,001$) та у 2,2 раза ($p < 0,001$) і в 1,5 раза ($p < 0,001$)) у поєднанні з дексаметазоном. А рівень ацетилхоліну в міокарді шлуночків практично не змінювався при тривалій дії дексаметазону або L-карнітину на організм щура, за винятком самців, які мали підвищений рівень солі (4 %) у питній воді (у них L-карнітин сприяв незначному (10 % ($p < 0,05$)) накопиченню ацетилхоліну).

Встановлено, що L-карнітин пригнічував гідроліз ацетилхоліну у міокарді передсердь, зокрема у самців і самок відповідно на 37,6 % ($p < 0,02$) і на 27,2 % ($p < 0,02$) у тварин з нормальним рівнем NaCl у питній воді та на 35,8 % і 4,9 % у тварин з 4 % NaCl у питній воді. Дексаметазон незначно (на рівні 10 % ($p < 0,05$)) збільшував загальну холінестеразну активність у тварин обох статей без, та з підвищеним вмістом солі у питній воді. У міокарді шлуночків самок активність була нижча, ніж у самців (у межах 10 % на всіх етапах спостереження). У міокарді шлуночків, як і в передсердях, L-карнітин пригнічував активність ферменту, а вживання солі, навпаки, стимулювало.

Тривале застосування як дексаметазону, так і підвищеного вмісту NaCl у питній воді, призводило до різкого зниження вмісту нітрит-аніону в сироватці крові щурів, а в поєднанні потенціювало дію один одного. Більш виражені зміни спостерігались у самців. Застосування L-карнітину сприяло збільшенню вмісту нітрит-аніону в сироватці крові тварин досліджуваних груп, незалежно від статі.

Рівень нітрит-аніону в міокарді передсердь був нижчий у самців, порівняно із самками, проте не залежав від дії L-карнітину, дексаметазону чи підвищеного вмісту натрію хлориду у питній воді. Тривале застосування дексаметазону, так і підвищений вміст NaCl у питній воді сприяло зниженню

рівня нітрит-аніону в міокарді шлуночків. Застосування L-карнітину сприяло нормалізації їх відносно інтактних тварин.

Встановлено, що дексаметазон при тривалому застосуванні сприяє накопиченню дієнових, трієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів у міокарді шлуночків щурів обох статей, більше у тварин з підвищеним вмістом (4 %) NaCl у питній воді та у самців, порівняно із самками. L-карнітин у даному випадку знижував ліпопероксидацію в міокарді шлуночків тварин обох статей, які отримували дексаметазон, до рівня інтактних тварин. У тварин, що вживали воду з підвищеним вмістом NaCl, L-карнітин суттєво знижував вміст продуктів ліпопероксидації у міокарді шлуночків у самок та самців (відповідно у 2,7 раза та у 2,6 раза; $p < 0,001$), тобто усував негативні ефекти дексаметазону.

Застосування дексаметазону супроводжувалося пригніченням активності ферментів антиоксидантного захисту у серці, зокрема каталази і супероксиддисмутази, що потенційно може призвести до інтенсифікації ліпідних механізмів пошкодження міокарда. Підвищений вміст NaCl у питній воді підсилював негативну дію глюкокортикоїда, що було виражено більше у самців.

Встановлено, що L-карнітин здатний запобігати пригніченню антиоксидантної системи в умовах тривалої дії дексаметазону. При цьому активність супероксиддисмутази у тварин обох статей під дією L-карнітину повністю відновлювалася. У самок активність каталази відновлювалася до рівня інтактних тварин, а також за умов підвищеного рівня NaCl у питній воді. У самців, на відміну від самок, високий рівень NaCl у питній воді перешкоджав повному відновленню активності каталази.

При аналізі морфометричних показників встановлено, що тривале застосування дексаметазону, а також поєднання його із вживанням питної води з високим вмістом NaCl, чиста маса серця була вищою у самців на всіх етапах експерименту, порівняно із самками, що підтверджує розвиток кардіоміопатії. L-карнітин зменшував чисту масу серця як самостійно, так і при розвитку кардіоміопатії, що свідчило про його виражені протекторні властивості.

Первинний етап розвитку кардіоміопатії під впливом тривалої дії дексаметазону підтверджується наявністю морфологічних ознак початку деструктивних процесів у міокарді лівого шлуночка, зокрема гіпер- та гіпоеозинофілії цитоплазми кардіоміоцитів, структурного розволокнення, деформації та нерівномірності товщини, периваскулярного набряку та набряку строми, периваскулярної та лімфогістіоцитарної інфільтрації (у самців більш виражені зміни, ніж у самок). На тлі вживання тваринами води із підвищеним вмістом натрію хлориду вказані зміни значно посилювалися, за винятком лейкоцитарної інфільтрації, яка, навпаки, зменшувалася. У міокарді самок діapedез еритроцитів, як правило, обмежувався периваскулярною зоною, у той час, як у самців еритроцити проникали в інтерстицій, а також виникали дрібні вогнища крововиливів. L-карнітин суттєво зменшував прояви деструктивних процесів у міокарді.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі комплексного дослідження вперше встановлено патогенетичні закономірності розвитку експериментальної електролітно-стероїдної кардіоміопатії залежно від порушень нервово-медіаторних процесів, проявів оксидативного та нітрооксидативного стресу, водно-електролітного балансу та статевих відмінностей.

Уперше встановлено особливості порушень вегетативної регуляції серця, метаболічних та структурних розладів в міокарді, що характеризують розвиток електролітно-стероїдного пошкодження міокарда. Доведено, що розвиток даного типу кардіоміопатії у тварин обох статей супроводжується порушенням електричної стабільності міокарда, напруженням регуляторних систем як прояву стресорної реакції з перевагою у самців ($p < 0,05$). Застосуванням L-карнітину сприяє нормалізації показників варіаційної кардіоінтервалометрії до рівня інтактних тварин, переважно у самок.

Уперше доведено, що тривале введення (14 днів) дексаметазону призводить до послаблення холінергічної регуляції серця як у самок, так і в

самців, за реакцією його на екзогенний та ендогенний ацетилхолін, особливо за умов підвищеного вмісту натрію хлориду у питній воді.

Уперше доведено, що тривале застосування дексаметазону та у поєднанні із підвищеним рівнем хлориду натрію в раціоні викликає значне підвищення тонуусу симпатичної нервової системи, а застосування L-карнітину відновлює показники до рівня інтактних тварин, а також пригнічує активність холінестерази. З'ясовано, що препарат запобігає збільшенню чистої маси серця в умовах модельованої патології, пригніченню антиоксидантної системи і накопиченню дієнових, трієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів у міокарді шлуночків щурів обох статей, а також сприяло збільшенню вмісту нітрит-аніону в сироватці крові, в шлуночках і передсердях.

Уперше встановлено, що під впливом дексаметазону у міокарді лівого шлуночка виникає структуроване розволокнення, периваскулярний та стромальний набряк, периваскулярна та лімфогістіоцитарна інфільтрація (більш виражені зміни у самців, ніж у самок), які посилюються при додатковому сольовому навантаженні. L-карнітин зменшує прояви деструктивних процесів у міокарді.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені дослідження становлять практичний інтерес для сучасної кардіології, пульмонології, ревматології, фармакології та інших галузей медицини, у практиці яких тривалий час застосовують глюкокортикоїди. Були з'ясовані механізми розвитку стероїдної та елетроліно-стероїдної кардіоміопатії та кардіопротекторних ефектів L-карнітину, що відкриває можливість розширити спектр показань до застосування даного засобу. Виражені кардіопротекторні властивості в умовах метаболічних порушень, а також при надмірній симпатичній стимуляції, що обґрунтовує на патогенетичному рівні його застосування для попередження розвитку та зменшення проявів основних форм ураження міокарда і сприяє кращому розумінню фармакодинамічних особливостей та відкриває перспективи для майбутніх досліджень і застосування нових і вже відомих фармакологічних ефектів L-карнітину.

Ключові слова: дексаметазон, пошкодження, L-карнітин, міокард, кардіоміопатія.

ANNOTATION

Sveredyuk Yu.A. Pathogenetic features of electrolyte-steroid cardiomyopathy development and their correction – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Ph.D. thesis, specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, 2020.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, 2020.

The thesis provides theoretical generalization and new solution for the current scientific task of finding mechanisms of electrolyte-steroid cardiomyopathy development, due to glucocorticoid dexamethasone action and cardioprotective effects by means of L-carnitine, the specific features of vegetative cardiac control, the sensitivity of myocardial cholinergic receptors, the degree of metabolic and structural impairment in the myocardium, and sexual differences

It was found that the use of dexamethasone caused an increase in adrenergic effects on the heart, as evidenced by a decrease in Mo and an increase in AMo. The Mo rate in the males was lower than in the females at all stages of the experiment (17%; $p < 0,05$). The increased level of sodium chloride in drinking water enhanced the decrease of the analyzed index, especially on setting of long-term use of dexamethasone. However, the additional use of L-carnitine conducted to maximal approximation this index to the both sex animals to the intact level.

The value of the variation range cardiointervalometry varied with the development of this type cardiomyopathy in the rats and depended from sex. Dexamethasone and L-carnitine conducted to the increase of this index in the females, especially combined using, as well as, on setting of high level of electrolyte in drinking water (by 1,7 times; $p < 0,001$). Dexamethasone and sodium chloride have

little effect on the studied index in the males, while L-carnitine, in contrast, conducted to increase it.

The development of steroid cardiomyopathy caused by dexamethasone, especially on setting of high sodium chloride presence in drinking water, was accompanied by manifestations of tachycardia, which were more expressed in the males (by 1,3 times ($p < 0,01$)). However, the use of L-carnitine in a resulted normalize a heart rate. The stress index of regulatory systems, with the development of cardiomyopathy causes different changes (in the females decrease, and in the males increase), which eliminates the sexual difference. The use of L-carnitine as a protector led to a decrease in the stress index in the both sexes animals (in the females by 24,5 % ($p = 0,03$) lower, and in the males to the intact level).

It was found that the development of steroid cardiomyopathy in the rats under the influence of dexamethasone is accompanied by a decrease of bradycardia intensity on intravenous injection exogenous acetylcholine in the both sex animals, the intensity of the response was more expressed on setting of increased sodium chloride in drinking water ($p < 0,001$), and in the males – by 2,4 times ($p < 0,001$).

The heart of the male responded with more intense bradycardia to electrical stimulation of the peripheral n. vagus segment. The bradycardiac effects of the n.Vagus were attenuated by L-carnitine or dexamethasone, especially in the males. The high level of sodium chloride in drinking water further weakens decreased an intensity of bradycardia during n.vagus stimulation and this index got higher in the females than in the males.

The research of the acetylcholine metabolism peculiarities, it was found that its level changed differently in the animal's atria myocardium of different sex with electrolyte-steroid cardiomyopathy development and the L-carnitine action. Dexamethasone contributes to a significant increase of acetylcholine level in the females (by 1,3 times ($p < 0,01$) and by 1,5 times ($p < 0,001$), respectively, in the rats without and with elevated NaCl level in drinking water) with small changes in use of L-carnitine. On the contrary, glucocorticosteroid slightly affects the level of acetylcholine in the males atria, while L-carnitine sharply increased its level in the

animals without and with a high salt level in drinking water (by 1,5 times ($p < 0,001$) and by 2,2 times ($p < 0,001$) and by 1,5 times ($p < 0,001$) in the combination with dexamethasone.

It was found that L-carnitine inhibits total cholinesterase activity in the atrial myocardium, in particular in the males and females by 37,6 % ($p < 0,02$) and 27,2 % ($p < 0,02$), respectively, in the animals with normal NaCl level in drinking water and by 35,8 % and 4,9 % in the animals with 4 % NaCl in drinking water. Dexamethasone slightly (at 10 % ($p < 0,05$)) promotes the activation of the cholinesterase in the both sex animals without and with a high salt level in drinking water. The total cholinesterase activity in the ventricles in the females was lower than in the males (within 10 % at all examined stages). L-carnitine inhibited the activity of this enzyme, and the use of salt, on the contrary, stimulated.

It was also found that prolonged use of dexamethasone and increased NaCl level in drinking water, led to a sharp decrease in the level of nitrite anion in the rat's serum, ventricular myocardium, as well as, in the atria, and the combination of these factors potentiated their effects. More expressed changes were observed in the males. The use of L-carnitine increases nitrite anion level in the animal's serum of the studied groups, as compared to the intact animals.

The level of nitrite anion in the atrial myocardium was lower in males than in females but does not depend on the action of L-carnitine, dexamethasone, or increased salt level in drinking water. Prolonged use of dexamethasone and increased NaCl level in drinking water reduced nitrite anion level in the ventricular myocardium. L-carnitine effectively corrected the disorders in the intact animals. The difference in the levels of the studied metabolite between animals of different sex absented only for long-term use of dexamethasone, and in other cases, it was always lower in the males than in the females.

Dexamethasone promoted to accumulation of diene, triene conjugates and TBA-active products in the ventricular myocardium in the both sex rats with long-term use, more in the animals with high content NaCl in drinking water and in the males as compared to females. L-carnitine caused expressed protective cardiac effect

to both sex animals that long time intaked dexamethasone. The similar pattern was observed on setting of an increased level of salt in drinking water, in particular. L-carnitine significantly reduced the level of lipoperoxidative products in the ventricular myocardium in the females and males (by 2,7 times and by 2,6 times, respectively ($p < 0,001$)). The level of TBA-active products was reduced by 2,4 times, in particular, diene conjugates – by 2,0 times ($p < 0,001$) and 2,3 correspondly and triene conjugates – by 2,1 times ($p < 0,001$), which indicated negative effects of dexamethasone.

Prolonged use of dexamethasone is accompanied by inhibition of antioxidant enzymes activity in the heart, in particular, catalase and superoxide dismutase, which led to the intensification of lipid mechanisms and myocardial cell damage. Elevated NaCl in drinking water inanced the negative effect of glucocorticoids, which was more expressed in the males.

It was revealed that L-carnitine is able to resist the suppression of the antioxidant system in conditions of pathology, in particular, with prolonged action of dexamethasone. Superoxide dismutase activity completely was restored in the both sex animals at action of L-carnitine.

Regards of morphometric analysis it was found that the use of dexamethasone or in combination with high salt level in drinking water, pure heart weight was higher in the males at all stages of the experiment as compared with females, which accordingly confirms the development of cardiomyopathy. L-carnitine reduced the pure weight of the heart as independently so and in the development of myocardopathy, that evidenced about protective its properties.

The primary stage of cardiomyopathy induced long-term dexamethasone usage is characterized by the presence of morphological signs of destructive processes in the left ventricular myocardium, with hyper- and hypoeosinophilia in the cardiomyocytic cytoplasm, structural fibrosis (more expressed changes than in the females). On setting intake by the animals of water with a high level of sodium chloride, these changes were significantly enhanced, except of leukocyte infiltration, which were, conversely, decreased. The diapedesis of erythrocytes in the females

myocardium, was usually limited with perivascular zone, while in the males erythrocytes penetrate to the interstitium, and there were small foci of hemorrhage.

L-carnitine significantly reduced the manifestations of destructive processes in the myocardium.

The scientific novelty of the research results. As a result of the complex researches, in the first it was revealed pathogenetic lawfulness of electrolyte-steroid cardiomyopathy development in dependence on disorders of neuro-mediator processes, oxidative and nitrooxidative stress, water-electrolytic balance and sexual differences.

It was established in the first features of vegetative heart regulation disorders, metabolic and structural disturbances in the heart. It was proved that development of cardiomyopathy in the both sex is accompanied by disorders of myocardial electric stability, strain of regulatori systems as display stress reaction with dominance in the mails ($p < 0,05$). The apply of L-carnitine conduced to normalization of the variation range cardiointervalometry indecies to intact level, mainly in the femails.

It was proved in the first time that long-term use of dexamethasone (14 days) resulted to weakening of the heart cholinergic regulation as well as in the femails and in the mails for reaction to exogenous and endogenous acetylcholine, especially in condition increased NaCl level in drinking water.

It was proved in the first time that long-term use of dexamethasone with increased content NaCl level in drinking water causes an excessive tone of the sympathetic nervous system, and the use of L-carnitine restores the level in the intact animals, also inhibits cholinesterase activity.

It was found that the drug prevents an increase in pure heart weight in the simulated pathology, and the suppression of the antioxidant system and the accumulation of diene, triene conjugates and TBA-active products in the ventricular myocardium in the both sex rats, and increase of nitrite level in serum, ventricles and atria.

It was established in the first that dexamethasone causes in the left ventricle structural disfibration, perivascular and stromal edema, perivascular and lymphocytic

infiltration (more expressed in the males than in the females), which enhanced for salt load, L-carnitine decreased displays of destructive processes in the myocardium.

The practical significance of the attained results. The performed researches are formed practical interest for modern cardiology, pulmonology, rheumatology, pharmacology and all arms of medicine where long-term use glucocorticoides. The mechanisms of steroid and electrolyte-steroid cardiomyopathy development were revealed and it was shown what cardioprotective effects can be achieved with the use of L-carnitine, and to expand the range of indications for the use of this drug. As it shows the expressed cardioprotective properties in the conditions of metabolic disturbances, and also at excessive sympathetic stimulation. This justifies its use, which prevents the development and reduces the manifestations of the main forms of myocardial damage and conduces a better understanding of pharmacodynamic features and creates prospects for future research and application of new and already known pharmacological effects of L-carnitine.

Keywords: dexamethasone, damage, L-carnitine, myocardium, cardiomyopathy.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Sverediuk YA. The effect of dexamethasone prolonged use, high level of nacl in water and L-carnitine on the activity of superoxide dismutase and catalase in rat myocardium. *Clinical & Experimental Pathology*. 2020;19(1):80–4..
2. Свередюк ЮА, Пелих ВЄ Особливості холінергічної регуляції серця щурів різної статі при пошкодженні міокарда дексаметазоном та застосуванні L-Карнітину для корекції даного стану. Здобутки Клінічної і Експериментальної Медицини. 2019;(1):117–20.
3. Sverediuk YA, Pelykh VYe. Changes of lipid oxidation products content in ventricles of the rat heart as a result of electrolyte-steroid cardiomyopathy and correction of this condition. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(2): 272-280.

4. Sverediuk YA. Effects of dexamethasone with sodium chloride load on the nitrite anion content in the rat's blood serum, heart atria and ventricles. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(1):208–17.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Свередюк ЮА, Пелих ВЄ. Вплив дексаметазону, NaCl та L-карнітину на метаболізм нітрит-аніону. В: Шульгай А, редактор. Укрмедкнига. Матеріали XXIV Міжнародного Медичного Конгресу Студентів Та Молодих Вчених; 2020 квіт 3-15; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац.мед.ун-т імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; 2020, с.215–6.

6. Свередюк ЮА, Пелих ВЄ. L-карнітин, як засіб протекції серця при гіпертрофії міокарда, викликаній дексаметазоном. В: Небесна З редактор. Авторська редакція. Збірник Матеріалів Науково-Практичної Конференції «Прикладні Аспекти Морфології Експериментальних і Клінічних Досліджень»; 2019 Жов. 10-11; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац.мед.ун-т імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; 2019, с.158–9.

7. Свередюк ЮА, Пелих ВЄ. Ефективність використання L-карнітину з метою протекції серця при гіпертрофії міокарда, спричиненій дексаметазоном. В: Корда М, редактор. ФОП Осадца О.В. Матеріали XI Науково-Практичної Конференції «Актуальні Питання Патології За Умов Дії Надзвичайних Факторів На Організм»; 2018 жовт. 04-05; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац. мед. ун-т імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; 2018, с.31–2.

8. Свередюк ЮА, Пелих ВЄ. Експериментальні кофеїнові аритмії у 1 поколінні сіль-чутливих щурів, модульовані L-карнітином. В: Вадзюк С, редактор. Укрмедкнига. Матеріали Всеукраїнської Науково-Практичної Конференції з Міжнародною Учасцю «Довкілля і Здоров'я»; 2018 квіт.26-27; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац. мед. ун-т імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; 2018, с.48.

9. Свередюк ЮА, Пелих ВЄ. Особливості виникнення аритмії при застосуванні кальцій-хлоридної моделі у 1 поколінні сіль-чутливих щурів. В:

Корда М, редактор. ФОП Осадца О.В. Матеріали X Науково-Практичної Конференції «Актуальні Питання Патології За Умов Дії Надзвичайних Факторів На Організм»; 2017 жов.05-06; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац. мед. ун-т. імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; 2017, с.34.

10. Свередюк ЮА, Пелих ВЄ. Особливості виникнення аритмії при застосуванні кофеїнової моделі у 1 поколінні сіль-чутливих щурів. В: Остапченко Л, редактор. ТОВ РА «АМТ». Матеріали VIII Науково-Практичної Конференції «Психофізіологічні Та Вісцеральні Функції в Нормі і Патології»; 2017 жов.17-20; Київ. Київ: Киї.. нац. ун-т. Ім. Т.Шевченка ; 2017, с.91.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.....	23
Вступ.....	25
Розділ 1 Характеристика клініко-патогенетичних факторів розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та методів їх патогенетичної корекції (огляд літератури).....	31
1.1 Особливості пошкоджень міокарда та їх клінічного перебігу за умов розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії.....	31
1.2 Сучасні погляди на патогенез пошкоджень кардіоміоцитів при застосуванні з лікувальною метою кортикостероїдів.....	32
1.3 Ефективність патогенетичного впливу L-карнітину на розвиток пошкодження міокарда з електролітно-стероїдною кардіоміопатією.....	48
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження.....	57
2.1 Відбір і групування тварин для досліджень.....	57
2.2 Моделювання метаболічної кардіоміопатії стероїдного та електролітно-стероїдного генезу.....	59
2.3 Дослідження стану регуляції ритму серця автономною нервовою системою.....	60
2.3.1 Математичний аналіз варіабельності серцевого ритму.....	60
2.3.2 Визначення чутливості холінергічних рецепторів серця до екзогенного ацетилхоліну.....	61
2.3.3 Визначення чутливості серця до ендogenous ацетилхоліну...	61
2.3.4 Визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді.....	62
2.3.5 Визначення активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді.....	63
2.4 Визначення активності перекисного окиснення ліпідів та	

антиоксидантної системи у тканинах міокарда та сироватці крові.....	64
2.4.1 Визначення продуктів перекисного окиснення ліпідів.....	64
2.4.1.1 Вміст дієнових та трієнових кон'югатів.....	65
2.4.1.2 Визначення вмісту ТБК-активних продуктів.....	66
2.4.2 Визначення активності ферментів антиоксидантної системи...	66
2.4.2.1 Визначення активності супероксиддисмутази.....	66
2.4.2.2 Визначення активності каталази.....	67
2.5 Визначення вмісту нітрит-аніону.....	67
2.6 Масометрично-планіметричні та морфологічні дослідження серця.....	69
2.6.1 Масометрія та планіметрія серця.....	69
2.6.2 Морфологічні дослідження міокарда лівого шлуночка.....	70
2.7 Статистичний аналіз результатів досліджень.....	70
Розділ 3 Вегетативна регуляція серця в умовах розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та ефективність L-карнітину в корекції порушень.....	71
3.1 Показники варіаційної кардіоінтервалометрії (математичного аналізу серцевого ритму) при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та корекції порушень з допомогою L-карнітину...	73
3.1.1 Зміни показника моди в процесі розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та при застосуванні L-карнітину.....	73
3.1.2 Зміни показника амплітуди моди в процесі розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та при застосуванні L-карнітину.....	75
3.1.3 Зміни показника варіаційного розмаху ΔX у процесі розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та застосуванні L-карнітину.....	77
3.1.4 Зміни показника ЧСС в процесі розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та при застосуванні L-карнітину.....	79

3.1.5	Зміни показника індексу напруження в процесі розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та при застосуванні L-карнітину.....	81
3.2	Відповідь серця щурів різної статі на дію ендогенного та екзогенного ацетилхоліну при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та корекції порушень з допомогою L-карнітину...	83
3.2.1	Особливості реакції серця щурів при подразненні блукаючого нерва в процесі розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та застосуванні L-карнітину.....	83
3.2.2	Особливості реакції серця щурів при введенні в яремну вену екзогенного ацетилхоліну в процесі розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та застосуванні L-карнітину.....	85
Розділ 4 Особливості метаболізму ацетилхоліну в міокарді, нітрит-аніону в крові та серці в умовах розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та ефективність L-карнітину в корекції порушень.....		90
4.1	Зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді самців та самок щурів за умов розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та їх корекції з допомогою L-карнітину.....	91
4.1.1	Динаміка вмісту ацетилхоліну в міокарді передсердь щурів різної статі при формуванні електролітно-стероїдної кардіоміопатії та застосуванні L-карнітину.....	91
4.1.2	Динаміка вмісту ацетилхоліну в міокарді шлуночків щурів різної статі при формуванні електролітно-стероїдної кардіоміопатії та застосуванні L-карнітину.....	93
4.2	Загальна холінестеразна активність в серці самців і самок щурів за умов розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та застосуванні L-карнітину.....	95
4.2.1	Зміни загальної холінестеразної активності в міокарді передсердь щурів різної статі при формуванні електролітно-стероїдної кардіоміопатії та корекції L-карнітином.....	95

4.2.2	Зміни загальної холінестеразної активності в міокарді шлуночків щурів різної статі при формуванні електролітно-стероїдної кардіоміопатії та корекції L-карнітином.....	97
4.3	Вміст нітрит-аніону (NO ₂ -) в сироватці крові та міокарді самців і самок щурів за умов розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та застосуванні L-карнітину.....	100
4.3.1	Динаміка вмісту нітрит-аніону (NO ₂ -) в сироватці крові в міокарді передсердь щурів різної статі при формуванні електролітно-стероїдної кардіоміопатії та корекції L-карнітином.	100
4.3.2	Динаміка вмісту нітрит-аніону (NO ₂ -) у міокарді передсердь щурів різної статі при формуванні електролітно-стероїдної кардіоміопатії та корекції L-карнітином.....	102
4.3.3	Зміни вмісту нітрит-аніону (NO ₂ -) в міокарді шлуночків щурів різної статі при формуванні електролітно-стероїдної кардіоміопатії та корекції L-карнітином.....	104
Розділ 5 Активність процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту міокарда в умовах розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та ефективність L-карнітину в корекції порушень.....		108
5.1	Активність перекисного окиснення ліпідів в механізмах розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та корекція порушень з використанням L-карнітину.....	109
5.1.1	Зміни вмісту дієнових кон'югатів при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	109
5.1.2	Зміни вмісту трієнових кон'югатів при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	111
5.1.3	Зміни вмісту ТБК-активних продуктів при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	113

5.2	Активність системи антиоксидантів при моделюванні електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі, та при її корекції з допомогою L-карнітину.....	115
5.2.1	Зміни активності супероксиддисмутази при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	115
5.2.2	Зміни активності каталази при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	117
Розділ 6 Масо-морфометрична та морфологічна характеристика серця в умовах розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та ефективність L-карнітину в корекції порушень.....		121
6.1	Масометричні характеристики серця при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та корекція порушень з використанням L-карнітину.....	123
6.1.1	Зміни показника чистої маси серця при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	123
6.1.2	Зміни показника маси лівого шлуночка при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	126
6.1.3	Зміни маси міжшлуночкової перегородки при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	128
6.1.4	Зміни маси правого шлуночка при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	130
6.1.5	Зміни маси частини міжшлуночкової перегородки лівого шлуночка при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	132

6.1.6	Зміни маси частини міжшлуночкової перегородки правого шлуночка при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	134
6.2	Морфометричні характеристики серця при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та корекція порушень з використанням L-карнітину.....	136
6.2.1	Зміни показника площі лівого шлуночка при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	136
6.2.2	Зміни площі міжшлуночкової перегородки при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	138
6.2.3	Зміни площі правого шлуночка при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	139
6.3	Масометрично-морфометричні характеристики серця (індекси) при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та корекція порушень з використанням L-карнітину..	141
6.3.1	Зміни серцевого індексу при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином..	141
6.3.2	Зміни шлуночкового індексу при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	143
6.3.3	Зміни питомої маси лівого шлуночка при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	144
6.3.4	Зміни питомої маси правого шлуночка при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	146
6.3.5	Зміни планіметрично-морфометричного індексу серця при	

розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	148
6.3.6 Зміни індексу Фултона при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.....	150
6.4 Морфологічна картина міокарда щурів різної статі при електролітно-стероїдній кардіоміопатії та корекції порушень з використанням L-карнітину.....	152
6.4.1 Стан міокарда за умов розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі.....	153
6.4.2 Стан міокарда при корекції L-карнітином електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі.....	154
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	160
Висновки.....	180
Список використаних джерел.....	183
Додатки.....	205

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

DGC	– глікопротеїновий комплекс, пов'язаний з дистрофіном
GR	– глюкокортикоїдний рецептор
MX	– мітохондрії
NO	– оксид азоту (II) (монооксид азоту)
ΔX	– варіаційний розмах величин кардіоінтервалів
AMo	– амплітуда моди
АНС	– автономна нервова система
АОС	– антиоксидантна система
АФК	– активні форми кисню
АХ	– ацетилхолін
ГК	– глюкокортикоїди
ДК	– дієнові кон'югати
ДЛ–ЖК	– довголанцюгові жирні кислоти
ЕКГ	– електрокардіограма
ЗГ	– тварини зі збереженими гонадами
IB_{nV}	– інтенсивність брадикардії при подразненні блукаючого нерва
IB_{AX}	– інтенсивність брадикардії при введенні ацетилхоліну
ІН	– індекс напруження
ІФ	– інекс Фултона
КАТ	– каталаза
Л	– маса частини міжлуночкової перегородки лівого шлуночка
ЛШ	– лівий шлуночок
мЛШ	– маса лівого шлуночка
мМШП	– маса міжшлуночкової перегородки
Мо	– мода
мПШ	– маса правого шлуночка

MP	– мінералокортикоїдний рецептор
MШП	– міжлуночкова перегородка
П	– маса частини міжлуночкової перегородки правого шлуночка
пЛШ	– площа лівого шлуночка
ПМШ	– планіметрично–морфометричний індекс
ПМЛШ	– питома маса лівого шлуночка
ПМПШ	– питома маса правого шлуночка
пМШП	– площа міжлуночкової перегородки
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
пПШ	– площа правого шлуночка
ПС	– передсердя
ПШ	– правий шлуночок
СІ	– серцевий індекс
СОД	– супероксиддисмутаза
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТБК–АП	– продукти перекисного окиснення ліпідів, які реагують з тіобарбітуровою кислотою
ТК	– трієнові кон'югати
ХЕАпс	– загальна холінестеразна активність в міокарді передсердь
ХЕАшл	– загальна холінестеразна активність в міокарді шлуночків
ЧМС	– чиста маса серця
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШІ	– шлуночковий індекс
ШЛ	– шлуночки

ВСТУП

Актуальність теми. Серцево-судинні захворювання і на даний час є однією з провідних причин смерті та госпіталізації пацієнтів у багатьох країнах світу, що в більшій мірі пов'язано із стандартними факторами ризику, такими як високий артеріальний тиск, психоемоційні перевантаження, гіпокінезія чи ожиріння. З іншого боку, широке використання в медичній практиці глюкокортикоїдів, що часто поєднується з порушенням електролітного обміну, приводить до пошкодження міокарда і розвитку кардіоміопатії, серйозного захворювання з високим рівнем смертності. Дана патологія розглядається нині як метаболічна кардіоміопатія з багатьма невідомими етіологічними і патогенетичними питаннями, що вимагає невідкладного наукового дослідження і розв'язання [36, 48, 58, 150].

Оскільки у пацієнтів з кардіоміопатією гемодинамічні, електрофізіологічні порушення та гістологічні пошкодження серцевої тканини значно корелюють з порушенням метаболізму жирних кислот у міокарді, можна очікувати, що засоби, які оптимізують метаболізм жирних кислот у міокарді, можуть покращити роботу серця та зменшити вираженість деструктивних процесів у ньому. Відомо, що серед багатьох речовин з подібною дією на дані патогенетичні ланки, може бути L-карнітин [61, 90].

Встановлено, що L-карнітин проявляє позитивний метаболічний та функціональний вплив на міокард, є вирішальним компонентом механізму транспортування жирних кислот через мітохондріальну мембрану та сприяє окисненню довголанцюгових жирних кислот, модулюючи співвідношення CoA до CoA-SH, а також бере участь у захопленні ацильних залишків з пероксисом та мітохондрій, метаболізмі амінокислот з розгалуженим ланцюгом та стабілізує клітинні мембрани [89, 178, 184].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи Навчально-

наукового інституту моделювання та аналізу патологічних процесів Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України на тему «Системні та органічні порушення за дії надзвичайних факторів на організм, механізми їх розвитку та патогенетична корекція (№ державної реєстрації 016U003390), в якому *Свередюк Юлія Анатоліївна* зазначена як співвиконавиця названого дослідження.

Мета дослідження: з'ясування механізмів пошкодження міокарда під впливом глюкокортикоїду за умов підвищеного і звичайного вмісту натрію хлориду в питній воді залежно від статі та ефективності L-карнітину в корекції порушень.

Завдання дослідження:

1. Дослідити вплив глюкокортикоїду дексаметазону на вегетативну регуляцію серцевого ритму, чутливість серця до ендогенного та екзогенного ацетилхоліну як за умови звичайного, так і підвищеного вмісту NaCl у питній воді залежно від статі та при корекції порушень L-карнітином.

2. Встановити особливості метаболізму ацетилхоліну (вмісту та загальної холінестеразної активності) у міокарді шлуночків та передсердь тварин при дії дексаметазону, а також за умов підвищеного вмісту NaCl у питній воді залежно від статі та при корекції порушень L-карнітином.

3. Визначити патогенетичну роль активності процесів ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в механізмах пошкодження міокарда щурів як за умови звичайного, так і підвищеного вмісту NaCl у питній воді залежно від статі та при корекції порушень L-карнітином.

4. Визначити особливості змін метаболізму оксиду азоту при дії дексаметазону як за умови звичайного, так і підвищеного вмісту NaCl у питній воді залежно від статі та при корекції порушень L-карнітином.

5. Дослідити масо-морфометричні та морфологічні особливості змін серця тварин при дії дексаметазону, а також за умов підвищеного вмісту NaCl у питній воді залежно від статі та при корекції порушень L-карнітином.

Об'єкт дослідження: електролітно-стероїдна кардіоміопатія у щурів різної статі.

Предмет дослідження: показники нейровегетативної регуляції за варіаційною кардіоінтервалометрією, нейромедіаторних процесів, активності ліпопероксидації, антиоксидантного захисту, масо-метричних та патоморфологічних змін у міокарді в умовах експериментальної електролітно-стероїдної кардіоміопатії залежно від статі та при корекції порушень L-карнітином.

Методи дослідження: патофізіологічні (моделювання метаболічної кардіоміопатії з високим і нормальним рівнем солі у питній воді), біохімічні (дослідження перекисного окиснення ліпідів (концентрації ДК, ТК, ТБК-АП), антиоксидантного захисту (активності КАТ, СОД), визначення рівня ацетилхоліну в шлуночках та передсердях міокарда, визначення загальної холінергетичної активності в передсердях та шлуночках міокарда, визначення вмісту нітрит-аніону (концентрації у сироватці крові, міокарді передсердь та шлуночків)), масо-метричні (визначення мас лівого, правого шлуночків та міжшлуночкової перегородки), планіметричні (визначення площі поверхні стінок шлуночків серця), гістологічні, функціональні дослідження (показники кардіоінтервалограм), методи статистичного аналізу отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі комплексного дослідження вперше встановлено патогенетичні закономірності розвитку експериментальної електролітно-стероїдної кардіоміопатії залежно від порушень нервово-медіаторних процесів, проявів оксидативного та нітрооксидативного стресу, водно-електролітного балансу та статевих відмінностей.

Уперше встановлено особливості порушень вегетативної регуляції серця, метаболічних та структурних розладів в міокарді, що характеризують розвиток електролітно-стероїдного пошкодження міокарда. Доведено, що розвиток даного типу кардіоміопатії у тварин обох статей супроводжується порушенням електричної стабільності міокарда, напруженням регуляторних систем як

прояву стресорної реакції з перевагою у самців ($p < 0,05$). Застосуванням L-карнітину сприяє нормалізації показників варіаційної кардіоінтервалометрії до рівня інтактних тварин, переважно у самок.

Уперше доведено, що тривале введення (14 днів) дексаметазону призводить до послаблення холінергічної регуляції серця як у самок, так і в самців, за реакцією його на екзогенний та ендогенний ацетилхолін, особливо за умов підвищеного вмісту натрію хлориду у питній воді.

Уперше доведено, що тривале застосування дексаметазону та у поєднанні із підвищеним рівнем хлориду натрію в раціоні викликає значне підвищення тону симпатичної нервової системи, а застосування L-карнітину відновлює показники до рівня інтактних тварин, а також пригнічує активність холінестерази. З'ясовано, що препарат запобігає збільшенню чистої маси серця в умовах модельованої патології, пригніченню антиоксидантної системи і накопиченню дієнових, трієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів у міокарді шлуночків щурів обох статей, а також сприяло збільшенню вмісту нітрит-аніону в сироватці крові, в шлуночках і передсердях.

Уперше встановлено, що під впливом дексаметазону у міокарді лівого шлуночка виникає структуроване розволокнення, периваскулярний та стромальний набряк, периваскулярна та лімфогістіоцитарна інфільтрація (більш виражені зміни у самців, ніж у самок), які посилюються при додатковому сольовому навантаженні. L-карнітин зменшує прояви деструктивних процесів у міокарді.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені дослідження становлять практичний інтерес для сучасної кардіології, пульмонології, ревматології, фармакології та інших галузей медицини, у практиці яких тривалий час застосовують глюкокортикоїди. Були з'ясовані механізми розвитку стероїдної та елетроліно-стероїдної кардіоміопатії та кардіопротекторних ефектів L-карнітину, що відкриває можливість розширити спектр показань до застосування даного засобу. Виражені кардіопротекторні властивості в умовах метаболічних порушень, а також при надмірній

симпатичній стимуляції, що обґрунтовує на патогенетичному рівні його застосування для попередження розвитку та зменшення проявів основних форм ураження міокарда і сприяє кращому розумінню фармакодинамічних особливостей та відкриває перспективи для майбутніх досліджень і застосування нових, і вже відомих фармакологічних ефектів L-карнітину.

Основні положення дисертаційної роботи впроваджені у практику наукових досліджень і навчальний процес на кафедрах патофізіології Харківського національного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (додатки В.1-В.6).

Особистий внесок здобувача. Дисертантка самостійно провела аналіз вітчизняних і закордонних інформаційних джерел відповідно до теми дослідження, а також патентно-інформаційний пошук. Здобувачем було виконано експериментальне моделювання досліджуваної патології, проведено статистичний аналіз отриманих результатів, розроблено основні теоретичні та практичні положення роботи. Спільно з науковим керівником здійснено вибір теми дисертаційної роботи, проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, обґрунтування та формулювання висновків.

Автором написано всі розділи дисертації. У наукових працях, що містять результати дисертаційних досліджень, використано фактичний матеріал, отриманий автором у процесі виконання роботи. Дослідження проводились на базі кафедри патологічної фізіології, центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень, отримані в процесі виконання дисертаційної роботи, оприлюднені на: VIII Міжнародній науковій конференції, присвяченій 175-річчю кафедри фізіології та анатомії людини та тварин Київського національного університету імені Тараса Шевченка «Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології» (Київ 2017); X науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов

дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль 2017); XI науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Довкілля і Здоров'я» (Тернопіль 2018); науково-практичній конференції «Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень» (Тернопіль 2019); XXIV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль 2020).

Публікації. Результати дисертаційного дослідження висвітлено у 10 наукових працях, у тому числі 2 статті у фахових наукових виданнях України, 2 статті – у періодичному науковому виданні іншої держави, що входить до Організації економічного співробітництва і розвитку та Європейського Союзу, 6 публікацій у матеріалах конференцій і конгресу.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із анотації, вступу, семи розділів, висновків, списку використаних джерел (218 найменувань, у тому числі 33 – кирилицею та 185 – латиницею), додатків (8). Дисертація викладена на 213 сторінках комп'ютерного тексту (основний обсяг становить 158 сторінок), ілюстрована 35 таблицями і 3 рисунками.

РОЗДІЛ 1
ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ
РОЗВИТКУ ЕЛЕКТРОЛІТНО-СТЕРОЇДНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ
ТА МЕТОДІВ ЇХ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ
(огляд літератури)

1.1 Особливості пошкоджень міокарда та їх клінічного перебігу за умов розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії

Серцево-судинні захворювання є однією з провідних причин смерті та госпіталізації пацієнтів у багатьох країнах, що в більшій мірі пов'язано із такими стандартними факторами ризику, як високий артеріальний тиск, психоемоційні перевантаження, гіпокінезія чи ожиріння. Отже, важливим питанням експериментальних досліджень є виявлення нестандартних факторів ризику серцево-судинної системи з метою посилення профілактичних заходів [74, 108, 113, 168]. Стає все більш зрозумілим, що ішемічно-некротичні пошкодження та запальний процес відіграють істотну роль у розвитку серцево-судинних захворювань, а також, що хронічні імунно-запальні захворювання призводять до додаткового підвищення серцево-судинного ризику [58, 154, 159, 165]. Таким чином, лікування, яке запобігає розвитку цих процесів, має на меті зменшити цей ризик, особливо це стосується глюкокортикостероїдів, які можуть самі проявляти значний несприятливий вплив на серцево-судинну систему [91, 97, 153, 165]. Завдання полягає у визначенні відносних переваг та ризиків лікування глюкокортикоїдами при численних захворюваннях і супутній серцево-судинній патології.

1.2 Сучасні погляди на патогенез пошкоджень кардіоміоцитів при застосуванні з лікувальною метою кортикостероїдів

Глюкокортикостероїди є найбільш ефективними в протизапальній терапії при таких захворюваннях як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, астма. Вони пригнічують запалення за допомогою декількох молекулярних механізмів, а також пригнічують численні гени запалення, які активуються при хронічних запальних захворюваннях, шляхом зворотного ацетилювання гістону активованих запальних генів через зв'язування ліганд-зв'язаних глюкокортикоїдних рецепторів (GR) до Co-активних молекул та рекрутинг деацетилази гістону-2 активованого запального гена транскрипційного комплексу (транс-репресія) [68, 101]. При більш високих концентраціях глюкокортикоїдів GR гомодимери взаємодіють із ділянками розпізнавання ДНК для активації транскрипції через посилене ацетилювання гістоном протизапальних генів та транскрипцію декількох генів, пов'язаних з побічними ефектами глюкокортикоїдів (транс-активація). Глюкокортикоїди також мають пост-транскрипційну дію та знижують стійкість деяких видів протизапальних мРНК [151, 152, 202]. Знижена глюкокортикоїдна чутливість виявляється у пацієнтів із важкою астмою та астматиків, які палять, а також у всіх пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень. Нині визначено кілька молекулярних механізмів резистентності до глюкокортикоїдів, які передбачають посттрансляційні модифікації GR. Активність гістон деацетилази-2 помітно експресується і відповідно знижується внаслідок оксидативного чи нітрооксидативного стресу, завдяки чому процес запалення стає менш залежним від протизапальної дії глюкокортикоїдів [87, 193, 217].

У зв'язку з наведеними даними, важливим науковим і клінічним питанням є визначення негативних наслідків застосування кортикостероїдів та з'ясування механізмів їх розвитку у хворих з різними захворюваннями, що за даних умов лікування приводять до ураження серцево-судинної системи взагалі і серця зокрема [97, 129, 133, 177].

Крім позитивних ефектів, глюкокортикоїди можуть викликати також серйозні побічні ускладнення, такі як синдром Кушинга, пригнічення надниркових залоз, гіперглікемія, дисліпідемія, серцево-судинні захворювання, остеопороз, порушення психіки та імуносупресія, що є одними з найважливіших системних побічних ефектів глюкокортикоїдів. Вони помітні особливо при використанні великих доз протягом тривалого періоду. Проте, навіть за умов терапії низькими дозами, глюкокортикоїди можуть призвести до серйозних побічних ефектів. Основні молекулярні механізми побічної дії глюкокортикоїдів складні, чіткі і часто лише частково зрозумілі [152, 153, 166, 182].

Вважається, що фізіологічні ефекти стероїдних гормонів опосередковуються на початковому обов'язковому етапі через зв'язування зі стереоспецифічними білками внутрішньоклітинних рецепторів у тканинах-мішенях [151].

Глюкокортикоїди мають складний і часто конфліктний вплив на серцево-судинні захворювання (ССЗ) та серцево-судинний ризик. Пацієнти, які змушені постійно вживати екзогенні ГК, мають більш високий ризик розвитку ССЗ, таких як ішемічна хвороба серця, серцева недостатність та інсульт. У пацієнтів з ревматоїдним артритом, хронічною обструктивною хворобою легень та іншими станами, які піддавалися хронічному вживанню ГК, було проведено ряд досліджень, які виявили залежність дози та реакції між добовою дозою глюкокортикоїдів та ризиком серцевої недостатності [91, 97, 115]. При цьому також був виявлений підвищений ризик ішемічної хвороби серця. Ризик є значно вищий при постійному застосуванні, ніж при прийомі з перервами. Взаємозв'язок між серцево-судинним ризиком та ГК пов'язаний, в основному, через запальні захворювання (наприклад, ревматоїдний артрит та системний червоний вовчак). Через хронічне запалення та лікування більш високими дозами ГК різних хронічних запальних процесів, як наслідок, може збільшитись частота ССЗ. Даний підвищений ризик є кумулятивним і залежить від дози, що може спостерігатися, головним чином, протягом першого місяця лікування та

зменшуватися при перериванні лікування. У пацієнтів із запальним артритом встановлена висока смертність від ССЗ. Крім того, кількома дослідженнями було встановлено зв'язок між ГК та ризиком виникнення фібриляції та тріпотіння передсердь. Пульс-терапія ГК додатково пов'язана із ССЗ. Повідомлялося також про випадки раптової смерті, спричиненої пульс-терапією, що частіше спостерігалось у пацієнтів із наявним захворюваннями ССЗ. Тому рекомендується ретельно контролювати пацієнтів з захворюваннями серця та нирок під час пульс-терапії ГК, які є основними в анамнезі, особливо з тяжким перебігом [140, 158, 159, 160].

Побічні ефекти ГК з боку серцево-судинної системи можна пояснити двома механізмами: по-перше – це прямий вплив на функцію серця та судинної системи, по-друге – посилення серцево-судинних факторів ризику. Відомо, що рецептор до глюкокортикоїдів знаходиться безпосередньо в кардіоміоцитах, таким чином вони мають прямий вплив на серце. Але взаємодія ГК із судинною стінкою при ССЗ порушена. Деякі фактори серцево-судинного ризику є відомими, зокрема, артеріальна гіпертензія, резистентність до інсуліну, гіперглікемія чи дисліпідемія, вони частіше спостерігаються у людей, що вживали глюкокортикоїди. Основний вплив ГК на серцево-судинний ризик, наймовірніше, пов'язаний із взаємодією з нирками, печінкою, жировою тканиною та центральною нервовою системою. Вплив ГК на гомеостаз, скоріш за все, обумовлений затримкою натрію нирками та внутрішньо-судинними перевантаженнями. Існують також дані про додаткові, зокрема, ниркові механізми. Це підтверджується тим, що ГК можуть взаємодіяти безпосередньо з клітинами серця та судинної стінки і в такий спосіб змінювати їх структуру та функцію. У пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями виявлено склеротичні зміни в сонних артеріях та зниження їх еластичності (незалежно від факторів серцево-судинного ризику та клінічних проявів) [51, 97, 162].

Підвищення артеріального тиску внаслідок прийому високих доз глюкокортикоїдів класифікується як вторинна гіпертензія і є головним фактором ризику серцево-судинних захворювань. Артеріальний тиск у людини

піддається жорсткому контролю декількома фізіологічними системами, які мають плейотропну дію і взаємодіють комплексно. ГК можуть викликати гіпертонію, впливаючи на ці системи різними способами. Одним із можливих механізмів є спорідненість *in vitro* неселективного мінералокортикоїдного рецептора (MR) до ГК. Як результат, стимуляція MR екзогенними ГК призводить до затримки Na⁺ у нирках, що призводить до збільшення об'єму крові і підвищення артеріального тиску. Разом з тим судинний тонус (дисбаланс між вазоконстрикцією та вазодилатацією), центрально-опосередковані нервові механізми, активація ренін-ангіотензинової системи, підвищення скоротливості серця та дисфункція клітин судинного ендотелію також можуть вігравати важливу роль [50, 52, 141, 162]. Підвищення вмісту активних форм кисню та знижена біодоступність оксиду азоту (NO) є найважливішими факторами дисфункції клітин ендотелію. Ризик гіпертонії у 2,2 рази вищий у пацієнтів, які отримують ГК, незалежно від тривалості прийому. Ризик може збільшуватись при тривалому впливі та добовому дозуванні. Сімейний анамнез есенціальної гіпертензії також може передбачати гіпертензію, викликану ГК. Люди з ліподистрофією, викликану глюкокортикоїдами, мають високий ризик ССЗ [52, 54, 67].

Кортикостероїди відіграють дуже важливу роль в енергетичному гомеостазі та в обміні ліпідів. Хронічний вплив екзогенних ГК є причиною вторинної дисліпідемії. Але ступінь порушення обміну ліпідів у різних клінічних умовах досить мінлива. Це пов'язано з неоднорідністю популяцій, які лікуються, зокрема, за віком, статтю, загальним станом, дозою глюкокортикоїдів та використання супутніх препаратів [51, 133]. Повідомлялося про всі можливі зміни ліпідного профілю, тобто ізольоване підвищення рівня тригліцеридів, підвищення як рівня холестерину, так і тригліцеридів, відсутність змін ліпідних параметрів та поліпшення ліпідного профілю при підвищеному рівні холестерину, ліпопротеїни високої щільності. У людей з ліподистрофією, спричиненою глюкокортикоїдами, частіше виникає несприятливий ліпідний профіль. Але цікаво, що дані третього національного обстеження зі здоров'я та харчування

свідчать про те, що ГК можуть сприятливо впливати на ліпідний профіль у дорослих ≥ 60 років. Вони стимулюють ліполіз і модулюють мобілізацію вільних жирних кислот (FFA) за допомогою різних механізмів. Стимуляція ліполізу залежить від дози та тривалості. Тому пацієнтам, які отримували ГК у високих дозах або протягом тривалого періоду, рекомендується регулярне спостереження за ліпідним профілем [151, 152, 153, 171].

Основні ефекти кортикостероїдів на серцево-судинну систему є результатом їх впливу на об'єм плазми, затримку електролітів, синтез адреналіну та ангіотензину, які разом призводять до підтримки нормального кров'яного тиску і серцевого викиду [86, 95]. Кортикостероїди впливають на чутливість міокарда, тонус артеріол і проникність капілярів [188].

Водно-електролітний баланс має значну роль у виникненні пошкоджень міокарда. Глюкокортикоїди збільшують водний діурез, швидкість клубочкової фільтрації і нирковий кровообіг. При цьому також спостерігається затримка натрію і виведення калію, але не підвищується виділення води. Основними ускладненнями глюкокортикоїдної терапії є нефрокальциноз, нефролітиаз і збільшення утворення каменів в результаті підвищення вмісту в сечі кальцію і сечової кислоти. Також може бути викликана глюкокортикоїдами гіпертензія, хоча механізми її розвитку вивчені недостатньо, вони впливають на багато факторів, які модулюють кров'яний тиск. Наприклад, збільшують фільтраційну фракцію і клубочкову гіпертензію, а також синтез ангіотензиногену і передсердного натрійуретичного пептиду. Знижуючи синтез медулярних простагландинів, це призводить до зниження вазодилатації і одночасно до підвищення чутливості до вазосупресорів. Також вони мають здатність модулювати тонус судин, зменшуючи експресію калієвих каналів, активованих кальцієм і є свідченням того, що глюкокортикоїди посилюють атеросклероз, і тромбоемболічні ускладнення [103, 208, 218].

Беззаперечливим фактором, що сприяє підтримці артеріального тиску на підвищеному рівні є надмірне споживання солі з їжею. Роль іонів натрію в підвищенні артеріального тиску була виявлена при дослідженнях режиму

харчування народів, що вживають в їжу не більше 1-2 г солі в день, тому вони не знають, що таке артеріальна гіпертензія і у них підвищений артеріальний тиск майже не зустрічається [37, 67, 121, 145, 146, 216].

Певну роль у розвитку артеріальної гіпертензії відіграє також порушення балансу калію. Ряд досліджень показав, що прямий взаємозв'язок між вмістом натрію і артеріальним тиском більш виражений у літніх людей, а разом з тим у молодих виявляється зворотне співвідношення між концентрацією калію і величиною АТ. На основі цих даних висловлено припущення, що зменшене вживання калію відіграє роль у виникненні гіпертонії, тоді як стабілізація АТ у хворих залежить від порушення виділення натрію нирками [37, 95, 218].

Взаємозв'язок іонів Na^+ , K^+ і артеріального тиску зводиться до наступного: наявний прямий зв'язок між поступленням натрію з їжею і рівнем систолічного артеріального тиску, а також обернений зв'язок між прийомом калію і АТ – чим менше калію було в харчовому раціоні, тим вищий тиск спостерігався у хворих. Тобто рівень АТ прямо корелює з співвідношенням Na / K в їжі [208, 216].

Без адекватного розширення резистивних судин затримка Na беззаперечно призведе до підвищення АТ, перш за все, за рахунок збільшення ОЦК. Окрім цього, збільшення вмісту внутрішньоклітинного натрію підвищує чутливість судин до дії катехоламінів, що ймовірно призведе до підвищення АТ [130, 175].

Важливу роль в регуляції судинного тонуусу відіграють іони кальцію. Всі фактори, що сприяють збільшенню їх внутрішньоклітинного вмісту, підвищують рівень артеріального тиску. Кальцій-модуліновий механізм збільшує надходження в клітину Na^+ , а також підвищує чутливість гладких клітин до дії факторів росту і сприяє тим самим їх проліферації [204, 218].

Згідно із сучасними поглядами, важливу роль у формуванні та прогресуванні захворювань серцево-судинної системи належить нейрогормональним порушенням. З одного боку, нейрогормональний баланс, до якого відносяться нейрогормони і компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпато-адреналової систем, ендотелін і вазопресин, що викликають спазм

судин, ремоделювання та анти діурез, з іншого – гормони з вазодилатуючим і діуретичним ефектами, такі як оксид азоту (NO), натрій-уретичні пептиди, калікреїн-кінінова система та простациклін, які, у свою чергу, блокують процеси ремоделювання. Різностямований вплив вазоконстрикторів та вазодилататорів підтримує тонус судинної стінки, що визначає загальний периферійний опір. [132, 208].

На початку 50-х років ХХ століття канадським біохіміком і патологом Гансом Сельє було показано, що якщо щурам протягом тривалого часу вводити гормони кори надниркових залоз, зокрема кортизон і дезоксикортикостерону ацетат (або їх аналоги), а також утримувати тварин на дієті, що включає великі кількості солей натрію, то через 11-12 діб від початку експерименту в міокарді у тварин з'являються ділянки некрозу. Введення одних гормонів без натрію не приводило до виникнення некротичних змін у серцевому м'язі. Так була виявлена роль іонів натрію, як найважливішого чинника, що викликає некрози міокарда [145].

Механізми розвитку електролітно-стероїдних некрозів до теперішнього часу остаточно не з'ясовано і потребують детального вивчення, тому що лікування глюкокортикостероїдами використовується при багатьох захворюваннях. Як один із варіантів пошкодження міокарда при цьому можна представити у загальних рисах таким чином: кортикостероїди підвищують проникність міокардіальних клітин для іонів натрію, які в надмірній кількості входять в клітину, порушуючи її гідrataцію, у результаті відбувається «осмотичний вибух» клітини, її загибель і виникнення вогнищ некрозу [86, 218].

Як згадувалось вище, досить поширеними ускладненнями при систематичному вживанні кортикостероїдів можуть бути гіперглікемія і діабет. ГК викликають постпрандіальну гіперглікемію та нечутливість до екзогенного інсуліну. Постпрандіальна гіперглікемія (визначається як глюкоза в крові 11 ммоль/л через 2 години після їжі) є набагато більш чутливим показником для гіперглікемії та діабету, спричинених ГК (точна поширеність невідома). Захворюваність гіперглікемією та діабетом у госпіталізованих пацієнтів, які

отримували ГК без діагностованого діабету в анамнезі, становить > 50 %. ГК збільшують в 2-4 рази ризик гіперглікемії та діабету в осіб, які не страждають діабетом. Лікування екзогенними ГК порушує глікемічний баланс хронічних діабетиків [56, 71, 85, 123, 137].

Розвиток діабету, спричиненого глюкокортикоїдами, залежить від дози та тривалості впливу. Дослідження показало, що ризик розвитку гіперглікемії значно збільшувався зі збільшенням добової дози стероїдів. Ризик може змінюватися залежно від класу ГК, пов'язаного з біохімічними властивостями (наприклад, активністю протизапальних та метаболічних ефектів та тривалістю ефектів). Але різниця між ГК, які найчастіше використовуються (тобто преднізолон та метилпреднізолон), є невеликою [171, 187, 209].

Вплив ГК на всмоктування глюкози спостерігається протягом декількох годин (6–8 годин) від їх застосування. Сильними факторами ризику при гіперглікемії та діабеті, спричиненими ГК, вважається надмірна вага, вік, етнічна приналежність, попередня непереносимість глюкози, зниження чутливості до інсуліну або порушення глюкозо-стимульованої секреції інсуліну, жіночою статтю, синдромом Дауна, статевим дозріванням, тяжкістю самої хвороби, діабетом у сімейному анамнезі, типом A30, B27, BW42 антигенів лейкоцитів людини (HLA) та при трансплантації нирки від померлого донора. У пацієнтів з трансплантацією органів, які отримували ГК, в 10–20 % розвивався діабет, особливо в перші місяці прийому. Інші імуносупресивні агенти також можуть порушити контроль глікемії за допомогою інших механізмів. Зазвичай зі зменшенням дози ГК, за умови використання яких виникла гіперглікемія та діабет, прояви останніх значно покращуються, а інколи і зникають повністю при припиненні терапії. Проте у пацієнтів з високим ризиком може виникнути стійкий діабет [68, 71, 138, 209].

Патофізіологія індукованого глюкокортикоїдами діабету передбачає підвищення резистентності до інсуліну. Зменшення поглинання глюкози в м'язовій та жировій тканині відбувається через дію на інсуліночутливий транспортер глюкози типу 4, також зменшується синтез глікогену. З іншого

боку, ГК мають глибокий та зворотній вплив на гліцеронеогенез у печінці та жировій тканині. Вони збільшують кількість жирних кислот, що потрапляють у кров. Підвищений рівень жирних кислот перешкоджає використанню глюкози та викликає резистентність до інсуліну, особливо у скелетних м'язах [137, 171, 213]. Збільшення вироблення глюкози, збільшення глюконеогенезу в печінці через активований проліфератором пероксисом рецептор α . Прямий вплив на β -клітини підшлункової залози, включаючи пригнічення вироблення та секреції інсуліну, проапоптотичну дію на β -клітини, зниження біосинтезу інсуліну та β -клітинну недостатність. ГК можуть модулювати експресію та активність адипокінів, таких як адипонектин, лептин та резистин. Таким чином, ГК можуть порушити чутливість до інсуліну, а також зменшувати інсулінотропну дію глюкагоноподібного пептиду-1 [38, 49, 56, 59, 73, 109, 191, 201].

ГК також мають прямий катаболічний вплив на скелетну мускулатуру. Ці катаболічні ефекти опосередковуються декількома клітинними механізмами. ГК пригнічують поглинання глюкози в скелетних м'язах, таким чином стимулюють катаболізм білків і пригнічують синтез білка в м'язах. Як наслідок, м'язова слабкість. Крім того, було показано, що ГК збільшують транскрипцію генів, що кодують компоненти шляху убиквітин-протеасоми, збільшуючи тим самим протеолітичну здатність м'язових клітин. Трансактивація певних генів через глюкокортикоїдні рецептори також сприяє атрофії м'язів. ГК пригнічують вироблення м'язами IGF-I, фактора росту, який стимулює розвиток м'язової маси за рахунок посилення синтезу білків та міогенезу, зменшуючи при цьому протеоліз та апоптоз. Крім того, ГК стимулюють вироблення міостатину, фактора росту, який гальмує розвиток м'язової маси за рахунок зниження рівня проліферації та синтезу білків [84, 105, 106, 136].

Міопатія зазвичай розвивається протягом декількох тижнів (іноді місяців) при застосуванні ГК. Типовими клінічними ознаками є проксимальна м'язова слабкість і атрофія як у верхніх, так і в нижніх кінцівках. Квадрицепси та інші м'язи тазового поясу сильніше уражені. Міалгії та м'язова слабкість не спостерігаються. Хоча існують певні зміни в дозі та тривалості ГК до настання

м'язової слабкості, чим вище доза, що застосовувалась, тим швидше вона починається, але частіше зустрічається у пацієнтів, які отримували ≥ 10 мг/добу преднізолону або його аналога. Ступінь тяжкості та механізм катаболічної дії ГК можуть відрізнятися з віком. Креатинфосфокіназа, альдолаза, аспаратамінотрансфераза, лактатдегідрогеназа (ЛДГ), ізоферменти ЛДГ та зміни креатину не корелюють зі ступенем м'язової слабкості, також це не залежить від дози ГК. Отже, не існує остаточного діагностичного тесту на міопатію, індуковану ГК. Діагностика полягає у виключенні інших можливих етіологічних факторів. Слабкість периферичних і дихальних м'язів може мати значні клінічні наслідки, такі як втрата якості життя, втома, порушення загоєння ран, порушення функції легень та слабка імунна реакція. Лікування - це негайне припинення прийому ГК чи зменшення дози. Симптоми, як правило, покращуються протягом 3–4 тижнів від моменту зниження дози і часто зникають після відміни ГК [105, 166].

У багатьох випадках також виникає гіпертрофічна кардіоміопатія, зокрема при спадковій схильності і часто асоціюється з формами м'язової дистрофії або міопатії. Наприклад, глікопротеїновий комплекс, пов'язаний з дистрофіном (DGC), олігомерний комплекс, що охоплює плазматичну мембрану скелетних та серцевих м'язових волокон, є однією з причин генетичних, а також набутих кардіоміопатій [127, 148, 173, 190].

У межах DGC саркоглікани утворюють підкомплекс білків, що зв'язують цитоскелет з позаклітинним середовищем. Мутації або α -, β -, γ -, або δ -саркоглікану є відповідальними за аутосомно-рецесивні м'язові дистрофії кінцівки (LGMD) 2D, 2E, 2C або 2F відповідно. Зокрема, у пацієнтів з мутацією в δ - гені саркоглікану (LGMD2F) часто розвивається прогресуюча та потенційно смертельна кардіоміопатія [100]. Більше того, мутації δ - гена саркоглікану людини також мають місце у пацієнтів із сімейними та спорадичними випадками кардіоміопатії без істотного залучення скелетних м'язів. Існує припущення, що втрата саркогліканів призводить до підвищеної сприйнятливості сарколеми до скорочення, спричиненого контракцією, що

призводить до пошкодження міокарда та запальної реакції, що, у свою чергу, ще більше посилює процес захворювання [84].

Глюкокортикоїди змінюють метаболізм білка. Вони знижують швидкість синтезу білка, що призводить до атрофії м'язів, але головний ефект полягає в індукуванні катаболізму м'язового білка [203, 213]. В експериментальних даних досліджень на щурах атрофія м'язів була наслідком, головним чином, посилення розпаду білка у дорослих щурів та депресії синтезу білка у старих тварин [167].

Тип уражених м'язових волокон

Індукована глюкокортикоїдами атрофія м'язів супроводжується швидким посмикуванням м'язових волокон (типу II). Уражаються переважно волокна IIb, тоді як на волокна типу I впливів немає. [166] Механізм такої специфічності волокон не відомий. Волокна типу IIb є менш активними, ніж волокна типу IIa або типу I, і відмінності в нормальних моделях активності можуть сприяти більшій стероїд-індукованій атрофії волокон типу IIb. [137]

Механізм протеолізу м'язів

Катаболічний вплив глюкокортикоїдів на протеоліз м'язів є результатом активації основних клітинних протеолітичних систем [166], а саме убіквітин-протеасомної системи; лізосомальної системи (катепсини); кальційзалежної системи (кальпаїни).

Переважно, міофібрилярні білки деградують. Вважається, що система убіквітин-протеасоми відіграє головну роль у катаболічній дії глюкокортикоїдів, вона безпосередньо не впливає на інтактні міофібрили. Вважається, що актин і міозин дисоціюють, ймовірно, кальпаїнами, перш ніж вони можуть бути деградовані ДБЖ. [105]

Механізм гальмування синтезу м'язового білка

До механізмів щодо гальмівного впливу глюкокортикоїдів на синтез білка відносять:

– по-перше, глюкокортикоїди інгібують транспорт амінокислот у м'язи, що може обмежити синтез білка [167];

– по-друге, глюкокортикоїди пригнічують стимулюючу дію інсуліну, інсуліноподібного фактора росту-1 та амінокислот (зокрема лейцину) на фосфорилування двох ключових факторів (4E-BP1 та S6K1). Ці два фактори відіграють ключову роль у механізмі синтезу білка, контролюючи етап ініціації трансляції мРНК [79, 181];

– по-третє, є дані про те, що глюкокортикоїди викликають атрофію м'язів, пригнічуючи міогенез через регуляцію міогеніну, фактора транскрипції, обов'язкового для диференціації сателітних клітин у м'язові волокна. [105, 180].

Також можуть бути інші механізми атрофії м'язів. Наприклад, глюкокортикоїди можуть викликати атрофію м'язів, змінюючи вироблення факторів росту, які локально контролюють розвиток м'язової маси. Вони гальмують вироблення IGF-1 м'язами. IGF-1 стимулює розвиток м'язової маси за рахунок посилення синтезу білка та міогенезу, зменшуючи протеоліз та апоптоз. Глюкокортикоїди стимулюють вироблення міостатину м'язами. Міостатин пригнічує розвиток м'язової маси, знижуючи регуляцію проліферації та диференціювання сателітних клітин та синтезу білка. З цих причин зниження м'язового IGF-1 та підвищення міостатину в м'язах відіграють ключову роль в атрофії м'язів, викликаній глюкокортикоїдами [65].

Глюкокортикоїди також викликають м'язову слабкість, знижуючи рівні калію та фосфату у сироватці крові [79].

У випадках синдрому Кушинга, підвищений рівень ендогенного АКТГ також може сприяти міопатії. Надмірна кількість АКТГ може погіршити нервово-м'язову передачу. Таким чином, надлишок АКТГ може мати міопатичну дію, окрему від дії глюкокортикоїдів [181].

Гіпокаліємічна міопатія викликається глюкокортикоїдами з високою мінералокортикоїдною активністю. Глюкокортикоїди викликають минущу гіпофосфатемію через підвищений нирковий кліренс фосфату, а сильне виснаження фосфатів може призвести до некрозу м'язів. Однак, виснаження калію та фосфатів не відіграє важливої ролі в розвитку стероїдної міопатії [167].

Важливим механізмом міопатії, викликаній глюкокортикоїдами, є

мітохондріальна дисфункція. Мітохондрії збільшуються або агрегуються, а їх окислювальна здатність знижується завдяки дії глюкокортикоїдів [65]. Однак, чи пов'язана мітохондріальна дисфункція і викликана глюкокортикоїдами атрофія м'язів, залишається незрозумілим.

Було проведено ряд досліджень, їх результати свідчать про те, що мітохондріальна дисфункція виконує ключову роль в атрофії скелетних м'язів, спричинених дексаметазоном і що поживні речовини або препарати, спрямовані на мітохондрії, можуть бути корисними для запобігання або вилікування атрофії м'язів [163].

Мітохондрії відіграють ключову роль у енергетичному балансі серцево-судинної системи. Генерація енергії для кардіоміоцитів здійснюється виключно шляхом мітохондріального окисного фосфорилування. Більше того, мітохондрії беруть участь у підтримці тонкої межі регуляції балансу між концентрацією Ca^{2+} і продукцією активних форм кисню (АФК) та оксиду азоту (NO). Більшість клітинного кисню (O_2), який надходить у мітохондрії, перетворюється до води в мітохондріальному дихальному ланцюзі, тоді як частина всього споживаного O_2 може бути перетворена на потенційно цитотоксичні АФК, такі як супероксидний-аніон радикал ($\bullet\text{O}^{2-}$), що свідчить про те, що самі мітохондрії є джерелом АФК [36]. Будь-який фактор, що впливає на потік електронів у транспортному ланцюзі, може призвести до їх витоку, що призведе до утворення $\bullet\text{O}^{2-}$. Він є первинним радикалом, який може утворювати у міокарді інші АФК, такі як пероксид водню (H_2O_2) та гідроксильні радикали ($\bullet\text{OH}$). $\bullet\text{OH}$ утворюється за рахунок відновлення H_2O_2 у присутності ендogenous заліза та міді за допомогою реакції Фентона. Мідь і залізо виявляються мобілізованими після ішемії міокарда. Chevion et al. [203] повідомили про 8–9-кратний вищий рівень міді та заліза у першій фракції реперфузії коронарного потоку після 35 хв ішемії порівняно з доішемичною величиною в ізольованому серці щурів. Це підтверджувалося також даними Reddy et al. [69, 77], що раннє лікування дефероксаміном, потужним хелатором заліза, обмежує травми, пов'язані з ішемією міокарда / реперфузією у собак,

ймовірно, через меншу доступність заліза для реакції Фентона. Препарати, що застосовуються в клінічній практиці, такі як статини (знижують убихінон), аспірин і вальпроєва кислота (секвестри КоА), доксорубіцин і даунорубіцин (вивільняє АФК), ацетамінофен (знижує знижений глутатіон), впливатимуть на вироблення мітохондріальної енергії та можуть вігравати вирішальну роль у розвитку кардіоміопатії [79, 151]. Фізіологічно підвищена потреба органу в кисні також може сприяти утворенню вільних радикалів. Нещодавно стало відомо, що індукований ізопротеренолом гострий ІМ у щурів, виникав внаслідок впливу адреноміметика на комплекси дихальних ланцюгів I-IV, опосередковані через підвищення рівня АФК у кардіоміоцитах. Крім того, зниження антиоксидантного захисту в мітохондріях під час старіння також може спровокувати мітохондріальну дисфункцію у кардіоміоцитах [126]. Гіперхолестеринемія також може впливати на мітохондріальні функції, зменшуючи потенціал мітохондріальної мембрани, опосередкований через генерацію АФК та активацію мітохондріальної дисфункції [78, 151].

Досліди показують, що цитокіни, зокрема, фактор некрозу пухлини-альфа (TNF-альфа) та інтерлейкін-6, є важливими патогенетичними чинниками запальних реакцій під час прогресування ішемії / реперфузії міокарда та гіпертрофії. Вони вивільняються під час хронічного запалення, або в ендотеліальних клітинах, або в кардіоміоцитах, і пригнічують транспорт електронів через складний I та складний цикл III-убихінонів, полегшуючи продукцію АФК [151, 152]. Підвищена активність деяких мітохондріальних ферментів безпосередньо корелює з надлишковою продукцією АФК. Згенеровані АФК, як відомо, індукують окиснення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у коронарному синусі пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією [186, 187]. Окиснені ліпопротеїди низької щільності знижуються внаслідок зв'язування з апоптозним скавенджер рецептором (scavenger receptor-1, LOX-1) на артеріальній стінці [47, 68, 129]. Активація LOX-1 була пов'язана з багатьма механізмами, що призводять до ІХС.

Утворені АФК, що ведуть до розвитку оксидативного стресу, можуть сприяти потенційному пошкодженню мітохондрій, що індукує ендотеліальну дисфункцію та сприяє адгезії лейкоцитів, запаленню, тромбозу та проліферації клітин гладкої мускулатури [54, 55, 141, 217]. Головною мішенню пошкоджень, спричинених генерацією АФК на клітинному рівні, залишається мітохондріальна ДНК (мтДНК), що містить близько 16,5 кД круглої дволанцюгової ДНК для кодування 13 білкових компонентів. Функція мітохондрій контролюється мітохондріальною ДНК, а також факторами, що регулюють транскрипцію та / або реплікацію мтДНК. Значна частина $\bullet\text{O}_2$, що утворюється всередині мітохондрій, не може пройти через мембрану, а отже, впливати на ДНК. З 1988 року, коли була встановлена перша мутація в мтДНК, було виявлено понад 400 мутацій. Описані мутації є, як правило, від 50% до 60% для одиночних, масштабних делецій, або від 80% до 90% для точкових мутацій у пацієнтів з мітохондріальною міопатією та енцефаломіопатією [87, 141]. В основному більшість патогенних точкових мутацій передаються матері, тоді як масштабні делеції мтДНК – переважно спорадичні. Більше 10 різних типів делецій були виявлені в мтДНК, серед них делеція 4977-bp є найбільш поширеною у скелетній мускулатурі, тоді як делеція 7436-bp виявлена в серці людей у кінці 30-х років, без видимої різниці між статями [47, 129]. Однак клінічна ступінь тяжкості захворювання зазвичай корелює з наявністю > 80% мутованої мтДНК у тканинах-мішенях. Крім того, на тому ж рівні масштабні делеції викликають набагато більш серйозні патології, ніж точкові мутації. Закономірності розподілу мутованої мтДНК та енергетична потреба тканин-мішеней є двома важливими факторами, що визначають патологічний результат мутації. Хлороводень часто асоціюється з якісними та кількісними дефектами мтДНК і, як виявлено, збільшується з віком людей. Останні дані свідчать про те, що в мітохондріях є ферменти для корекції мтДНК та фіксації мутацій, які можуть виникнути через наявність вільних радикалів [94, 110, 126].

Часто пошкоджена мітохондріальна ДНК деградується аутофагією, тоді як мітохондріальна ДНК, яка уникає процесу аутофагії, як це спостерігається при атеросклерозі, може викликати потужну запальну реакцію. [112, 217]

Крім мутацій мтДНК, пошкодженню білкових і ліпідних молекул мітохондріальної мембрани може сприяти зниженню окисного фосфорилування. Кардіоліпін, важливий фосфоліпід, присутній у внутрішній мембрані мітохондрій, який є кофактором для ряду критичних мітохондріальних транспортних білків і зберігає цитохром С на внутрішній мітохондріальній мембрані через електростатичну взаємодію, знижується під час окиснювального пошкодження. Перекисне окиснення кардіоліпіну та його вивільнення в цитозоль можуть призвести до смерті клітин шляхом апоптозу [163]. Амінокислоти, такі як лізин, аргінін, глутамінова кислота, гістидин, пролін і треонін, присутні в білку, сприяють утворенню білка карбонілу або нітруванню залишків тирозину, або шляхом прямого окиснення, або шляхом зв'язування альдегідів, що утворилися в результаті перекисного окиснення ліпідів. Мітохондріальна аконітаза та транслокасель аденінових нуклеотидів є високочутливими до $\bullet\text{O}^{2-}$ [87, 129]. Похідний АФК ліпідний гідропероксид також може ініціювати розриви нитки та модифікації основи в мітохондріальній ДНК. Багато кардіотоксичних подразників можуть призвести до генерації АФК, перевантаження Ca^{2+} мітохондріальної матриці та відкриття великого неспецифічного каналу у внутрішній мітохондріальній мембрані, такого як мітохондріальна пора. Перевантаження Ca^{2+} матриці мітохондрій може додатково посилити генерацію АФК. Хоча точний механізм продукції АФК є дискусійним, ефект, ймовірно, пов'язаний з опосередкованим Ca^{2+} гальмуванням комплексу I, III та IV [47, 68, 163]. Ca^{2+} може стимулювати дегідрогенази циклу трихлорооцтової кислоти, щоб збільшити вироблення редукованого субстрату для окисного фосфорилування [51, 64] та ще більше збільшити швидкість дихання. Ca^{2+} може також активувати мітохондріальну синтазу оксиду азоту для отримання NO, який, у свою чергу, інгібує комплекс IV. Одночасне генерування NO з $\bullet\text{O}^{2-}$ сприяє утворенню пероксинітриду, одного

з основних агентів, що викликає конформаційні зміни багатьох білків [131, 139, 151]. Підвищена мітохондріальна проникність призводить до розсіювання градієнтів протонного електрохімічного потенціалу, виснаження запасів АТФ та набряків, а також розрив мітохондрій, що призводить до вивільнення проапоптотичних білків у цитозоль і врешті-решт призводить до загибелі кардіоміоцитів. На активність комплексу II це не впливає, оскільки він повністю кодується ядерною ДНК, тоді як комплексна «активність» (цитохром С оксидази), поряд зі комплексом I, частково кодовані генами мтДНК і часто знижуються у пацієнтів з мтДНК або тРНК мутаціями. Мутації генів мітохондріальної тРНК також можуть по-різному впливати на активність комплексів дихальних ланцюгів [93, 134, 136, 193].

1.3 Ефективність патогенетичного впливу L-карнітину на розвиток пошкодження міокарда з електролітно-стероїдною кардіоміопатією

Кардіоміопатії є небезпечними захворюваннями серцевого м'яза і однією з провідних причин серцевої недостатності, а з часом також і показанням до трансплантації серця. Розуміння їх патогенезу є клінічно актуальним для поліпшення діагностики, попередження та мінімізації високих рівнів смертності [34, 46].

Кардіоміопатія – стан, який перш за все характеризується неадекватним збільшенням серця, незалежно від того, чи це є наслідком гіпертрофії, дилатації чи рестрикції. В загальному для гіпертрофії при розвитку кардіоміопатії властивим є потовщення (і збільшення маси) стінок, для людей переважно асиметричне. В першу чергу воно торкається міжшлуночкової перегородки, лівого шлуночка і дуже рідко правого шлуночка. Істинна гіпертрофія є наслідком високого фізичного навантаження на серце (наприклад, у спортсменів), характерним для неї є збільшення товщини стінок міокарда за рахунок збільшення об'єму і маси власне кардіоміоцитів [46, 56]. Несправжні (неістинні) гіпертрофії пов'язані із збільшенням маси стінок шлуночків за

рахунок жирової чи сполучної тканин (фактично це дистрофія). Як відомо, причиною таких станів є дефект одного чи декількох генів, що кодують синтез скорочувальних білків міофібрил кардіоміоцита (в середньому 0,5 % людей народжуються з одною із таких мутацій геному). Незважаючи на те, що етіологія первинних рестриктивних кардіоміопатій на сьогоднішній день недостатньо вивчена, патогенез їх, як і вторинних рестриктивних кардіоміопатій (які виникають при деяких відомих захворюваннях) передбачає виражене порушення наповнення кров'ю шлуночків у фазі діастолі [48, 81, 93, 134]. Це в свою чергу призводить до діастолічної дисфункції (переважно обох) шлуночків з розвитком прогресуючої хронічної серцевої недостатності. Хоч і гіпертрофічну гіпертрофію можна зустріти досить часто, а наявність певних захворювань передбачає наявність рестриктивної кардіоміопатії (наприклад: ендоміокардіальний фіброз, хвороба Лефлера, гемохроматоз, саркоїдоз, амілоїдоз, склеродермія, глікогенози, радіаційне ураження серця), беззаперечним лідером серед кардіоміопатій, звичайно є дилатаційна кардіоміопатія. Вона вважається третьою по частоті з причин виникнення серцевої недостатності. В етіологічному плані в 20-35 % випадків даної кардіоміопатії займає ідіопатична форма, яка пов'язана із більш як 20 генами (інколи тих самих, що детермінують гіпертрофічну кардіоміопатію, причому вже доведено, що іноді гіпертрофічна переходить у дилатаційну кардіоміопатію) [48, 76, 81, 118, 148]. Решта форм викликаються такими різноманітними патологічними станами, як інфекції, токсини, гіповітаміноз, автоімунні стани, метаболічні, ендокринні порушення, мітохондріальні захворювання, порушення харчування і т.д.

Власне тривала терапія стероїдами викликає метаболічні, ендокринні і мітохондріальні порушення, які в свою чергу призводять до розвитку кардіоміопатії [63, 96, 98, 103, 139].

Метаболізм серця - діяльність, що може змінюватись в залежності від потреби у забезпеченні енергією [75]. Серце людини має певну вибірковість до обміну різних класів субстратів, таких як вуглеводи, ліпіди, амінокислоти чи

кетонів тіла, щоб генерувати достатньо енергії для підтримки перфузії тканин і органів [75, 125]. Переваги того чи іншого метаболіту змінюються протягом всього життєвого циклу, а також за фізіологічних чи патологічних умов [174]. Ця особливість важлива для підтримання адаптаційної здатності серця при зміні впливів навколишнього середовища в короткостроковій перспективі, але може мати згубні наслідки в довгостроковій, через підвищену вірогідність несприятливих наслідків [174, 149]. Перш за все, метаболічна кардіоміопатія може виникати в результаті патологічних станів, які викликають порушення вироблення енергії, таких як ожиріння, резистентність до інсуліну і цукровий діабет 2 типу. Проте, зовсім інша патогенетична модель включає в себе серцеву маніфестацію системних порушень обміну речовин в умовах дефіциту різних ферментів на різних метаболічних шляхах [34, 36]. Відсутність або недостатня кількість певного ферменту в свою чергу призводить до зниження його активності, що призводить до відкладення в повному обсязі деградованих ендогенних макромолекул в м'язах і тканинах органа [39, 60]. Накопичення цих макромолекул в міокарді порушує його функцію, потенційно приводячи до кардіоміопатії, яка визначається як захворювання серцевого м'яза, що характеризується патологічними змінами в структурі і функції міокарда при відсутності структурних захворювань серця або патологічних станів навантаження [50, 149, 156]. У зв'язку зі зростаючою частотою порушень, пов'язаних з накопиченням метаболітів, виникає необхідність в комплексному розумінні причин, діагностики та лікування такого роду кардіоміопатій.

Причина метаболічної кардіоміопатії може бути обумовлена порушеннями обміну речовин, наприклад, цукровим діабетом, гіпертрофією та серцевою недостатністю або алкогольною кардіоміопатією. Дефіцит ферментів β -окиснення мітохондрій демонструє різну ступінь серцевих проявів. Аберції мітохондріальної ДНК призводять до найрізноманітніших серцевих розладів, без явної кореляції між генотипом та фенотипом. Зовсім інша патогенетична модель включає серцеві прояви системних захворювань обміну речовин, спричинені дефіцитом ферментів у різних метаболічних шляхах, включаючи

амінокислотні, ліпідні та мітохондріальні порушення, а також хвороби накопичення [34, 39, 60, 118]. Існує ряд метаболічних порушень, пов'язаних як з міопатією, так і з кардіоміопатією. Сюди відносяться хвороби накопичення глікогену, тобто дефіцит кислої мальтази, хвороба МакАрдла та ін. Порушення ліпідного обміну включають системний дефіцит карнітину та аномалії карнітинової пальмітоїлтрансферази (КПТ), довголанцюгової ацил-КоА дегідрогенази та множинної ацил-КоА дегідрогенази. [36, 48, 156].

У пацієнтів з кардіоміопатією, гемодинамічні, електрофізіологічні та гістологічні пошкодження серцевої дисфункції значно корелюють з порушенням метаболізму жирних кислот у серцевому м'язі. Таким чином, можна очікувати, що засоби, які стимулюють метаболізм жирних кислот у міокарді, можуть покращити роботу серця та зменшити вираженість симптомів пов'язаної з дилатаційною кардіоміопатією. Цей шлях є основним джерелом енергії для серця. Одним з таких засобів є карнітин. Зокрема, ця речовина є необхідною для транспорту довголанцюгових жирних кислот через мітохондріальну мембрану для подальшого бета-окислення [88, 89, 90, 92, 99, 128, 205]. Карнітин (бета-гідрокси-гамма-триметиламіномасляна кислота) – це природне похідне гідрофільної амінокислоти, що продукується ендогенно в нирках та печінці або отримується з м'яса та молочних продуктів у раціоні. У звичайних всеїдних людей (не вегетаріанців) приблизно 75% джерелом карнітину є їжа, а решта забезпечується ендогенним синтезом. Він у нормі у нирках реабсорбується проксимальними каналцями, тому підтримує гомеостатичний баланс карнітину в організмі [40, 42, 80, 124, 142, 205]. Довголанцюгові жирні кислоти є важливими енергетичними субстратами для міокарда та інших м'язових тканин. Однак вони не можуть вільно дифундувати через внутрішню мембрану мітохондрій. Дефіцит карнітину блокує мітохондріальне окислення жирних кислот до вуглекислого газу у всіх тканинах та до кетонів у печінці і призводить до накопичення ліпідів у цитозолі. Оскільки скелетні та особливо серцеві м'язи залежать від окиснення жирних кислот, бо отримують більшу частину своєї енергії з них, можна

очікувати, що ці тканини будуть найбільш сильно уражені при дефіциті карнітину [43, 184]. Карнітин зв'язує залишки ацилу та сприяє їх виведенню. Цей механізм є важливим для зв'язування / видалення аномалорганових кислот у кількох органічних кислотних сполуках і пояснює вторинний дефіцит карнітину, що може виникнути внаслідок цього. Кон'югація карнітину зменшує кількість ацильних залишків, приєднаних до CoA, і збільшує співвідношення між вільним та ацил-CoA [Bieber, 1988]. Менш визначені функції карнітину включають вивільнення жирних кислот між різними внутрішньоклітинними органелами (пероксисоми, мікросоми, мітохондрії), що беруть участь у метаболізмі жирних кислот. Кон'югація різних ацилових залишків з карнітином створює види ацилкарнітинів, які можуть бути використані як діагностичний інструмент для обстеження або діагностики внутрішніх дефектів метаболізму [42, 44, 88, 117, 124].

Сумарно позитивні ефекти екзогенного L-карнітину при пошкодженні міокарда можна уявити собі таким чином:

- L-карнітин, сприяючи збільшенню вмісту Малоніл-КоА, гальмує транспорт надмірної кількості ДЛ-ЖК в МХ і відповідно процес β -окислення ЖК;
- видаляє з МХ і клітин токсичні метаболіти ацил-КоА, головним чином коротколанцюговий-ацил-КоА ;
- підтримує в клітинах баланс між ацил-КоА і вільним КоА (Ваз Вандерс, 2002), збільшуючи вміст останнього, тим самим активує ПДГ, відповідно знижуючи утворення молочної кислоти;
- підтримує співвідношення між ацилкарнітином (ефірна форма L-карнітину) і вільним L-карнітином;
- володіючи антиоксидантними властивостями, захищає клітини серця від наслідків оксидативного стресу, гіпоксії і ішемії [40, 42, 62, 104, 178].

Роль карнітину в мітохондріальному окисненні жирних кислот.

Карнітин активно переміщується в цитоплазму за допомогою транспортера органічних катіонів № 2 (OCTN2) і утворює ефірні зв'язки з

довголанцюговими карбоновими кислотами під впливом карнітин-пальмітоїл-трансферази I (CPT I), розташованої у внутрішньому просторі зовнішньої мітохондріальної мембрани. Потім ацилкарнітин переміщується через внутрішню мітохондріальну мембрану транслоказаю карнітинового ацилкарнітину (CACT) і розщеплюється CPT II у внутрішньому просторі внутрішньої мітохондріальної мембрани. Карнітин вивільняється в мітохондріальній матриці, а потім повертається до цитоплазми протягом іншого циклу, у той час, як жирні кислоти кон'югуються назад до коензиму-А в мітохондріальній матриці і потім вступають на шлях β -окислення та синтезу кетонів з допомогою транспортного білка жирних кислот (FATP) [35, 43, 44, 124].

У зв'язку з цим слід відзначити, що L-карнітин попереджає дисфункцію МХ, що виникає при ішемії / реперфузії і пов'язану з нею активацію мега-пори (надмолекулярної пори з транзиторною проникністю – МРТР), розмір якої дозволяє транспортуватися речовинам з молекулярною масою 1500 Да [40, 135, 150]. Перехід МРТР у відкритий стан, коли проапоптозні мітохондріальні білки виходять в цитоплазму і активують ферментативний каскад каспаз, призводить до зникнення градієнтів іонів через внутрішню мембрану МХ, гальмування або повну зупинку синтезу АТФ і загибель клітин за одним із двох механізмів - апоптоз чи некроз [44, 124, 135, 150].

Також є наявні дані, що при високих дозах L-карнітин може імітувати деякі біологічні дії глюкокортикоїдів, особливо імуномодуляцію. Для дослідження молекулярної основи цього ефекту перевіряли вплив L-карнітину на функції глюкокортикоїдних рецепторів- α (GR α). Мілімолярні концентрації L-карнітину, які не були цитотоксичними *in vitro*, значно знизили вплив дексаметазону з GR α рецепторами за рахунок зниження спорідненості цього рецептора до його стероїдного ліганду. У тих же концентраціях L-карнітин був здатний ініціювати ядерну транслокацію людського GR α , злитого із зеленим флуоресцентним білком (GFP), трансактивацію глюкокортикоїд-чутливого вірусу пухлини молочної залози миші (MMTV), а також TAT3 промотор залежно від дози. Даний ефект залежав виключно від присутності

глюкокортикоїдних чутливих елементів на промоторі та від експресії функціонального GR α клітини. Як і глюкокортикоїди, так і L-карнітин пригнічував вивільнення фактору некрозу пухлини- α (TNF α) та інтерлейкіну-12 моноцитами людини, стимульованих ліпополісахаридом *ex vivo*. Фармакологічні дози L-карнітину можуть активувати GR α і, завдяки цьому, регулювати гени, що експресуються глюкокортикоїдами, потенційно змінюючи біологічні та лікувальні властивості глюкокортикоїдів [142, 184, 195].

Стани які пов'язані із синдромом дефіциту карнітину

Виділяють два різних стани дефіциту карнітину, хоча жорстке розмежування "первинного" та "вторинного" дефіциту карнітину в деяких випадках важко встановити [40, 43, 176]

Первинний дефіцит карнітину, відомий як дефект поглинання карнітину, внаслідок дефіциту транспортера карнітину або системний дефіцит карнітину, є аутосомно-рецесивним розладом карнітинового циклу, що призводить до дефектного окиснення жирної кислоти. Захворюваність на PCN становить близько 1:40000 з приблизною ймовірністю носійства 1 %, хоча, як повідомлялося, ця частота вище на Фарерських островах, ізольованому архіпелазі в Північній Атлантиці. [135, 170, 176, 206]. Хвороба викликана неоднорідною мутацією SLC22A5, що кодує транспортер карнітину високої спорідненості OCTN2 у плазматичній мембрані. Поєднаний активний транспорт карнітину через OCTN2 має важливе значення для підтримки високих концентрацій карнітину всередині клітин. За допомогою транспортерів карнітину плазматичної мембрани концентрації карнітину в клітинах підтримуються у 20-50 разів більше, ніж у позаклітинному просторі. Мутації SLC22A5 можуть впливати на транспорт карнітину, погіршуючи доставку транспортерів до плазматичної мембрани. Дефекти білка транспортера OCTN2 призводять до втрати карнітину із сечею, зниження рівня карнітину в сироватці крові та зниження внутрішньо-клітинного накопичення його [170, 176, 207]. Як наслідок, порушення окислення жирних кислот довголанцюгового циклу призводить до дефіциту енергії, а також до зниження кетогенезу, зокрема під

час голодування або стресу та накопичення довголанцюгових жирних кислот у цитоплазмі уражених тканин. Аналіз стану пацієнтів може сильно відрізнятися залежно від віку виникнення та ураження органів, від безсимптомних до летальних. Клінічні симптоми зазвичай складаються з епізодів кетоацидотичної гіпоглікемії, гепатомегалії, м'язової слабкості та кардіоміопатії із застійною серцевою недостатністю [206, 207, 212].

Вторинні дефіцити карнітину можуть бути спадковими або набутими. Вторинний дефіцит карнітину може бути викликаний низкою органічних ацидемій, дефектами окиснення жирної кислоти та циклом карнітину. Однак ПХД є єдиним генетичним дефектом, у якому дефіцит карнітину є причиною, а не наслідком [74, 150]. Дефіцит карнітину також може бути набутий внаслідок захворювань печінки, ниркових захворювань (синдром Фанконі, нирковий каналцевий ацидоз), передчасних пологів, дієтичної недостатності (хронічна ТПН, мальабсорбція, дитяча суміш на основі сої) та медикаментозної терапії, зокрема вальпроєва кислота та півампіцилін чи інші ліки, які викликають накопичення довголанцюгових жирних кислот [164, 170, 194].

У ряді експериментальних досліджень показано, що L-карнітин знижував набухання МХ і деполаризацію внутрішньої мембрани МХ, індукованих ДЛЖК і пальмітоїл-КоА, блокував активацію МРТР, викликану олеїновою кислотою, у результаті посилення її бета-окислення, гальмував відкривання МРТР, завдяки зниженню рівня активних форм кисню, що утворюються в МХ. Встановлено, що L-карнітин пригнічує апоптоз, залежний від МХ як *in vitro*, так і в природних умовах. Крім того, завдяки посиленню окиснення ЖК, L-карнітин запобігає утворенню цераміду – одного з найбільш сильних індукторів апоптозу [143, 163, 194, 206, 207].

Таким чином, можна вважати, що ефекти L-карнітину на рівні МХ або цілої клітини відбуваються внаслідок інгібування пошкодження мембран МХ, що пов'язано з поліпшенням енергетичного обміну і блокадою витоку електронів в електронтранспортному ланцюгу МХ, зменшенням генерації радикалів кисню [150, 170, 183, 194].

Незважаючи на досягнуті успіхи в дослідженнях, що присвячені діагностиці, лікуванню та профілактиці захворювань серцево-судинної системи, деякі питання залишаються досі не вирішеними та вимагають подальшого та більш детального вивчення.

Аналізуючи дані літератури можна стверджувати про перспективність подальшого наукового дослідження, що буде сприяти впровадженню в медичну практику заходів профілактики і розробки нових методів лікування та попередження захворювань серцево-судинної системи.

На основі проведеного літературного аналізу можна зробити резюме:

1. Деструктивно-дегенеративні захворювання міокарда мають тенденцію до помітного зростання, що приводить до розвитку різноманітних небезпечних для організму ускладнень та зниження тривалості життя людей.

2. На даний час недостатньо вивчено патогенез некротично-апоптичного процесу в міокарді при електролітно-стероїдній кардіоміопатії, порушень процесів пероксидного окиснення ліпідів, білків, нітросидергічних процесів, недостатності функціонального стану системи антиоксидантного захисту, клітинної й гуморальної ланок імунного захисту, цитокіногенезу та ендотоксикозу.

3. Існуючі дані щодо структурно-функціональної перебудови тканин міокарда в процесі розвитку некротично-дистрофічного процесу не в повній мірі пояснюють закономірності розвитку деструктивних явищ при даній патології, а тому потребують дослідження метаболічних, мембранних, клітинних, імунних та цитокінових механізмів.

4. Встановлення взаємозв'язків між реалізацією метаболічних та структурних змін у тканинах міокарда в процесі розвитку патоморфологічних змін дозволить обґрунтувати патогенетичні методи профілактики та лікування кардіоміопатій.

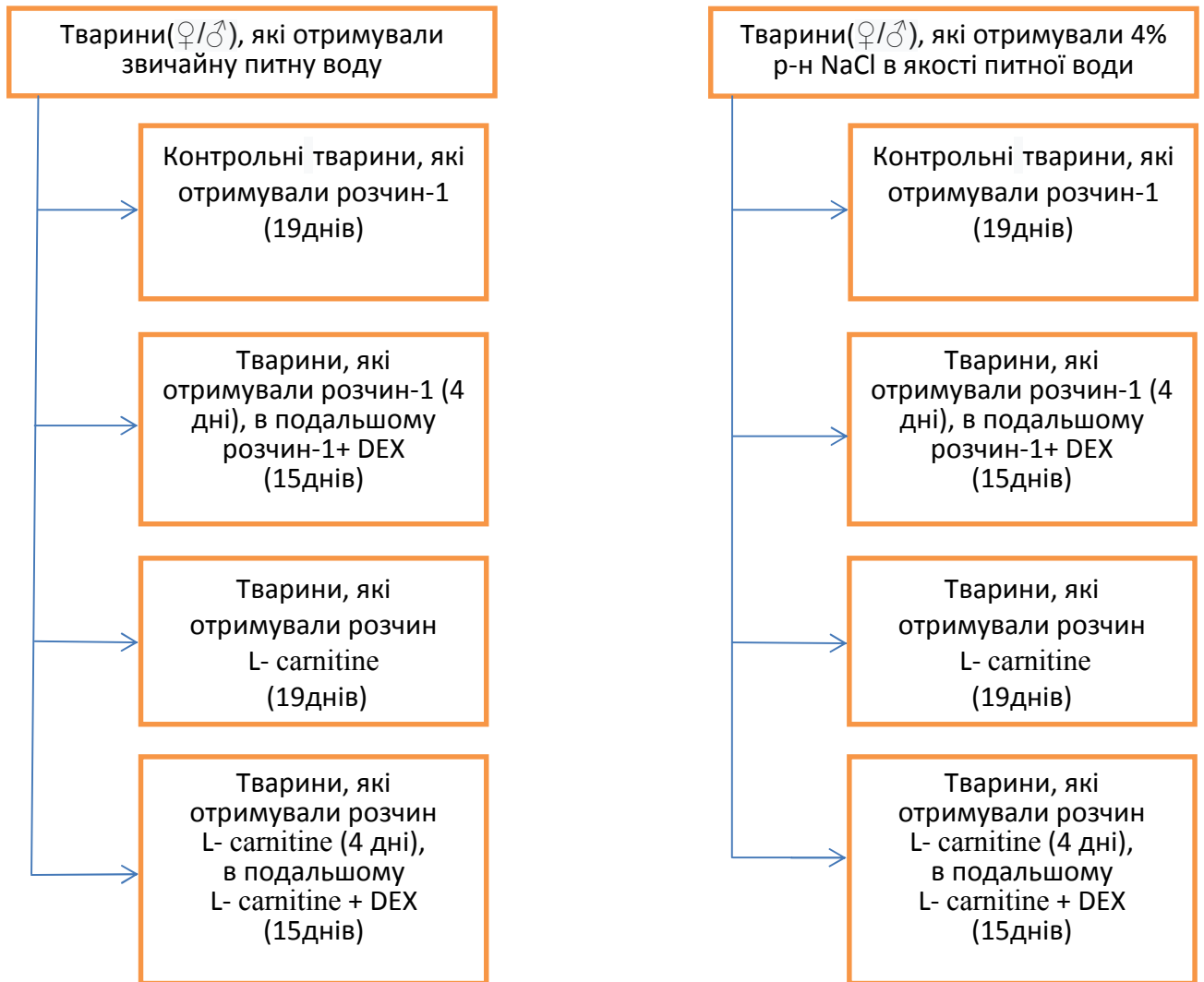
РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Відбір і групування тварин для досліджень

Для вивчення патогенетичних особливостей розвитку метаболічної кардіоміопатії електролітно-стероїдного генезу та корекції порушень використали 192 особини білих лабораторних нелінійних щурів обох статей, віком 4-5 місяців та масою 0,17-0,25 кг. Відібрані для дослідження тварини утримувалися на стандартному раціоні у відповідності до санітарно-гігієнічних норм у віварію Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Половина з цих тварин замість звичайної води (із водопроводу) для пиття отримувала 4 % розчин NaCl у тій самій воді. У день експерименту тварини перебували в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18-22 °С, втручання проводили в ранкові години із дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України “Про захист тварин від жорстокої поведінки” (2006). Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України порушень етичних норм при проведенні дослідження не виявлено (протокол № 53 від 2020 року). Усі експерименти та евтаназію тварин проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що були ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [7] та узгоджених з положеннями “Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1986) [83].

Дослідження експериментального матеріалу проведено на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (свідоцтво про компетентність № 001/18 від 26.09.2018 р. чинне до 25.09.2023 р), міжкафедральної навчально-дослідної лабораторії (свідоцтво про технічну компетентність № 132/17 від 29.12.2017 р. до 28.12.2022 р.) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.



Примітка. Розчин -1 (р-н сахарози у бідистильованій воді (0,4 г/мл) в дозі 1 мл/кг per os); DEX (р-н дексаметазону (0,35 мг/мл) в дозі 1 мл/кг per os); протягом 15днів; L-carnitine- препарат 20 % L-карнітину "Агвантар" (Ерсель Фарма) в дозі 1 мл/кг per os (що відповідає 200 мг/кг маси тіла)-протягом 19 днів.

Кожна з груп складалась з 2-х підгруп – тварин різної статі, по 12 самок і самців у кожній підгрупі. Загальне число підгруп становило 16.

Рисунок 2.1 – Схема розподілу експериментальних тварин в дослідженнях

При проведенні досліджень для знеболення використовували 0,4 % розчин тіопенталу-натрію, який безпосередньо перед застосуванням був приготовлений на ізотонічному розчині NaCl (0,9 %) і вводився в черевну порожнину в дозі 40 мг/кг.

2.2 Моделювання метаболічної кардіоміопатії стероїдного та електролітно-стероїдного генезу

Моделювання метаболічної кардіоміопатії стероїдного генезу проводили таким чином: тваринам обох статей вводили *per os* розчин дексаметазону (з розрахунку 350 мкг/кг маси один раз в день) протягом 15 днів [192]. Корекцію порушень внаслідок розвитку патологічного процесу проводили з допомогою L-карнітину (препарат «Агвантар», р-н оральний 20 %, Ерсель Фарма) в дозі 200 мг/кг маси тварини протягом 19 днів [116], що відповідало 1 мл препарату на 1 кг маси (розпочинали введення препарату за 4 дні до початку моделювання метаболічної кардіоміопатії). Оскільки даний препарат в якості основного наповнювача містить сахарозу (у кількості 2 г / 5 мл препарату), з метою виключення можливих впливів на результати експерименту (у першу чергу, на морфометричні та вагові показники) інтактні, контрольні та тварини, в яких моделювалась стероїдом метаболічна кардіоміопатія, отримували 19 днів *per os* еквівалентну кількість розчину сахарози у водному розчині («Розчин-1»). «Розчин-1» готували наступним чином: 4,6 гр сахарози розчиняли у 8,0 мл попередньо підігрітої в термостаті до 38 °С бідистильованої води, далі доводили об'єм розчину до 11,4 мл бідистильованою водою. Щурам з модельованою кардіоміопатією (дексаметазоном) для перорального застосування додатково готували «Розчин-2» (DEX): до 4 мг (1,0 мл 0,4 % розчину) препарату дексаметазону (KRKA) додавали 10,4 мл води для ін'єкцій. Дані розчини застосовували роздільно в об'ємі 1 мл/кг маси тіла щура, як «Розчин-2» (DEX), що відповідав дозі 350 мкг/кг дексаметазону, та «Розчин-1», який відповідав вмісту 2 гр сахарози / 5 мл (у вигляді препарату «Агвантар»).

Відповідно щурам, яким проводили корекцію, замість «Розчину-1» давали вказаний препарат L-карнітину. Моделювання електролітного навантаження проводилось шляхом дачі для пиття половині тварин 4 % розчину NaCl у водопровідній воді [145].

2.3 Дослідження стану регуляції ритму серця автономною нервовою системою

2.3.1 Математичний аналіз варіабельності серцевого ритму дозволяє визначити функціональний стан та співвідношення впливу холінергічної та адренергічної ланок автономної нервової системи на роботу синусового вузла [2, 3, 10, 25]. Для цього в II стандартному відведенні реєстрували електрокардіограму і аналізували її за допомогою комп'ютерного комплексу «Кардіолаб-СЕ» тривалістю 1000 послідовно розташованих кардіоінтервалів R-R з точністю до 0,001 секунди (кардіоінтервалограму). При цьому оцінювали:

- 1) частоту серцевих скорочень (ЧСС, хв^{-1});
- 2) величину моди (M_0 , сек) – тривалість інтервалу R-R, який на досліджуваному відрізку електрокардіограми зустрічався найчастіше;
- 3) амплітуду моди (AM_0 , %) – відношення кількості кардіоінтервалів, які відповідають значенню моди, до загальної кількості проаналізованих кардіоінтервалів (1000);
- 4) варіаційний розмах кардіоінтервалів (ΔX , сек) – різниця між найбільшим і найменшим значеннями тривалості R-R у вибірці (1000 кардіоінтервалів);
- 5) індекс напруження (ІН), який відображає ступінь централізації управління серцевим ритмом та визначається за формулою:
$$ІН = AM_0 / (2 \cdot \Delta X \cdot M_0).$$

2.3.2 Визначення чутливості холінергічних рецепторів серця до екзогенного ацетилхоліну дозволяє оцінити ступінь негативної хронотропної реакції серця у відповідь на внутрішньовенне введення ацетилхоліну, інтенсивність якої залежить від чутливості постсинаптичних холінорецепторів та гідролізу парасимпатичного медіатора в синапсах міокарда.

Тваринам хірургічним шляхом здійснювали доступ до зовнішньої яремної вени і вводили струминно в напрямку до серця розчин ацетилхоліну хлориду, виготовлений (*ex tempore*) на основі 0,9 % розчину хлориду натрію з розрахунку 0,05 мг/кг в об'ємі не більше 0,5 мл [31].

Хронотропний ефект оцінювали за інтенсивністю брадикардії, яка виникала при цьому. Інтенсивність брадикардії (IB_{AX}) обчислювали за формулою: $IB_{AX} = L_1 / L_0$, де L_0 – середнє значення величини кардіоінтервалів на електрокардіограмі до введення ацетилхоліну, L_1 – максимальне значення величини кардіоінтервалу після введення ацетилхоліну.

2.3.3 Визначення чутливості серця до ендogenous ацетилхоліну полягало в аналізі негативних хронотропних реакцій серця у відповідь на електричне подразнення блукаючого нерва, інтенсивність яких залежить від резервів ацетилхоліну в холінергічних терміналях синоатріального вузла, чутливості холінорецепторів та активності гідролізу парасимпатичного медіатора в синапсах міокарда.

Методика полягає в аналізі змін частоти серцевих скорочень у відповідь на електричне подразнення периферичного відрізка правого блукаючого нерва [31]. Для цього робили розріз по середній лінії шиї і виділяли правий блукаючий нерв, перерізували його на рівні нижнього хряща гортані. Вибір правого блукаючого нерва зумовлений тим, що у щурів він здійснює переважну іннервацію правого передсердя і синоатріального вузла, тому більше впливає на автоматизм серця, ніж лівий. Периферичний кінець нерва фіксували шовковою ниткою і поміщали на мідні електроди, міжполюсна відстань між якими

становила 4 мм. Електричну стимуляцію проводили приладом ЭСЛ-2 протягом 60 с електричними імпульсами тривалістю 1 мс, частотою 50 Гц, амплітудою 5 В, затримка імпульсів становила 1 мс. Ефективним вважали подразнення, яке зменшувало частоту серцевих скорочень не менше, ніж на 20 ударів за 1 хв. Ефект оцінювали за інтенсивністю брадикардії ($IB_{n.v.}$), величину якої обраховувалась за формулою: $IB_{n.v.} = R - R_{\text{макс.}} / R - R_{\text{вих.}}$, де $R - R_{\text{вих.}}$ – середня величина кардіоінтервалів, реєстрованих на електрокардіограмі до електричного подразнення блукаючого нерва, а $R - R_{\text{макс.}}$ – максимальне значення кардіоінтервалу, що реєструвався при стимуляції блукаючого нерва.

2.3.4 Визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді.

Важливою характеристикою стану холінергічних процесів у серці є зміна концентрації ацетилхоліну в міокарді, а також активність ферментів, що беруть участь у його метаболізмі.

Вміст ацетилхоліну визначали біологічним методом в міокарді передсердь і шлуночків [12, 14]. Після проведеної декапітації розкривали грудну порожнину тварини, забирали серце і переносили його в чашку Петрі з охолодженим розчином Рінгер-езерину, приготованим *ex tempore*, який мав такий склад: KCl 10 % – 1,4 мл, CaCl₂ 10 % – 1,2 мл, NaHCO₃ 5 % – 4 мл, NaCl – 6,5 г, езерин саліциловокислий – 60 мг, бідистильована вода – до 1 л. В цьому розчині серце відмивали від крові, відділяли передсердя і шлуночки, просушували на фільтрувальному папері і зважували на торзійній вазі.

Гомогенати тканин виготовляли на основі охолодженого безбікарбонатного розчину Рінгера (рН 3,8) з езерином з молярною концентрацією $6 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Пропорція тканини і розчину Рінгера була такою: для передсердь – 0,4 мл розчину на 10 мг тканини, для шлуночків – 1,0 мл розчину на 100 мг тканини. Центрифужну пробірку з гомогенатом 5 хв витримували в киплячій водяній бані, далі охолоджували під проточною водою і 2 год екстрагували при кімнатній температурі. Екстракт центрифугували 30 хв при 3000 об./хв, відбирали надосадову рідину пастерівською піпеткою і

зберігали її в холодильнику. Безпосередньо перед тестуванням екстракти розводили Рінгер-фосфатним розчином в 5 (для шлуночків) і 10 разів (для передсердь).

Тестування екстрактів проводили на прямому м'язі живота жаби не пізніше, ніж на другу добу. Для цього жабу децеребрували, руйнували спинний мозок і обережно розрізали шкіру черевної стінки, щоб не пошкодити прямий м'яз живота. Прошивали ниткою краніальний (разом з мечовидним відростком грудної кістки) та каудальний кінці прямого м'яза живота, відрізали його разом з мечовидним відростком і переносили в чашку Петрі, заповнену Рінгер-фосфатним буфером. Цей препарат фіксували в скляній камері, заповненій Рінгер-фосфатним буфером і залишали на одну годину для розслаблення при аерації кімнатним повітрям зі швидкістю 60 пухирців повітря за 1 хвилину.

Спочатку визначали чутливість м'яза до приготованих *ex tempore* стандартних розчинів ацетилхоліну. М'яз реагував скороченням, яке реєстрували. Максимум скорочень спостерігались через 2,5 хвилини. Після 3 хвилинного контакту м'яза зі стандартним розчином ацетилхоліну рідину в камері змінювали свіжим розчином Рінгера для відмивання та розслаблення м'яза, що тривало 5 хв. Пробу повторювали 4-6 разів до появи постійного за амплітудою скорочення. Використовували м'яз, що був чутливий до концентрації ацетилхоліну не менше $1 \cdot 10^{-10}$ моль/л. Для визначення концентрації медіатора вимірювали величину скорочення м'яза під дією екстракту і два суміжних скорочення на стандартні концентрації ацетилхоліну і будували графік. Кількість речовини виражали в мкмоль/кг свіжої тканин передсердь або шлуночків.

2.3.5 Визначення активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді

Активність ферментативного гідролізу ацетилхоліну визначали в міокарді передсердь та шлуночків, оцінюючи загальну холінестеразну активність (ХЕА) [12, 13]. Метод ґрунтується на взаємодії ацетилхоліну з лужним розчином гідроксиламіну хлориду з утворенням ацетилгідроксамової кислоти, яка в

кислому розчині дає з хлорним залізом (III) кольорову реакцію. Інтенсивність забарвлення залежить від концентрації ацетилхоліну. 10 % гомогенат, приготований на основі фосфатного буфера (pH 7,2) екстрагували 1-ну год при кімнатній температурі, 30 хв центрифугували при 3000 об./хв і використовували надосадову рідину. Контрольна і дослідна пробірки містили: по 0,8 мл бідистильованої води та 0,2 мл екстракту при дослідженні шлуночків, по 0,6 мл бідистильованої води та 0,4 мл екстракту при дослідженні передсердь. У дослідну пробірку додавали ще 1 мл 0,1% розчин ацетилхоліну хлориду, приготованого на основі фосфатного буфера, що містив 5,5 мкмоль ацетилхоліну. Проби інкубували 1 год в термостаті при температурі 38 °С. Далі в дослідну пробірку для припинення реакції додавали 4 мл лужного гідроксиламіну, ретельно перемішуючи, а вміст контрольної переливали в заготовлену пробірку із сумішшю 4 мл лужного гідроксиламіну і 1 мл 0,1% розчину ацетилхоліну хлориду. Через 3 хв послідовно водили по 2 мл HCl та FeCl₃, а ще через 10 хв фільтрат фотоколориметрували при довжині хвилі 540 нм. Контроль на колір реактивів містив усі реагенти додані у зворотному порядку. Спочатку розраховували відсоток гідролізу ацетилхоліну за формулою: $(E_K - E_D / E_K) \cdot 100$, де E_K – екстинція контролю, E_D – екстинція дослідної проби. Потім визначали кількість гідролізованого ацетилхоліну в мкмоль/(кг·год), що була пропорційною активності гідролізу, знаючи, що 1 мл 0,1 % розчину ацетилхоліну хлориду, приготованого на основі фосфатного буфера, містив 5,5 мкмоль ацетилхоліну.

2.4 Визначення активності перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у тканинах міокарда та сироватці крові

2.4.1 Визначення продуктів перекисного окиснення ліпідів

Активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є одним з основних механізмів некрозу/апоптозу кардіоміоцитів, у тому числі і при стероїдному пошкодженні, а вираженні ознаки дозволяють оцінити інтенсивність розвитку

деструктивних змін у серцевому м'язі. В умовах даної патології, коли відбувається утворення метаболічно-агресивних вільних радикалів, спостерігаються зміни активності антиоксидантної системи (АОС), яка забезпечує адекватність компенсаторно-приспосувальної реакції тканини шляхом інактивації перекисних метаболітів.

Для оцінки активності перекисного окиснення ліпідів визначили вміст дієнових та трієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів у міокарді шлуночків. Реакцію антиоксидантної системи оцінювали за активністю каталази та супероксиддисмутази в міокарді шлуночків, оскільки дані ферменти відіграють провідну роль в інактивації вільних радикалів (найтоксичнішого – супероксиданіонрадикалу, його менш активного метаболіту – пероксиду гідрогену), пригніченні процесів перекисного окиснення ліпідів і протекції клітинних мембран.

2.4.1.1 Вміст дієнових та трієнових кон'югатів визначали за методом [16]. Принцип методу ґрунтується на здатності до інтенсивного поглинання кон'югованими структурами гідропероксидів ліпідів ультрафіолетових променів при довжині хвилі 233 нм (для ДК) та 275 нм (для ТК) [16]. До 0,4 мл 10 % гомогенату тканини додавали 4 мл гептано-ізопропанової суміші (1:1), екстрагували досліджуваний метаболіт при + 20 °С протягом 15 хвилин. Після цього в пробірку додавали 2-3 краплі розчину соляної кислоти (рН 2,0) і 2 мл гептану. Інтенсивно струшували і через 30 хвилин після відстоювання та розшарування суміші відділену гептанову фазу тестували на спектрофотометрі, вимірюючи оптичну густину при довжині хвилі 233 та 275 нм проти контролю 4 мл суміші гептан-ізопропан + 2 мл гептан. Результати підраховували за формулою: $K = D_{233(275)} \cdot V_E / V_G$, де K – концентрація, D – оптична густина (233 нм – для ДК, 275 нм – для ТК), V_E – об'єм гептанового екстракту, V_G – об'єм гомогенату.

Оскільки об'єм гептанового екстракту був однаковим для всіх досліджень і становив 4 мл, а об'єм розведеного в 10 разів гомогенату (10 %) становив 0,4 мл, то формула для підрахунку вмісту ДК, ТК в серці мала вигляд:

$K = D_{233(275)} \cdot 100$. Отримані дані відображали вміст даних метаболітів в умовних одиницях на 1 грам тканини шлуночків ($\mu\text{g}/\text{kg} \cdot 10^{-3}$).

2.4.1.2 Визначення вмісту ТБК-АП проводили за методом, що ґрунтується на здатності цих речовин взаємодіяти у кислому середовищі з тіобарбітуровою кислотою [17]. При цьому утворюється забарвлений триметиновий комплекс із максимумом поглинання при довжині хвилі 535 нм. Дослідну пробу готували так: до 1 мл дистильованої води додавали 1 мл 10 % гомогенату тканини, далі послідовно додавали 2,0 мл 30 % трихлороцтової, 0,2 мл соляної (5 М) та 2,0 мл 0,8 % тіобарбітурової кислоти. Проби витримували на водяній бані 15 хв при 3000 об/хв. Фотоколориметрували відділену верхню фазу (надосадову рідину) проти контролю, яким слугував розчин, що складався з 2,0 мл дистильованої води, 2,0 мл 30 % трихлороцтової кислоти, 2,0 мл 0,8 % тіобарбітурової кислоти та 2,0 мл 0,9 % розчину NaCl. Вміст продукту в міокарді шлуночків розраховували за формулою: $K = 64,1 \cdot \text{Ед} \cdot 10$ (мкмоль/кг), де K – концентрація, Ед – екстинція дослідної проби, коефіцієнт 10 – для 10 % гомогенату тканини.

2.4.2 Визначення активності ферментів антиоксидантної системи

2.4.2.1 Для визначення активності супероксиддисмутази використовували метод, що ґрунтується на здатності фермента конкурувати з нітротетразолієм синім за супероксидні аніони, які утворюються внаслідок аеробної взаємодії відновленої форми нікотинамідаденіннуклеотиду та феназинметасульфату [33]. У результаті реакції нітротетразолій синій відновлюється з утворенням гідразин-тетразолію. У присутності ферменту відсоток відновлення нітротетразолію синього зменшується. Досліджували 1 мл 10 % гомогенату, приготованого на фосфатному буфері (рН 7,4). Досліджуваний матеріал попередньо обробляли хлороформ-спиртовою сумішшю і $\text{KН}_2\text{PО}_4$ з наступним центрифугуванням при 12000 об/хв протягом 15 хв при 4 °С. До 0,2 мл надосадової рідини (супернатанту) додавали послідовно 1,3 мл 0,1 М фосфатного буферу (рН = 8,3), 1,0 мл розчину нітротетразолію синього, 0,3 мл

розчину феназинметасульфату і 2,0 мл 0,2 мМ розчину НАДН₂. Проби витримували не більше 10 хв у темноті. У контрольну пробу замість супернатанту гомогенату брали 0,2 мл фосфатного буферу. Досліджувану суміш фотоколориметрували при довжині хвилі 540 нм. Підрахунки активності ферменту проводили за формулою: $A = (E_K - E_D) \cdot 100 / E_K$, де A – активність ферменту, E_K – екстинкція контрольної проби, E_D – екстинкція дослідної проби. Кількість ферменту, що викликала інгібування відновлення нітротетразолію синього на 50 %, приймали за 1 умовну одиницю активності (УО).

2.4.2.2 Активність каталази визначали за методом, який ґрунтується на здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс [9]. Досліджували 10 % гомогенат шлуночків на основі тріс-буфера (рН 7,8) з молярною концентрацією 0,05 ммоль/л. Реакцію запускали додаванням 0,1 мл гомогенату до 2,0 мл 0,03% розчину пероксиду водню. Паралельно готували холосту пробу, в яку замість досліджуваного матеріалу вносили 0,1 мл дистильованої води. Через 10 хв реакцію зупиняли додаванням 1,0 мл 4 % молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення вимірювали на спектрофотометрі при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби, в яку замість пероксиду водню додавали 2,0 мл води. Каталазну активність визначали за формулою $A = (E_X - E_D) / V \cdot t \cdot K \cdot 10$, де A – активність каталази в кат/кг, E_X – екстинкція холостої проби, E_D – екстинкція дослідної проби, V – об'єм проби (0,1 мл), t – тривалість інкубації (600 секунд), K – коефіцієнт молярної екстинкції пероксиду водню ($22,2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 10 – коефіцієнт для 10 % гомогенату тканини.

2.5 Визначення вмісту нітрит-аніону

Монооксид азоту в біологічних субстратах у середньому зберігається не більше 5-6 секунд, далі він швидко метаболізується, спочатку в нітрит і потім нітрат. Оскільки нітрит-аніон є стабільним метаболітом монооксиду азоту, то за його кількістю можна зробити висновок стосовно вмісту останнього в тканинах

організму чи сироватки крові. Вміст нітрит-аніону визначали в сироватці крові, гомогенатах передсердь і шлуночків за методом Гріса [102], який ґрунтується на реакції нітритів із сульфаніловою кислотою і альфанафтиламином, утворюючи азобарвник.

Сироватку крові та 10 % гомогенати (передсердь і шлуночків), приготованих на 0,154 моль/л розчині KCl, депротейнізували додаванням до 0,4 мл досліджуваного розчину 0,8 мл 0,5 н розчину NaOH і 0,8 мл 10 % розчину цинку сульфату. Вміст пробірки перемішували протягом 30 с, далі центрифугували 15 хв при 9000 об./хв. Після цього 1,5 мл надосадової рідини змішували з однаковим об'ємом реактиву Гріса (складається із суміші розчинів: 1 % сульфанілової кислоти, 0,1 % альфанафтиламіну, 2,5 % фосфорної кислоти) та інкубували 10 хв при кімнатній температурі. Інтенсивність забарвлення вимірювали на спектрофотометрі (при довжині хвилі 546 нм) або на фотоелектроколориметрі (КФК-2) (світлофільтр 540 нм) у порівнянні зі стандартним розчином нітриту натрію (1 мл розчину містив 1,497 мкг нітриту натрію або в перерахунку – 1 мкг нітрит-аніонів). Стандартний розчин готували, розчиняючи 1,497 г нітриту натрію в мірній колбі об'ємом 1 дм³ в невеликій кількості бідистильованої води, далі доводили об'єм до мітки (1 дм³). Для приготування робочого стандартного розчину в колбі об'ємом 1 дм³ 1,0 мл основного стандартного розчину доводили до мітки бідистильованою водою. Вміст нітрит-аніону розраховували за формулами – для спектрофотометра:

$$X = (E_{546} + (E_{ст} - 0,325)) \cdot 0,067 \cdot 10^{-3} \cdot K, \quad (2.1)$$

де X – вміст нітрит-аніону, E_{546} – екстинція дослідної проби, $E_{ст}$ – екстинція стандартного робочого розчину, $0,067 \cdot 10^{-3}$ – коефіцієнт молярної екстинції при екстинції стандартного робочого розчину 0,325, K – коефіцієнт розведення (1 для сироватки крові, 10 для гомогенату тканин); для фотоколориметра:

$$X = E_{540} \cdot 0,067 \cdot 10^{-3} \cdot K, \quad (2.2)$$

де X – вміст нітрит-аніону; E_{540} – екстинція дослідної проби; $0,067 \cdot 10^{-3}$ – коефіцієнт молярної екстинції, K – коефіцієнт розведення (1 для сироватки крові, 10 для гомогенату тканин). Величина екстинції стандартного робочого

розчину ($E_{ст}$) мала становити 0,31-0,33. Величину нітрит-аніону отримували у мкмоль/л, чи мкмоль/кг.

2.6 Масометрично-планіметричні та морфологічні дослідження серця

2.6.1 Масометрія та планіметрія серця

Розтин серця проводили за методикою Г. Г. Автанділова [1, 23], розділивши його на 4 частини: лівий шлуночок та правий шлуночок, міжшлуночкову перегородку та передсердя. Зваживши окремо частини серця за W. Muller з урахуванням модифікації Г.І. Ільїна та ін.[1, 6]. Комплексом макрометричних досліджень було окреме зважування частин серця, їх планіметрія, масометрично-планіметрична кардіометрія, об'ємні виміри.

При дослідженні враховувалися такі морфометричні показники і параметри: маса щура, маса лівого, правого шлуночка, міжшлуночкової перегородки, маса передсердь, чиста маса серця (ЧМС) – маса серцевого м'яза без клапанів, великих судин, субепікардіальної жирової клітковини, абсолютна маса лівого (амЛШ) і правого шлуночка (амПШ) – маса шлуночка з пропорційною йому масою міжшлуночкової перегородки, шлуночковий індекс (ШІ) – відношення амПШ до амЛШ, індекс Фултона (ІФ) – відношення маси лівого шлуночка разом з міжшлуночковою перегородкою до маси правого шлуночка; серцевий індекс (СІ) – відношення чистої маси серця до маси тварини, маса лівого передсердя (МЛП) і правого передсердя (МПП), площа ендокардіальної поверхні лівого (пЛШ) і правого шлуночка (пПШ), площа міжшлуночкової перегородки (пМШП), планіметричний індекс (ПІ) = пЛШ / пПШ.

При масометрично-планіметричних вимірах визначали планіметрично-морфометричний індекс (ПМШІ) – відношення питомої ваги лівого і правого шлуночка.

2.6.2 Морфологічні дослідження міокарда лівого шлуночка

Гістологічне дослідження міокарда лівого шлуночка. Для гістологічного дослідження вилучені серця фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну впродовж двох тижнів при кімнатній температурі. Після цього матеріал зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації і заливали у парафін. З кожного парафінового блоку на санному мікротомі виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5-8 мкм, які фарбували гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за методом Ван-Гісона. Дослідження гістологічних препаратів здійснювали за допомогою мікроскопів SEOSCAN, Люмам Р-8 та МБИ-15 при різних збільшеннях. Для фотодокументування, зображення з мікроскопів виводили на монітор комп'ютера за допомогою відеокамери VISION Color CCD Camera і програми InterVideoWinDVR [22].

2.7 Статистичний аналіз результатів досліджень

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою непараметричних методів – критерій Крускала-Уоліса та непараметричний варіант критерію Ньюмена-Кейлса [5], визначали середнє арифметичне (M), стандартну похибку середнього арифметичного (m). Відмінність між середніми арифметичними величинами вважали достовірною при значенні $p \leq 0,05$. Для розрахунків використовували ліцензійну версію комп'ютерної програми BioStat, AnalystSoft Inc., версія 6 (США).

РОЗДІЛ 3

ВЕГЕТАТИВНА РЕГУЛЯЦІЯ СЕРЦЯ В УМОВАХ РОЗВИТКУ ЕЛЕКТРОЛІТНО-СТЕРОЇДНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ L-КАРНІТИНУ В КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ

Серце вважається автономним органом, оскільки більшість нервових імпульсів його «нервової системи» народжуються у власному генераторі – синусовому вузлі. Проте генерація імпульсів все ж контролювана з боку вищих відділів нервової системи, зокрема автономної нервової системи. Симпатичні впливи мобілізують енергетичні процеси в міокарді, посилюють його роботу, у той час, як парасимпатичні – сповільнюють їх і проявляють протекторні властивості на міокард, особливо на рівні енергетичного забезпечення клітини. Власне дисбаланс вегетативної регуляції в роботі серця часто створює сприятливі умови для розвитку різноманітних патологій в міокарді і сприяє негативним сценаріям завершення останніх. Слід зазначити, що існує багато факторів, що впливають на вегетативну регуляцію, а отже вони можуть і визначати характер розвитку патологічного процесу в серці. Одним із таких вагомих факторів може бути стать (доведено, що чоловічі та жіночі статеві гормони по-різному впливають на вегетативний баланс) і відповідно лікування патологій серця повинно враховувати статеві відмінності [24, 26, 30, 41, 120]. Власне, у цьому сенсі пошук ефективних засобів для протекції серця повинен враховувати здатність їх впливати на вегетативну регуляцію даного органа. У клініці діагностика дилатаційної кардіоміопатії є досить складним завданням, оскільки не існує однозначних і специфічних для неї критеріїв. Основним методом вважається ехокардіографія, але потрібно вважати, що збільшення розмірів камер серця цим методом (як і рентгенографічно), а також поява тромбів в порожнинах, зниження фракції викиду виявляються на завершальному третьому етапі розвитку дилатаційної кардіоміопатії, коли вже є явні ознаки декомпенсації серцевої недостатності (застій). Навіть на цьому етапі дані

біопсії є неспецифічними, враховучи це і високу інвазивність даного методу, він використовується лише для оцінки стану трансплантованого серця (виявлення реакції відторгнення), якщо такий метод лікування використовувався. Виживання та якість життя пацієнтів з діагнозом дилатаційної кардіоміопатії прямо залежить від ранніх діагностики та початку лікування. Другий етап розвитку даної патології пов'язаний із одночасними процесами гіпертрофії та атрофії кардіоміоцитів (поряд з гіпертрофією відбувається атрофія і заміщення кардіоміоцитів сполучною тканиною). Симптоми на цьому етапі ще більш неспецифічні (відбувається значне нарощення м'язової маси при незначних змінах розмірів). При ехокардіографічному обстеженні можна побачити клапанну регургітацію (розширення мітрального та тристулкового клапанних кілець), зниження амплітуди руху стінок серця (практично без зміни їх товщини), причому гіпокінезія дифузна (що допомагає в дифдіагностиці дилатаційної кардіоміопатії з ІХС). На допомогу тут приходить ЕКГ (діагностика за допомогою виявлення комплексу ознак, отриманих при різних обстеженнях, оскільки їх виявлення поокремо можуть дезінформувати лікаря через невисоку їх специфічність). Про дилатаційну кардіоміопатію на даному етапі розвитку патології можуть свідчити класичні ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, наявність одночасно низького вольтажу зубців комплексу QRS у відведеннях від кінцівок та високого у грудних, патологічний зубець Q, локалізація яких не співпадає із зонами гіпокінезії (спостерігається у 5-20 % випадків), наявність аритмій – фібриляція передсердь, блокада лівої ніжки пучка Гісса (більше 50 % випадків), шлуночкова екстрасистолія, пароксизмальна шлуночкова тахікардія. На першому етапі формування дилатаційної кардіоміопатії (активація механізму Франка-Старлінга) зміни носять функціональний і метаболічний характер. Відомими на сьогодні критеріями активації даного механізму є збільшення частоти серцевих скорочень і зменшення периферичного опору судин (особливо під час фізичного навантаження). Власне регуляція діяльності автономною нервовою системою у великій мірі визначає механізми адаптації серця, його метаболізм за негативною дії факторів зовнішнього чи внутрішнього середовища. Показники

варіаційної кардіоінтервалометрії дозволяють оцінити шляхи адаптації, а також можуть бути використані в якості критеріїв діагностики на ранньому етапі формування дилатаційної кардіоміопатії. На даний час залишаються невивченими механізми патологічної регуляції серця з боку автономної нервової системи в розвитку метаболічної кардіоміопатії, для з'ясування яких було вирішено провести математичний аналіз серцевого ритму. Крім того, було проведено дослідження чутливості серця до екзогенного та ендogenous ацетилхоліну (за інтенсивністю брадикардії), щоб орієнтовно оцінити резерви даного медіатора в терміналях холінергічних нервів (блукаючого нерва), та чутливість холінорецепторів клітин синусового вузла до нейромедіатора ацетилхоліну.

3.1 Показники варіаційної кардіоінтервалометрії (математичного аналізу серцевого ритму) при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та корекції порушень з допомогою L-карнітину

3.1.1 Зміни показника моди в процесі розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та при застосуванні L-карнітину.

При дослідженні варіабельності серцевого ритму у щурів показник моди був нижчим у самців на 8,9 % ($p < 0,05$, табл. 3.1) порівняно із самками. Застосування L-карнітину не викликало достовірних змін досліджуваного показника в інтактних тварин обох статей (відповідно і різниця між тваринами різної статі також збереглась – у самців згаданий показник був на 10 % ($p < 0,05$) нижче ніж у самок). Тривале введення дексаметазону як у самок, так і в самців призвело до зниження величини моди (в 1,1 ($p < 0,05$) та в 1,2 рази ($p < 0,05$) відповідно). Порівнюючи досліджуваний показник тварин обох статей даної групи між собою, виявилось, що різниця між статями збільшувалась і показник моди став на 17,0 % ($p < 0,05$) достовірно нижчим у самців. При застосуванні L-карнітину з протекторною метою у тварин, що отримували дексаметазон, показник моди зріс в 1,1 рази ($p < 0,05$) у самок і в 1,2 рази ($p < 0,05$) у самців. Цього виявилось достатньо, щоб дані групи тварин

достовірно не відрізнялись порівняно з інтактними тваринами за аналізованим показником (різниця між статями також збереглась – у самців значення моди була на 6,1 % ($p < 0,05$) нижче, ніж у самок).

Таблиця 3.1 – Показник моди (M_o) при розвитку стероїдно-метаболическої кардіоміопатії та її корекції (сек, $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
0,1385 ± 0,0012	0,1262 ± 0,0012 §	0,1367 ± 0,0011	0,1230 ± 0,0014 §	0,1262 ± 0,0012 *	0,1047 ± 0,0011 *§	0,1367 ± 0,0014 ^	0,1283 ± 0,0011 ^§
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl в якості питної води:							
0,1255 ± 0,0014 #	0,1262 ± 0,0013	0,1320 ± 0,0015 *#	0,1312 ± 0,0014 #	0,1168 ± 0,0013 *#	0,0975 ± 0,0035 *#§	0,1288 ± 0,0012 ^#	0,1280 ± 0,0008 ^
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

Вживання питної води з підвищеним (4 %) вмістом NaCl викликало невелике, але достовірне зниження моди (на 9,4 %; $p < 0,05$) лише у самок, при порівнянні з інтактними групами щурів. Відповідно групи тварин різної статі за аналізованим показником перестали відрізнялись між собою. Слід відмітити, що застосування L-карнітину на фоні дієти з високим вмістом (4 %) солі у питній воді не впливало на показник моди. При тривалому використанні дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі у раціоні як у самок, так і в самців, виявлено достовірне зниження досліджуваного показника (в 1,1 ($p < 0,05$) та в 1,3 ($p < 0,05$) рази відповідно), що в 1,1 рази ($p < 0,05$) було вище для щурів обох статей, порівняно з тваринами, які не отримували додатково сіль (у самців на 16,5 %; $p < 0,05$) нижче, ніж у самок). L-карнітин здатний

значно послабити впливи глюкокортикоїду - дексаметазону на показник моди за високого вмісту солі у питній воді. У даному випадку він підвищився в 1,1 раза ($p < 0,05$) у самок і в 1,3 раза ($p < 0,02$) у самців і був на одному рівні з контрольними тваринами, які вживали лише NaCl, а також з інтактними самцями (у самок порівняно з інтактними показник моди все ще був нижчим на 7,0 %; $p < 0,05$).

3.1.2 Зміни показника амплітуди моди в процесі розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та при застосуванні L-карнітину

При дослідженні кардіоінтервалограм у щурів виявилось, що показник амплітуди моди при застосуванні L-карнітину у самців збільшився у 2 рази ($p < 0,001$, табл. 3.2) (у самок зміни були недостовірні). Відповідно, порівнюючи тварин обох статей між собою при такій терапії, у самців амплітуда моди була в 1,8 раза ($p < 0,001$) вище, ніж у самок.

Таблиця 3.2 – Зміни показника амплітуди моди (АМо) при розвитку стероїдно-метаболічної кардіоміопатії та її корекції (%; $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
34,7 ± 0,5	32,9 ± 1,4	37,2 ± 0,6	65,3 ± 1,5 *§	41,1 ± 0,7 *	35,9 ± 1,4 §	32,9 ± 0,5 ^	42,7 ± 1,2 *^§
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl в якості питної води:							
40,6 ± 1,0 #	32,3 ± 1,1 §	45,7 ± 1,3 *#	36,8 ± 0,9 *#§	49,8 ± 1,7 *#	38,3 ± 1,4 *§	35,1 ± 0,9 *^	43,1 ± 1,5 *^§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

Тривале введення дексаметазону у самок спричинило підвищення показника амплітуди моди на 18,6 % ($p < 0,05$), у той час, як у самців відмінності були не достовірними. Порівнюючи тварин обох статей даної групи між собою, виявилось, що амплітуда моди була на 12,7 % ($p < 0,05$) нижче у самців. При застосуванні L-карнітину з протекторною метою у тварин, що отримували дексаметазон, досліджуваний показник знизився в 1,2 раза у тварин обох статей ($p < 0,05$), що відповідало рівню групи інтактних самок та на 29,7 % ($p < 0,02$) вище відповідно інтактних самців, що дозволило досягнути лише часткового відновлення показника. У групі тварин різної статі амплітуда моди була на 29,7 % ($p < 0,02$) вище в самців, ніж у самок.

При порівнянні інтактних груп щурів з контрольними тваринами, які отримували питну воду з підвищеним (4%) вмістом NaCl, у самок показник амплітуди моди був вищий на 17,1 % ($p < 0,05$), а у самців розбіжностей не виявлено. Зокрема у тварин різної статі, що отримували сіль, нижчий показник був у самців (на 20,5 %; $p < 0,05$), порівняно із самками. L-карнітин в даних умовах сприяв підвищенню амплітуди моди як у самок (на 12,5 %; $p < 0,05$), так і в самців (на 14,0 %; $p = 0,03$), а при порівнянні з тваринами, що отримували воду без підвищеного вмісту солі та L-карнітин, підвищенню у самок на 22,6 % ($p < 0,05$) та зниженню в 1,8 раза ($p < 0,001$) у самців. При цьому порівняння між тваринами різних статей показало, що в самців амплітуда моди була на 19,5 % ($p < 0,05$) нижча, ніж у самок.

Тривале застосування дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі у раціоні, як у самок, так і у самців, викликало підвищення показника амплітуди моди в 1,2 раза ($p < 0,01$), що було на 21,2 % вище для особин жіночої статі, порівняно з тваринами, які не отримували додатково сіль. У самців ж даний показник достовірно не відрізнявся, тобто при порівнянні тварин різної статі, у самців показник амплітуди моди був на 23,2 % ($p < 0,05$) нижчий, ніж у самок. Поєднане застосування глюкокортикоїду з L-карнітином сприяло зниженню досліджуваного показника у самок на 29,5 % ($p < 0,02$), у самців амплітуда моди, навпаки, підвищилася на 12,5 % ($p < 0,05$), натомість у

самців даний показник був на 22,5% вищий, ніж у самок. При порівнянні з контрольними тваринами, які вживали лише NaCl, амплітуда моди у самок була на 13,4 % ($p < 0,05$) нижчою (в порівнянні з інтактними не відрізнялась), у самців даний показник був вищим на 33,5 % ($p < 0,02$) відносно контрольних тварин, що вживали лише сіль (але на 30,9 %; $p < 0,02$) вищим, ніж у інтактних).

3.1.3 Зміни показника варіаційного розмаху ΔX у процесі розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та застосуванні L-карнітину

Дослідження показника варіабельності серцевого ритму ΔX у щурів показало відмінну реакцію у тварин різної статі, так застосування L-карнітину викликало достовірні зміни лише у самців, – даний показник підвищився в 1,7 раза ($p < 0,001$, табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Зміни показника варіабельності серцевого ритму (ΔX) при розвитку стероїдно-метаболічної кардіоміопатії та її корекції (сек, $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щури, що отримували звичайну питну воду:							
0,0062 ± 0,0002	0,0068 ± 0,0004	0,067 ± 0,0004	0,0113 ± 0,0004 *§	0,0078 ± 0,0002 *	0,0073 ± 0,0004	0,0067 ± 0,0004	0,0098 ± 0,0002 *^§
Щури, що отримували 4 % розчин NaCl в якості питної води:							
0,0053 ± 0,0004 #	0,0082 ± 0,0002 #§	0,0063 ± 0,0003 *	0,0097 ± 0,0003 *#§	0,0082 ± 0,0002 *	0,0073 ± 0,0004	0,0090 ± 0,0004 *^#	0,0103 ± 0,0003 *^§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

Відповідно, порівнюючи тварин обох статей між собою, у самців цей показник в 1,7 раза ($p < 0,001$) був вище, ніж у самок. Тривале ж застосування дексаметазону у самок сприяло збільшенню показника ΔX в 1,3 раза ($p < 0,02$), тоді як у самців відмінності були не достовірними (у сукупності даних реакцій, достовірної різниці між показниками у тварин обох статей для даної групи не виявлено). При застосуванні L-карнітину з протекторною метою у тварин, що отримували дексаметазон, показник варіабельності серцевого ритму хоч і проявляв у самок тенденцію до зниження, але дані були не достовірні, тоді як у самців виявилось збільшення досліджуваного показника в 1,3 раза ($p < 0,02$). У результаті таких змін реакції автономної нервової регуляції у щурів даної групи ΔX виявився вищим на 43,9 % ($p < 0,01$) від інтактних самців і на 47,5 % ($p < 0,01$) від самок тієї ж групи.

Вживання контрольними тваринами питної води з підвищеним (4%) вмістом NaCl (при порівнянні з інтактними) сприяло зниженню у самок на 13,5 % ($p = 0,046$), а у самців до підвищення на 19,5 % ($p = 0,014$) показника варіабельності серцевого ритму. При цьому відповідно спостерігалась різниця між тваринами різної статі (у самців ΔX був вище в 1,5 раза ($p < 0,001$) порівняно з самками). Слід відмітити, що L-карнітин збільшив аналізований показник у тварин з підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні у самок на 18,8 % ($p = 0,045$) та нівелював різницю відносно самок, що отримували звичайну питну воду. У самців під впливом L-карнітину ΔX підвищився на 18,4 % ($p < 0,05$), що становило на 14,7 % ($p < 0,05$) нижче, порівнюючи з тваринами, які не отримували сіль, але в 1,5 раза ($p < 0,001$) був вищий, ніж у самців аналогічної групи.

Тривале застосування дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі у раціоні у самок сприяло підвищенню досліджуваного показника в 1,5 раза ($p < 0,001$), порівняно з контролем і відповідало рівню самок такої самої групи із звичайною питною водою. У самців, незважаючи на тенденцію до зниження показника ΔX , достовірних змін не виявлено. При застосуванні глюкокортикоїда з L-карнітином в якості протектора, досліджуваний показник

підвищився на 10,2 % ($p = 0,046$) у самок і на 40,9 % ($p < 0,01$) у самців (у самців він став на 14,8 % ($p < 0,05$) нижче, порівняно із самками). При цьому слід відмітити, що в порівнянні з контрольними тваринами, які вживали лише NaCl, цей показник був вищим в 1,7 раза ($p < 0,001$) у самок і в 1,3 раза ($p < 0,02$) у самців, а при порівнянні з групами тварин, які отримували дексаметазон і L-карнітин без додавання в раціон солі, показник був вище у тварин, які отримували 4 % розчин солі, зокрема у самок на 35,0 % ($p < 0,01$), і був недостовірним у самців. При порівнянні з інтактними тваринами в особин досліджуваних груп показник ΔX був вищим в 1,5 раза ($p < 0,001$) у тварин обох статей.

3.1.4 Зміни показника ЧСС в процесі розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та при застосуванні L-карнітину

При дослідженні частоти серцевих скорочень (ЧСС) в інтактних щурів даний показник був на 9,8 % ($p < 0,05$, табл. 3.4) вище у самців, порівняно з самками. При застосуванні L-карнітину у тварин обох статей зміни не були достовірними. Порівнюючи щурів різної статі між собою, що отримували L-карнітин, закономірним виявилось збереження відмінності між статями – у самців частота серцевих скорочень була на 11,2 % ($p < 0,05$) вищою, ніж у самок. Тривале введення дексаметазону у самок сприяло достовірному підвищенню ЧСС на 9,8 % ($p < 0,05$), а у самців – на 20,5 % ($p < 0,02$), а при порівнянні ЧСС самок з самцями між собою різниця становила 20,6 % ($p < 0,02$), тобто була вища у самців. При застосуванні L-карнітину з протекторною метою у тварин, що отримували дексаметазон, ЧСС знизилась у самок на 7,7 % ($p < 0,05$) і на 18,5 % ($p < 0,05$) у самців. При порівнянні даних груп з інтактними тваринами, достовірної різниці не виявлено (у тварин різної статі різниця залишалася на тому ж рівні, зокрема, у самців вона була на 6,5 % ($p < 0,05$) вище, ніж у самок).

Таблиця 3.4 – Зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС) у щурів при розвитку стероїдно-метаболическої кардіоміопатії та її корекції (хв-1, $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
433,0 ± 3,9	475,5 ± 4,5 §	438,7 ± 3,5	487,7 ± 5,3 §	475,3 ± 4,5 *	573,2 ± 6,2 *§	438,7 ± 4,8 ^	467,3 ± 3,8 ^§
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl в якості питної води:							
477,8 ± 5,3 #	475,3 ± 4,8	454,3 ± 5,4	457,2 ± 5,0 #	513,2 ± 5,6 *#	618,7 ± 21,2 *#§	465,5 ± 4,1 ^#	468,5 ± 3,0 ^
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

При порівнянні інтактних груп щурів з контрольними тваринами, які отримували питну воду з підвищеним (4 %) вмістом NaCl, у самок показник ЧСС був нижчий на 10,4 % ($p < 0,05$), у самців результат був не достовірний (при порівнянні тварин різної статі між собою, що отримували сіль, достовірно не відрізнялись за даним показником). L-карнітин у тварин обох статей з підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні також достовірно не змінював частоти серцевих скорочень. При тривалому застосуванні дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі у питній воді у самок виявлено підвищення досліджуваного показника на 7,4 % ($p < 0,05$), у самців – на 30,2 % (в 1,3 раза) ($p < 0,01$) (порівнюючи тварин різної статі, у самців ЧСС була на 20,6 % ($p < 0,05$) вища, ніж у самок). У даних груп, порівняно з тваринами обох статей, які не вживали додатково сіль частота серцевих скорочень була незначно, але достовірно, вищою у самок (на 8,0 %; $p < 0,05$), у самців – на 7,9 % ($p < 0,05$), разом з тим у самців на 20,6 % ($p < 0,02$) була вищою, ніж у самок.

Застосування L-карнітину у поєднанні з глюкокортикоїдом призвело до зниження частоти серцевих скорочень у самок на 9,3 % ($p < 0,05$) і на 24,3% ($p < 0,02$) у самців (достовірної різниці при цьому між статями не виявлено).

Слід відмітити, що порівняння досліджуваних щурів обох статей з контрольними тваринами, які вживали лише NaCl, не виявило достовірної різниці, а при порівнянні між групами тварин, які отримували дексаметазон і L-карнітин без додавання в раціон солі, показник ЧСС був вищий у самок, які отримували 4% розчин солі (на 6,1 %; $p < 0,05$), а в самців різниця також не була достовірною. Порівняно з інтактними тваринами лише у досліджуваних особин жіночої статі частота серцевих скорочень була незначно (на 7,5 % ($p < 0,05$)) вищою, у самців терапія L-карнітином на тлі дії дексаметазону та високого вмісту солі у питній воді була абсолютно ефективною (групи між собою достовірно не відрізнялись).

3.1.5 Зміни показника індексу напруження в процесі розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та при застосуванні L-карнітину

При дослідженні показника індексу напруження достовірні зміни виявлені у самок, які отримували питну воду з підвищеним (4 %) вмістом NaCl, зокрема, даний показник підвищився в 1,5 раза ($p < 0,001$, табл. 3.5). У самців, незважаючи на прояви тенденції до зворотньої динаміки аналізованого показника, зміни були недостовірні (у групах тварини різної статі, що отримували сіль, відрізнялись за індексом напруження у 2 рази ($p < 0,001$), відповідно він був вищий у самок). Застосування L-карнітину у тварин з підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні сприяло зниженню досліджуваного показника також тільки у самок (на 12,1 %; $p = 0,02$), що було на 33,6 % ($p < 0,01$) вище від такої ж групи тварин, що не вживали сіль. У самців відмінність була не достовірною, тобто різниця між статями збереглась подібною, зокрема, у самок індекс напруження був вищим, ніж у самців в 1,9 раза ($p < 0,001$).

Таблиця 3.5 – Зміни індексу напруження (ІН) у щурів при розвитку стероїдно-метаболічної кардіоміопатії та її корекції (yo, $M \pm m$, n = 6)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
20404 ± 709	19402 ± 1386	20733 ± 979	23587 ± 1048	20836 ± 492	23697 ± 1371	18400 ± 1079	16930 ± 483 ^
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl в якості питної води:							
31522 ± 3120 #	16000 ± 682 §	27709 ± 1691 *#	14597 ± 671 #§	26672 ± 1023 *#	27275 ± 1691 *	15396 ± 1028 *^	16307 ± 535 ^
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

При тривалому застосуванні дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі у раціоні у самок виявлено зниження індексу напруження на 15,4 % ($p = 0,01$), проте він був вищим на 28,0 % ($p < 0,01$) від групи тварин, що не отримували солі, а в самців, навпаки, підвищення в 1,7 раза ($p < 0,001$). Такі різноспрямовані зміни індексу напруження у тварин різної статі призвели до нівелювання різниці між статями. L-карнітин в якості протектора на тлі високого вмісту солі у питній воді і тривалому застосуванні дексаметазону призвів до зниження індексу напруження в 1,7 раза ($p < 0,001$) як у самок, так і в самців (тварини різної статі закономірно при цьому не відрізнялись достовірно між собою). При цьому слід відмітити, що в порівнянні з контрольними тваринами, які вживали лише NaCl, цей показник у самок був нижчим в 2 рази ($p < 0,001$), а в самців достовірно не відрізнявся, як і при порівнянні з групами тварин, які отримували дексаметазон і L-карнітин без

додавання в раціон солі. У порівнянні з інтактними тваринами лише в особин жіночої статі, які отримували дексаметазон і L-карнітин на фоні високого вмісту солі у питній воді, індекс напруження був нижче на 24,5 % ($p = 0,03$), у самців він достовірно не відрізнявся.

3.2 Відповідь серця щурів різної статі на дію ендogenous та екзогенного ацетилхоліну при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та корекції порушень з допомогою L-карнітину

3.2.1 Особливості реакції серця щурів при подразненні блукаючого нерва в процесі розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та застосуванні L-карнітину

При дослідженні змін інтенсивності брадикардії при екзогенному введенні ацетилхоліну в яремну вену, що дозволяє оцінити динаміку чутливості холінорецепторів, розташованих на постсинаптичній мембрані клітин синусового вузла серця, в інтактних самок щурів цей показник виявився на 11,4 % ($p < 0,05$, табл. 3.6) нижчим, ніж у самців. L-карнітин не змінив інтенсивність брадикардії при введенні екзогенного ацетилхоліну у тварин жіночої статі, тоді як у самців під впливом вказаного препарату досліджуваний показник знизився в 1,5 раза ($p < 0,001$). Тривале введення дексаметазону призвело до зниження аналізованого показника у тварин обох статей, зокрема, у самок – в 1,5 раза ($p < 0,001$), у самців – в 1,7 раза ($p < 0,001$). При цьому слід зауважити, що в досліджуваних групах у самок показник достовірно не відрізнялись від самців. L-карнітин в даному випадку не виявив достовірних впливів на показник інтенсивності брадикардії при екзогенному введенні ацетилхоліну. Якщо порівнювати дані групи з інтактними тваринами, то на тлі застосування L-карнітину і дексаметазону в самок інтенсивність брадикардії була нижчою в 1,5 раза ($p < 0,001$), а в самців в 1,6 раза ($p < 0,001$), відповідно між тваринами різної статі відмінності були не достовірні.

Таблиця 3.6 – Зміни інтенсивності брадикардії при екзогенному введенні ацетилхоліну (ІБАХ) тваринам при розвитку стероїдно-метаболическої кардіоміопатії та її корекції (yo, $M \pm m$, n = 6)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
4,012	4,468	3,907	3,038	2,753	2,563	2,713	2,713
±	±	±	±	±	±	±	±
0,098	0,132	0,147	0,150	0,093	0,088	0,034	0,034
	§		*§	*	*	*	*
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl в якості питної води:							
3,888	5,030	3,640	2,972	2,920	2,128	1,738	2,827
±	±	±	±	±	±	±	±
0,028	0,025	0,215	0,019	0,027	0,054	0,021	0,023
	#§	*	*§	*	*#§	*^#	*^§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

При порівнянні інтактних груп щурів з контрольними тваринами, які отримували питну воду з підвищеним (4%) вмістом NaCl виявилось, що у самок інтенсивність брадикардії при екзогенному введенні ацетилхоліну достовірно не відрізнялась, а у самців була вищою на 12,6 % ($p < 0,05$), при цьому у самців при порівнянні з самками, що отримували сіль, досліджуваній показник був вищим на 29,4 % ($p < 0,01$). L-карнітин у тварин жіночої статі з підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні знизив на 6,4 % ($p = 0,03$) інтенсивність брадикардії на внутрішньовенне введення екзогенного ацетилхоліну, у самців зниження було в 1,7 раза ($p < 0,001$). Дані результати достовірно не відрізнялись між тваринами, що отримували воду без підвищеного вмісту солі, при цьому подібною була і різниця між статями, зокрема, у самців інтенсивність брадикардії була нижча на 18,4 % ($p < 0,05$), ніж у самок.

При тривалому застосуванні дексаметазону у тварин обох статей з підвищеним вмістом солі у раціоні виявлено достовірне зниження інтенсивності брадикардії на екзогенне введення ацетилхоліну в 1,3 раза ($p < 0,001$) у самок, а в самців – у 2,4 раза ($p < 0,001$). Порівняно із самками, які не вживали додатково сіль, даний показник достовірно не відрізнявся, а в самців при такому ж порівнянні був на 17,0 % ($p < 0,05$) нижчий від тварин з нормальною сольовою дієтою. Порівнюючи щурів обох статей, виявилось, що аналізований показник був нижчим на 27,1 % ($p < 0,05$) у самців, порівняно з самками.

При поєднаному застосуванні глюкокортикоїда з L-карнітином у щурів з підвищеним вмістом солі (4 %) у питній воді, інтенсивність брадикардії при введенні екзогенного ацетилхоліну, порівняно з тваринами, що отримували тільки дексаметазон на тлі такого ж раціону, знизилась в 1,7 раза ($p < 0,001$) у самок і зросла в 1,3 раза ($p < 0,001$) у самців, до того ж у самців даний показник був в 1,6 раза ($p < 0,001$) вищим, порівняно із самками. При цьому слід відмітити, що в порівнянні з контрольними тваринами, які вживали лише NaCl, цей показник був нижчим у 2,2 раза ($p < 0,001$) у самок і в 1,8 раза ($p < 0,001$) у самців. При порівнянні між групами тварин, які отримували дексаметазон і L-карнітин без додавання в раціон солі, показник був нижчий у самок, які отримували 4% розчин солі у питній воді, на 35,9%, а в самців достовірно не відрізнявся. При порівнянні аналізованих груп з інтактними тваринами у самок даний показник був нижчим в 2,3 раза ($p < 0,001$) у самок, і в 1,6 раза ($p < 0,001$) у самців.

3.2.2 Особливості реакції серця щурів при введенні в яремну вену екзогенного ацетилхоліну в процесі розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та застосуванні L-карнітину

Дослідження інтенсивності брадикардії, яка виникала при електричній стимуляції периферичного відрізка блукаючого нерва, в інтактних щурів показало, що він був в 1,6 раза ($p < 0,001$, табл. 3.7) вищим у самців, порівняно

із самками. Застосування L-карнітину сприяло зниженню досліджуваного показника у тварин обох статей, зокрема, у самок інтенсивність брадикардії знизилась в 2,8 раза ($p < 0,001$), у самців – в 1,4 раза ($p < 0,001$). Порівнюючи дані щурів різної статі між собою, виявилось, що у самців показник був у 3,3 раза ($p < 0,001$) вищим, ніж у групі самок.

Таблиця 3.7 – Зміни інтенсивності брадикардії при електричній стимуляції периферичного відростка блукаючого нерва (ІБн.V.) у тварин при розвитку стероїдно-метаболическої кардіоміопатії та її корекції (yo, $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
3,915 ± 0,095	6,343 ± 0,146 §	1,387 ± 0,117 *	4,517 ± 0,272 *§	3,073 ± 0,068 *	4,152 ± 0,071 *§	3,033 ± 0,086 *	3,033 ± 0,086 *^
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl в якості питної води:							
3,888 ± 0,028	5,030 ± 0,025 #§	3,967 ± 0,028 #	2,972 ± 0,019 *#§	2,920 ± 0,027 *	2,128 ± 0,054 *#§	1,748 ± 0,022 *^#	2,827 ± 0,023 *^§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

Тривале введення дексаметазону призвело до зниження інтенсивності брадикардії при електричній стимуляції блукаючого нерва, зокрема, у самок в 1,3 раза ($p < 0,01$), а в самців в 1,5 раза ($p < 0,001$), при тому інтенсивність брадикардії була більша в самців в 1,4 раза ($p < 0,001$), ніж у самок. L-карнітин, який використали у тварин, що отримували дексаметазон, не змінював хронотропної реакції серця на електричну стимуляцію блукаючого нерва у

самок, але зменшував її у самців (на 26,9 % ($p < 0,02$), порівняно з тваринами, що отримували лише дексаметазон). Якщо порівнювати результати даних груп з інтактними тваринами, то при застосуванні L-карнітину та дексаметазону у самок інтенсивність брадикардії була нижчою в 1,3 раза ($p < 0,01$), а в самців – в 2,2 раза ($p < 0,001$), при цьому дані щурів різних статей між собою в цьому випадку достовірно не відрізнялись.

Додавання у питну воду NaCl (4 %) не спричинило достовірних змін інтенсивності брадикардії при електричній стимуляції блукаючого нерва у контрольних самок, у самців даний показник знизився на 20,7 % ($p < 0,05$). Відповідно до цього, при порівнянні даних між статями, у групі самців інтенсивність брадикардії була вищою на 29,4 % ($p < 0,05$) відносно самок. Слід відмітити, що при застосуванні L-карнітину у тварин жіночої статі з підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні, досліджуваний показник достовірно не змінювався, у той час, у самців він знизився в 1,7 раза ($p < 0,05$). Такі рівні інтенсивності брадикардії в даній групі при порівнянні з тваринами, що отримували воду без підвищеного вмісту солі та L-карнітин, у самок були вищими у 2,9 раза ($p < 0,001$), у самців відповідно були нижчі в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Тривале застосування дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі у раціоні сприяло зниженню інтенсивності брадикардії при електричній стимуляції периферичного відрізка блукаючого нерва у тварин обох статей, зокрема, у самок – в 1,3 раза ($p < 0,02$), у самців – в 2,4 раза ($p < 0,001$), що, у свою чергу, було в 2 рази ($p < 0,001$) нижче рівня щурів-самців, які отримували дексаметазон на тлі нормального вмісту солі у питній воді. При застосуванні L-карнітину на тлі тривалої дії глюкокортикоїда та високого вмісту NaCl у раціоні реакція серця тварин різної статі також була різною, так у самок інтенсивність брадикардії при електричній стимуляції периферичного відрізка блукаючого нерва зменшилась в 1,7 раза ($p < 0,001$), а в самців, навпаки, зросла в 1,3 раза ($p < 0,02$). У порівнянні з контрольними тваринами, які вживали лише NaCl, цей показник відповідно був нижчий у 2,2 раза ($p < 0,001$) у самок, і в 1,8 раза

($p < 0,001$) у самців, а порівняно з групами тварин, які отримували дексаметазон і L-карнітин без додавання в раціон солі, показник був нижче лише у самок (в 1,7 раза ($p < 0,001$), у самців різниця була не достовірною. Якщо ж порівняти дані інтактних тварин з даними тварин досліджуваних груп, то в останніх (незалежно від статі) показник інтенсивності брадикардії при стимуляції блукаючого нерва виявився у 2,2 раза ($p < 0,001$) нижчим.

На основі проведених досліджень у розділі 3 можна зробити наступні проміжні висновки:

1. У процесі розвитку стероїдної кардіоміопатії показник моди варіаційної кардіоінтервалометрії у самців стає більш низьким, ніж у самок, на всіх етапах експерименту (на 17 %; $p < 0,05$). Підвищений вміст натрію хлориду у питній воді посилює зниження аналізованого показника, особливо на тлі тривалого введення дексаметазону. Разом з тим додаткове застосування L-карнітину сприяє максимальному наближенню даного показника тварин обох статей до рівня інтактних.

2. Динаміка амплітуди моди варіаційної кардіоінтервалометрії залежить від статі тварин. Розвиток електролітно-стероїдної кардіоміопатії у тварин з підвищеним вмістом натрію хлориду в раціоні асоціюється у самок із підвищенням амплітуди моди варіаційної кардіоінтервалометрії, а застосування L-карнітину має здатність відновлювати його до рівня інтактних тварин. У самців дексаметазон і L-карнітин сприяють підвищенню амплітуди моди з максимумом реакції при їх поєднанні на 30 % ($p < 0,02$). Вміст електроліту в раціоні при цьому суттєво не впливає на реакцію серця.

3. Величина варіаційного розмаху кардіоінтервалометрії змінюється в процесі розвитку кардіоміопатії даного типу в щурів залежно від статі. У самок і дексаметазон, і L-карнітин сприяють підвищенню даного показника, особливо при їх поєднанні, а також на тлі високого вмісту електроліту в питній воді (в 1,7 раза; $p < 0,001$). У самців дексаметазон і натрію хлорид мало впливають на досліджуваний показник, натомість L-карнітин сприяє його підвищенню.

4. Розвиток стероїдної кардіоміопатії під впливом дексаметазону, особливо на тлі високого вмісту натрію хлориду в питній воді, супроводжується проявами тахікардії, найбільш вираженої в самців (в 1,3 раза ($p < 0,01$)). Застосування L-карнітину сприяє нормалізації частоти серцевих скорочень.

5. Індекс напруження регуляторних систем, за умов високого (4 %) вмісту солі у питній воді, у щурів різної статі вищий у 2 рази ($p < 0,001$) у самок. За таких умов розвиток кардіоміопатії викликає різнонаправлені зміни індексу напруження (у самок зниження, а в самців підвищення), що нівелює статеву різницю. Використання L-карнітину в якості протектора призводить до зниження індексу напруження у тварин обох статей (у самок на 24,5 % ($p = 0,03$) нижче, а в самців до рівня інтактних).

6. Розвиток стероїдної кардіоміопатії у щурів під впливом дексаметазону супроводжується зниженням інтенсивності брадикардії на внутрішньовенне введення екзогенного ацетилхоліну у тварин обох статей, інтенсивність реакції більш виражена на тлі підвищеного вмісту натрію хлориду в питній воді (у самок величина показника знижується в 1,3 раза ($p < 0,001$), а в самців – у 2,4 раза ($p < 0,001$)).

7. Серця самців відповідають більш інтенсивною брадикардією на електричне подразнення периферичного відрізка блукаючого нерва. Брадикардитичні ефекти блукаючого нерва послаблюються при дії L-карнітину чи дексаметазону, більше у самців. Високий вміст натрію хлориду в питній воді ще більше послаблює інтенсивність брадикардії під час подразнення блукаючого нерва і даний показник стає вищим у самок, ніж у самців.

Результати досліджень, наведені в даному розділі, опубліковано в науковій праці автора [20].

РОЗДІЛ 4

**ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ АЦЕТИЛХОЛІНУ В МІОКАРДІ,
НІТРИТ-АНІОНУ В КРОВІ ТА СЕРЦІ В УМОВАХ РОЗВИТКУ
ЕЛЕКТРОЛІТНО-СТЕРОЇДНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ
L-КАРНІТИНУ В КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ**

Холінергічний контроль ритму серця є досить важливим з точки зору адаптації як серця зокрема, так і організму в цілому при розвитку різних патологічних процесів. У попередньому дослідженні було встановлено, що розвиток стероїдної кардіоміопатії, особливо на фоні електролітного навантаження, досить суттєво впливає на нейротрансмітерні процеси та показники (фактично на регуляцію серцевого ритму автономною нервовою системою), що проявляється різною реакцією з боку тварин різної статі [29]. Складовими холінергічного контролю над ритмом серця є не тільки чутливість холінорецепторів чи інтенсивність його вивільнення з терміналей, а й інтенсивність його синтезу та гідролізу у синаптичній щілині. Зміни інтенсивності цих процесів дозволяє глибше оцінити механізми регуляції, пов'язані з медіаторною функцією [15]. Розмежовуючи вміст ацетилхоліну у шлуночках та передсердях, ми можемо опосередковано оцінити ще й метаболічну фракцію ацетилхоліну, який також забезпечує здатність серця адаптуватись в патологічних умовах.

Система монооксиду азоту також вважається протекторною, адже самим головним ефектом даної молекули є вазодилатація, що в умовах підвищеного навантаження на серце може дозволити забезпечувати кровопостачання міокарда. Не слід забувати і про системну вазодилатацію при умовах, що можуть сприяти підвищенню артеріального тиску і які власне виникають при електролітному навантаженні NaCl, як і підвищене фізичне навантаження на діяльність серця. Ще одним протекторним механізмом є здатність монооксиду азоту до активації ферментів антиоксидантної системи чи виступати акцептором і нейтралізувати наприклад, супероксидний аніон-радикал. З іншої боку, монооксид

азоту – це «короткоживуча» (2-3 секунди) молекула. Завдяки цій високій реактивній здатності її відносять також до радикалів. Отже, монооксид азоту, у свою чергу, може запускати процеси окиснення ліпідів, протеїнів та інших біомолекул. Основним його метаболітом є нітрит-аніон (NO^{2-}), завдяки визначенню якого можна судити про вміст в тканинах чи сироватці NO.

4.1 Зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді самців та самок щурів за умов розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та їх корекції з допомогою L-карнітину

4.1.1 Динаміка вмісту ацетилхоліну в міокарді передсердь щурів різної статі при формуванні електролітно-стероїдної кардіоміопатії та застосуванні L-карнітину

При дослідженні вмісту ацетилхоліну в міокарді передсердь тварин обох статей та порівнянні їх між собою виявилось, що у самців він був достовірно нижчий на 5,7% ($p < 0,05$; табл. 4.1). Застосування L-карнітину у самок не вплинуло на досліджуваний показник, а в самців він збільшився в 1,5 раза ($p < 0,001$) відносно рівня інтактних тварин (відповідно у самців даний показник був вищий в 1,4 раза ($p < 0,001$), порівняно із самками). Тривале введення дексаметазону тваринам, призвело до достовірного підвищення вмісту ацетилхоліну у передсердях самок в 1,3 раза ($p < 0,01$), і на противагу до цього – зниження на 5,2% ($p < 0,05$) у самців (порівнюючи тварин обох статей даної групи між собою, у самців він був в 1,5 раза ($p < 0,001$) нижче). При застосуванні L-карнітину з протекторною метою у тварин, що отримували дексаметазон, вміст ацетилхоліну в передсердях міокарда самок знизився на 11,7% ($p < 0,05$) і на 58,4% ($p < 0,01$) підвищився у самців (порівняно із тваринами, що отримували лише кортикостероїд). При порівнянні результатів даної групи з інтактними тваринами вміст медіатора достовірно був вищим на 18,6% ($p < 0,05$) у самок і в 1,5 раза ($p < 0,001$) у самців (між тваринами різних статей аналізований показник був у самців достовірно вищий на 19,5%; $p < 0,05$).

Таблиця 4.1 – Вміст ацетилхоліну у міокарді передсердь щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (мкмоль/кг, $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
38,8 ± 0,4	36,5 ± 0,3	39,4 ± 0,4	56,5 ± 0,4	52,0 ± 0,4	34,7 ± 0,7	46,0 ± 0,6	54,9 ± 0,4
	§		*§	*	*§	*^	*^§
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
32,9 ± 0,5	31,6 ± 0,6	36,8 ± 0,4	69,6 ± 0,3	49,7 ± 0,3	35,7 ± 0,4	35,4 ± 0,3	48,2 ± 0,3
#	§#	*#	*#§	*#	*§	*^#	*^#§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

При дослідженні контрольних тварин, які отримували питну воду з підвищеним (4%) вмістом NaCl, вміст ацетилхоліну в міокарді передсердь у них був достовірно знижений порівняно з інтактними на 15,2% ($p < 0,05$) у самок і на 13,6% ($p < 0,05$) у самців. У тварин різної статі, що отримували розчин солі, при порівнянні між собою у самців даний показник був на 4,0% достовірно ($p = 0,04$) нижчим. Слід відмітити, що L-карнітин підвищив рівень ацетилхоліну в міокарді передсердь тварин з підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні тварин обох статей, більш суттєво у самців (у самок на 12,0%; $p < 0,05$, у самців у 2,2 рази; $p < 0,001$). Аналізуючи результати тварин обох статей між собою, у самців показник був вищим в 1,9 рази ($p < 0,001$), порівняно із самками. При порівнянні даних груп щурів з тваринами, що отримували воду без підвищеного вмісту солі та L-карнітин, у самок показник був достовірно нижчим на 6,4% ($p < 0,05$), у самців на 23,1% ($p < 0,01$).

Тривале введення дексаметазону тваринам з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні викликало збільшення вмісту ацетилхоліну в самок в 1,5 раза ($p < 0,001$), у самців – на 13,1 % ($p < 0,05$) (порівнюючи результати тварин обох статей виявилось, що у самців рівень його був нижчий в 1,4 раза; $p < 0,001$). У тварин, які не отримували додатково сіль, виявлено нижчий вміст ацетилхоліну на 4,5% у самок ($p < 0,05$), у самців зміни були не суттєві. У результаті використання L-карнітину в якості протектора при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії рівень ацетилхоліну в міокарді передсердь знизився на 28,8% ($p < 0,01$) у самок і підвищився на 34,9% ($p < 0,01$) у самців (при порівнянні між статями у самців показник був в 1,4 раза ($p < 0,001$) вищий). Порівняльний аналіз відносно контрольних тварин із високим вмістом солі в питній воді показав, що у самок аналізованої групи показник був достовірно вищий на 7,7% ($p < 0,05$), у самців – в 1,5 раза ($p < 0,001$). Слід відмітити, що по відношенню до тварин, які не отримували розчин солі при такому ж поєднанні препаратів рівні досліджуваних показників також були нижчі на 23,0 % ($p < 0,01$) у самок, та 12,3 % ($p < 0,02$) у самців, а в порівнянні з абсолютно інтактними тваринами в самок вміст ацетилхоліну в міокарді передсердь був нижчий на 8,7% ($p < 0,05$), а у самців вищий на 31,8% ($p < 0,01$).

4.1.2 Динаміка вмісту ацетилхоліну в міокарді шлуночків щурів різної статі при формуванні електролітно-стероїдної кардіоміопатії та застосуванні L-карнітину

При дослідженні вмісту ацетилхоліну в міокарді шлуночків щурів у тварин різних статей достовірних змін не виявлено, як і при застосуванні L-карнітину. Ні тривалий прийом дексаметазону, ні поєднана терапія кортикостероїдом і L-карнітином у тварин обох статей також не викликала достовірних змін вмісту досліджуваного показника.

Підвищений (4 %) вміст NaCl у питній воді також достовірно не вплинув на вміст ацетилхоліну в міокарді шлуночків контрольної групи щурів обох статей. На фоні сольової дієти L-карнітин лише у самців підвищив рівень даної

фракції ацетилхоліну (на 9,9 % ($p < 0,02$; табл. 4.2) порівняно із контролем, та на 10,2 % порівняно із самками ($p < 0,02$) і на 7,1 % ($p < 0,05$) відносно щурів, що отримували воду без підвищеного вмісту солі та L-карнітин.

Таблиця 4.2 – Вміст ацетилхоліну у міокарді шлуночків щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (мкмоль/кг, $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
5,35 ± 0,05	5,23 ± 0,06	5,42 ± 0,09	5,37 ± 0,08	5,42 ± 0,09	5,37 ± 0,08	5,50 ± 0,04	5,30 ± 0,04
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
5,15 ± 0,03	5,23 ± 0,03	5,22 ± 0,03	5,75 ± 0,05 *#§	5,12 ± 0,02 #	5,30 ± 0,04	5,17 ± 0,03 #	5,78 ± 0,05 *^#§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

Тривале застосування дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні призвело до достовірного зниження вмісту досліджуваного показника на 5,5% ($p = 0,04$) лише у самок порівняно з тваринами, які не отримували додатково розчин солі. L-карнітин у поєднанні з глюкокортикоїдом достовірно не вплинув на рівні ацетилхоліну в міокарді шлуночків самок відносно попередньої групи. При порівнянні групи досліджуваних тварин з тваринами, що не отримували сіль (при тому самому поєднанні лікарських засобів – дексаметазон + L-карнітин), виявилось, що в останніх вміст ацетилхоліну був достовірно вищим на 6,1 % ($p < 0,05$). У самців на фоні підвищеного вмісту солі (4 %) в питній воді вміст досліджуваного показника

під впливом дексаметазону та L-карнітину достовірно збільшився на 9,1 % ($p < 0,05$), що на 10,5 % ($p < 0,05$) перевищувало рівень його у контрольних тварин, та на 9,1 % ($p < 0,05$) відносно самців, що не отримували сіль і на 11,9 % ($p < 0,05$) порівняно із самками.

4.2 Загальна холінестеразна активність (ЗХЕА) в серці самців і самок щурів за умов розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та застосуванні L-карнітину

4.2.1 Зміни загальної холінестеразної активності (ЗХЕА) в міокарді передсердь щурів різної статі при формуванні електролітно-стероїдної кардіоміопатії та корекції L-карнітином

При дослідженні вмісту загальної холінестеразної активності в міокарді передсердь щурів та порівнянні обох статей між собою виявилось, що у самців активність даного ферменту була нижча на 8,8% ($p < 0,05$; табл. 4.3). Застосування L-карнітину призвело до зниження загальної холінестеразної активності у самок на 19,9 % ($p < 0,05$), у самців – на 36,8 % ($p < 0,02$) відносно групи інтактних тварин (у самців даний показник був нижчий на 28 % ($p < 0,02$) відносно самок). Тривале введення дексаметазону як самкам, так і самцям спричинило підвищення вмісту досліджуваного показника (відповідно на 4,9 % ($p = 0,05$) та на 18,2 %; $p < 0,05$). Ферментативна активність у тварин різної статі даної групи не відрізнялася.

Внаслідок застосування L-карнітину з протекторною метою у тварин, що отримували дексаметазон, активність досліджуваного ферменту знизилась у самок на 36,0 % ($p < 0,02$) і на 43,2 % ($p < 0,01$) у самців, що у порівнянні з інтактними тваринами було нижче в 1,5 раза ($p < 0,001$). Разом з тим стосовно тварин різних статей, то показник був у самців достовірно нижчий на 8,9 % ($p < 0,05$) ніж у самок.

Таблиця 4.3 – Загальна холінестеразна активність у міокарді передсердь щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (мкмоль/(кг·год), $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
151,5 ± 2,1	138,1 ± 2,4	121,3 ± 2,3	87,3 ± 2,1	158,9 ± 2,0	163,3 ± 2,1	101,7 ± 2,1	92,7 ± 2,4
	§	*	*§	*	*	*^	*^§
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl в якості питної води:							
153,5 ± 2,1	142,7 ± 1,9	111,7 ± 2,6	89,0 ± 2,2	155,4 ± 2,6	157,6 ± 2,2	147,8 ± 2,3	101,2 ± 1,8
	§	*#	*§		*	^#	*^#§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

При порівнянні загальної холінестеразної активності інтактних груп щурів обох статей з контрольними тваринами, які отримували питну воду з підвищеним (4 %) вмістом NaCl, даний показник достовірно не відрізнявся. У самців, що отримували додатково сіль при порівнянні із самками загальна холінестеразна активність була на 7,1 % ($p < 0,05$) нижчою. Слід відмітити, що L-карнітин знизив активність досліджуваного ферменту в міокарді передсердь серця у тварин з підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні як у самок, так і у самців (відповідно на 27,2 % ($p < 0,02$) та 37,6 %; $p < 0,02$). Тільки у самок показник був нижчим на 7,9 % ($p < 0,05$) при порівнянні даних груп щурів з тваринами, що отримували воду без підвищеного вмісту солі та L-карнітин, хоча у самців зміни не були достовірними (при цьому різниці між тваринами обох статей також не виявлено).

Тривале застосування дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні у самців викликало достовірне підвищення загальної

холінестеразної активності на 10,4 % ($p < 0,05$), на відміну від самок. У результаті використання L-карнітину як протектора в поєднанні з глюкокортикоїдом активність досліджуваного ферменту знизилась у самок на 4,9 % ($p = 0,03$) і на 35,8% ($p < 0,02$) у самців (у самців даний показник був на 31,5 % ($p < 0,02$) нижчий, ніж у самок). Відносно контрольних тварин із високим вмістом солі в питній воді, то у самок досліджуваної групи загальна холінестеразна активність достовірно не відрізнялась, а у самців була нижчою на 29,1 % ($p < 0,02$), відносно тварин, які не отримували солі, при такому ж поєднанні препаратів активність досліджуваного ферменту була достовірно вищою на 45,3 % ($p < 0,01$) у самок та на 9,2 % ($p < 0,05$) у самців. У порівнянні з інтактними тваринами в самок L-карнітин викликав негативний ефект дії підвищеного вмісту солі у питній воді і тривалого застосування дексаметазону, що проявилось повним нівелюванням змін, а в самців загальна холінестеразна активність була нижчою на 26,7 % ($p < 0,02$).

4.2.2 Зміни загальної холінестеразної активності в міокарді шлуночків щурів різної статі при формуванні електролітно-стероїдної кардіоміопатії та корекції L-карнітином

При дослідженні загальної холінестеразної активності в міокарді шлуночків щурів порівняно у тварин обох статей між собою виявилось, що у самців активність даного ферменту була достовірно вищою на 9,0 % ($p < 0,05$; табл. 4.4), а при застосуванні L-карнітину – у самок знизилась на 20,2% ($p < 0,02$), у самців – на 21,7% ($p < 0,02$), відносно інтактних тварин (у самців показник був вищий на 6,9 % ($p = 0,04$) відносно самок).

Тривале введення дексаметазону не викликало достовірних змін загальної холінестеразної активності як у самок, так і у самців. Порівнюючи тварин обох статей даної групи між собою, виявилось, що у самців даний показник був достовірно вищим на 8,6 % ($p < 0,05$) від самок. При застосуванні L-карнітину з протекторною метою у тварин, що отримували дексаметазон, активність досліджуваного ферменту знизилась у самок на 15,1 % ($p < 0,05$) і на 16,8 %

($p < 0,05$) у самців, що було нижче за аналогічний показник на 12,3 % ($p < 0,05$) і на 14,4 % ($p < 0,05$), порівняно із інтактними тваринами відповідної статі (у самців активність була вища на 6,4 % ($p = 0,03$), ніж у самок).

Таблиця 4.4 – Загальна холінестеразна активність у міокарді шлуночків щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (мкмоль/(кг·год), $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щури, що отримували звичайну питну воду:							
101,3 ± 2,0	110,4 ± 2,2	80,9 ± 2,0	86,4 ± 2,0	104,7 ± 2,2	113,7 ± 2,3	88,8 ± 1,9	94,5 ± 1,9
	§	*	*§		§	*^	*^§
Щури, що отримували 4 % розчин NaCl в якості питної води:							
119,2 ± 2,0	135,2 ± 2,2	101,4 ± 2,1	103,8 ± 2,5	124,6 ± 3,3	127,3 ± 2,1	111,0 ± 2,6	107,2 ± 2,0
	#§	*#	*#	#	*#	*^#	*^#
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

Вживання щурами питної води з підвищеним (4 %) вмістом NaCl викликало достовірне зростання загальної холінестеразної активності у самок на 17,7 % ($p < 0,05$), у самців – на 22,4 % ($p < 0,05$), порівняно з інтактними. У тварин різної статі, що отримували сіль, при порівнянні досліджених даних між собою виявилось, що у самців даний показник був на 13,4 % ($p < 0,05$) вищим від самок. Слід відмітити, що використання L-карнітину у тварин з підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні призвело до зниження загальної холінестеразної активності в міокарді шлуночків як у самок, так і у самців (на 14,9 % ($p < 0,05$) та 23,2 % ($p < 0,05$), відповідно), проте активність досліджуваного ферменту залишалась вищою на 25,4 % ($p < 0,05$) та 20,1 %

($p < 0,05$) стосовно статі та порівняно з тваринами, що отримували воду без підвищеного вмісту солі (при цьому достовірної різниці між тваринами обох статей не виявлено).

При тривалому застосуванні дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні самок зміни були статистично не достовірні, а в самців виявлено незначне, але достовірне зниження вмісту досліджуваного показника на 5,8 % ($p < 0,05$). У щурів обох статей, порівняно з тваринами, які не отримували додатково сіль, показник загальної холінестеразної активності був вищим у самок на 19 % ($p < 0,05$), у самців на 12 % ($p < 0,05$) (самки із самцями між собою достовірно не відрізнялись за результатом). У результаті використання L-карнітину як протектора в поєднанні з глюкокортикоїдом та високим вмістом солі в питній воді холінестеразна активність у самок знизилась на 10,9 % ($p < 0,05$) і на 15,8 % ($p < 0,05$) у самців (достовірної різниці між статями при цьому не виявлено). Порівнюючи дані тварин досліджуваної групи з результатами контрольної групи, тобто щурів із високим вмістом солі в питній воді, виявилось, що у самок загальна холінестеразна активність була достовірно нижчою на 6,9 % ($p < 0,05$), у самців – на 20,7% ($p < 0,05$). Слід відмітити, що по відношенню до тварин, які не отримували солі при такому ж поєднанні досліджуваних середників, рівень ферментативної активності також був достовірно вищими у самок на 25 % ($p < 0,05$) та на 13,3 % ($p < 0,05$) у самців.

Таким чином, з допомогою L-карнітину практично вдалося повністю нівелювати зміни загальної холінестеразної активності, які виникали внаслідок негативної дії і дексаметазону, і електролітного навантаження у самців, і частково у самок, порівняно із абсолютно інтактними тваринами, натомість, у самок активність досліджуваного ферменту все ще була вищою на 9,6 % ($p < 0,05$).

4.3 Вміст нітрит-аніону (NO_2^-) в сироватці крові та міокарді самців і самок щурів за умов розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та застосуванні L-карнітину

4.3.1 Динаміка вмісту нітрит-аніону (NO_2^-) в сироватці крові в міокарді передсердь щурів різної статі при формуванні електролітно-стероїдної кардіоміопатії та корекції L-карнітином

При дослідженні вмісту нітрит-аніону в сироватці крові в інтактній групі тварин різної статі достовірної різниці не виявлено. Введення L-карнітину самкам призвело до достовірного збільшення вмісту нітрит-аніону в сироватці крові на 10,7 % ($p < 0,05$; табл. 4.5), на відміну самців. Різниця між самками і самцями при дії L-карнітину складала лише 6,9 % ($p = 0,04$). Введення тваринам дексаметазону протягом 14 днів суттєво вплинуло на рівень метаболіту монооксиду азоту – нітрит-аніону. Так, у самок вміст нітрит-аніону в сироватці крові знизився на 34 % ($p < 0,01$), а у самців на 50,3 % ($p < 0,001$), відносно рівня інтактних тварин відповідної статі. При цьому статева різниця рівня нітрит-аніону складала 26,8 % ($p < 0,02$) (у самців він був нижчий, ніж у самок).

Застосування L-карнітину з метою корекції дії дексаметазону призвело до збільшення вмісту досліджуваного показника у самок на 64,5 % ($p < 0,01$) та був на 8,7 % ($p < 0,05$) вищим за такий показник у групі контрольних тварин (подібно до тварин, що отримували лише L-карнітин). У самців за даних умов відбувалося зростання вмісту нітрит-аніону у 2 рази ($p < 0,001$) і нівелювання різниці, порівняно із інтактними тваринами. У загальному, порівнюючи результати тварин різної статі при корекції L-карнітином виявилось, що рівень досліджуваного метаболіту був на 11,6 % ($p < 0,05$) нижчим у самців, порівняно із самками.

Таблиця 4.5 – Вміст нітрит-аніону (NO₂-) в сироватці крові щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (мкмоль/л, M ± m, n = 6)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
1,448 ± 0,033	1,410 ± 0,029	1,602 ± 0,034 *	1,492 ± 0,034 §	0,956 ± 0,033 *	0,700 ± 0,033 *§	1,573 ± 0,035 *^	1,391 ± 0,031 ^§
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl в якості питної води:							
1,008 ± 0,031 #	0,897 ± 0,028 #§	1,402 ± 0,036 *#	1,387 ± 0,033 *	0,499 ± 0,031 *#	0,445 ± 0,027 *#	1,445 ± 0,032 *^#	1,152 ± 0,031 *^#§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи (p < 0,05); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон (p < 0,05); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді (p < 0,05); § – достовірна різниця між тваринами різної статі (p < 0,05).							

На тлі дієти із підвищеним вмістом NaCl у питній воді виявилось, що рівень нітрит-аніону в сироватці крові змінювався у тварин обох статей. У групі контрольних тварин (порівняно із інтактними) вміст досліджуваного метаболіту знизився у самок на 30,4 % (p < 0,02), у самців – на 36,4 % (p < 0,02) (у самців він став на 11,1 % (p < 0,05) нижчим, ніж у самок).

Застосуванням L-карнітину вдалось збільшити вміст нітрит-аніону в самок щурів на 39,1 % (p < 0,02), проте він був все ж нижчий на 12,5 % (p < 0,05) від тварин, що не отримували кухонної солі. У самців застосуванням L-карнітину вдалось збільшити вміст нітрит-аніону в сироватці крові на 54,7 % (p < 0,01), що в кінцевому результаті не відрізнялося від рівня у тварин, що не отримували солі. Введення тваринам дексаметазону протягом 14 днів на тлі високого вмісту кухонної солі у питній воді викликало суттєві зміни у щурів обох статей, зокрема, вміст досліджуваного метаболіту достовірно знизився на

50,5 % ($p < 0,01$) і став нижчим у самок на 47,8 % ($p < 0,01$), а у самців – на 36,5 % ($p < 0,02$), ніж у тварин відповідних статей, що не отримували NaCl. Статева різниця між статями в даному випадку нівелювалась.

Застосування L-карнітину з лікувальною метою у тварин на тлі високого вмісту кухонної солі у питній воді та дії дексаметазону було досить ефективним у тварин обох статей. Так, у самок рівень нітрит-аніону в сироватці крові збільшився у 2,9 раза ($p < 0,001$) і став на 43,4 % ($p < 0,01$) вищим за рівень контрольних тварин і нижчим на 8,2 % ($p < 0,05$) за рівень тварин з корекцією L-карнітином негативного впливу дексаметазону, але не отримували сіль, водночас достовірно не відрізнявся від інтактних тварин. У самців спостерігалась аналогічне спрямування змін, проте реакція була менш виражена при корекції L-карнітином дії дексаметазону на тлі підвищеного вмісту кухонної солі у питній воді. Досліджувана амінокислота призвела до підвищення вмісту нітрит-аніону в 2,6 раза ($p < 0,001$), що було вище на 28,4 % ($p < 0,02$) рівня контрольних тварин з підвищеним вмістом NaCl у питній воді, та нижче на 17,2 % ($p < 0,02$), ніж у самців, що отримували L-карнітин і дексаметазон із звичайним вмістом солі та на 18,4 % ($p < 0,02$) від показника групи інтактних тварин. У загальному, вміст досліджуваного метаболіту монооксиду азоту (II) у самців, що мали підвищений вміст солі у питній воді та отримували L-карнітин і дексаметазон, виявився нижчим, ніж у самок на 20,3 % ($p < 0,02$).

4.3.2 Динаміка вмісту нітрит-аніону (NO^{2-}) у міокарді передсердь щурів різної статі при формуванні електролітно-стероїдної кардіоміопатії та корекції L-карнітином

При дослідженні вмісту нітрит-аніону в міокарді передсердь інтактних тварин було виявлено на 12,7 % ($p < 0,05$; табл. 4.6) достовірно нижчий рівень метаболіту у самців, порівняно із самками, а на тлі прийому L-карнітину – на 13,5 % ($p < 0,05$).

Таблиця 4.6 – Вміст нітрит-аніону (NO₂-) в міокарді передсердь щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (мкмоль/кг, M ± m, n = 6)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
1,899 ± 0,034	1,657 ± 0,037 §	1,934 ± 0,031	1,672 ± 0,029 §	1,847 ± 0,036	1,600 ± 0,039 §	1,923 ± 0,031	1,655 ± 0,037 §
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
1,896 ± 0,038	1,638 ± 0,032 §	1,941 ± 0,031	1,667 ± 0,028 §	1,820 ± 0,030	1,550 ± 0,032 §	1,939 ± 0,029	1,679 ± 0,030 ^§
Примітка. § – достовірна різниця між тваринами різної статі (p < 0,05); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон (p < 0,05); достовірної різниці груп відносно контрольної і відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді у цьому дослідженні не виявлено.							

За застосування дексаметазону у самців, порівняно із самками, також виявився нижчий рівень нітрит-аніону (на 13,4 % (p < 0,05)). При застосуванні L-карнітину на фоні тривалого прийому дексаметазону ця різниця склала 13,9 % (p < 0,05).

Достовірна різниця вмісту досліджуваного метаболіту між тваринами різної статі спостерігалась також і за умов підвищеного вмісту NaCl у питній воді. У контрольних самців цей показник був на 13,6 % (p < 0,05) нижчий, ніж у самок, а у тварин, які отримували лише L-карнітин, різниця становила 14,1 % (p < 0,05), за дії дексаметазону – 14,9 % (p < 0,05), за поєднання L-карнітину та дексаметазону – 13,4 % (p < 0,05).

L-карнітин, дексаметазон та підвищений вміст кухонної солі у питній воді не викликали достовірних змін рівня нітрит-аніону в міокарді передсердь.

4.3.3 Зміни вмісту нітрит-аніону (NO_2^-) в міокарді шлуночків щурів різної статі при формуванні електролітно-стероїдної кардіоміопатії та корекції L-карнітином

Визначення вмісту нітрит-аніону у міокарді шлуночків показало, що в інтактних самців даний показник був нижчим на 9,7 % ($p < 0,05$; табл. 4.7), порівняно із самками. Щоденне введення L-карнітину сприяло незначному, але достовірному зростанню вмісту досліджуваного метаболіту на 6,7 % ($p = 0,03$), у самців достовірних змін не було виявлено (різниця за таких умов між тваринами різної статі тепер вже становила 10,4 % ($p < 0,05$) (нижчий рівень був у самців).

Таблиця 4.7 – Вміст нітрит-аніону (NO_2^-) в міокарді шлуночків щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (мкмоль/кг, $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
1,677 ± 0,030	1,515 ± 0,034 §	1,790 ± 0,048 *	1,604 ± 0,030 §	1,249 ± 0,031 *	1,194 ± 0,039 *	1,765 ± 0,031 ^	1,530 ± 0,028 ^§
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl в якості питної води:							
1,590 ± 0,031	1,460 ± 0,036 §	1,821 ± 0,032 *	1,581 ± 0,033 *§	1,210 ± 0,030 *	1,105 ± 0,029 *#§	1,698 ± 0,026 *^	1,491 ± 0,030 ^§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

Тривале застосування дексаметазону викликало зниження рівня нітрит-аніону в міокарді шлуночків тварин обох статей, зокрема, у самок на 25,5 % ($p < 0,02$), у самців на 21,2 % ($p < 0,02$), що призвело до нівелювання різниці

між статями. Застосування L-карнітину на тлі тривалого введення дексаметазону призвело до збільшення рівня нітрит-аніону на 41,3 % ($p < 0,01$) у самок і на 28,2 % ($p < 0,02$) у самців, та відповідно відновлення його вмісту по відношенню до груп інтактних тварин відповідної статі. Різниця в рівнях досліджуваного показника у цьому випадку між статями також зберігалась достовірною (у самців цей показник був на 13,3 % ($p < 0,05$) нижчим, ніж у самок). У тварин, що вживали питну воду із збільшеним вмістом NaCl вміст нітрит-аніону не змінився порівняно із групою інтактних осіб. Вміст даного метаболіту у самців за даних умов був на 8,2 % ($p = 0,02$) нижчим, ніж у самок.

L-карнітин на тлі високого вмісту кухонної солі у питній воді сприяв достовірному збільшенню досліджуваного показника у самок на 14,5 % ($p < 0,05$), у самців на 8,2 % ($p = 0,02$) (у самок він виявився на 13,2 % ($p < 0,05$) вищим порівняно із самцями). Дані групи також не відрізнялись від груп тварин, що вживали звичайну питну воду та L-карнітин. Дексаметазон на тлі високого вмісту солі в питній воді, порівняно із контрольною групою, призвів до зниження вмісту нітрит-аніону на 23,9 % ($p < 0,02$) у самок і на 24,4 % ($p < 0,02$) у самців, що в самок відповідало рівню тварин, що не вживали підвищеної кількості NaCl, а в самців все ще залишався на 7,5 % ($p = 0,03$) нижчим відповідної групи на дієті з нормальним рівнем солі. За даних умов у самців рівень нітрит-аніону був достовірно на 8,7 % ($p = 0,02$) нижчим за самок. Застосування L-карнітину призвело до збільшення рівня досліджуваного метаболіту в міокарді шлуночків самок щурів на 40,3 % ($p < 0,01$). Цей рівень був достовірно вищим (на 6,8 % ($p = 0,04$)) від рівня контрольних тварин, що пили воду з підвищеним вмістом кухонної солі, але не відрізнявся від рівня тварин з корекцією L-карнітином негативних ефектів дексаметазону, що не приймали підвищеної кількості солі і групи інтактних. У самців, що вживали сіль та дексаметазон введення L-карнітину призвело до збільшення рівня нітрит-аніону в міокарді шлуночків на 35 % ($p < 0,02$), що, у свою чергу, нівелювало негативні ефекти як NaCl, так і дексаметазону щодо даного метаболіту, про що свідчить відсутність достовірної різниці відносно

контрольної групи тварин, які були на сольовій дієті та інтактної груп. Вміст нітрит-аніону у самок при порівнянні із самцями при цьому достовірно був на 12,2 % ($p < 0,05$) вищим.

На основі проведених досліджень у розділі 4 можна зробити наступні проміжні висновки:

1. Вміст ацетилхоліну у передсердях міокарда тварин різної статі змінюється по-різному при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії і дії L-карнітину. У самок дексаметазон сприяє суттєвому збільшенню вмісту ацетилхоліну (в 1,3 раза ($p < 0,01$) та в 1,5 раза ($p < 0,001$), відповідно у щурів без, та з підвищеним рівнем NaCl у питній воді) при невеликих змінах за застосування L-карнітину. У самців, навпаки, глюкокортикостероїд незначно впливає на вміст ацетилхоліну в передсердях, натомість, L-карнітин різко збільшує його вміст у тварин без, та з підвищеним вмістом солі у питній воді (відповідно в 1,5 раза ($p < 0,001$) та у 2,2 раза ($p < 0,001$)) і в 1,5 раза ($p < 0,001$) у поєднанні з дексаметазоном.

2. Рівень ацетилхоліну в міокарді шлуночків практично не змінюється при тривалій дії дексаметазону або L-карнітину на організм щура, за винятком самців, які мали підвищений рівень солі (4 %) у питній воді (у них L-карнітин сприяв незначному (10 % ($p < 0,05$)) накопиченню ацетилхоліну.

3. L-карнітин пригнічує загальну холінестеразну активність у міокарді передсердь, зокрема у самців і самок відповідно на 37,6 % ($p < 0,02$) і на 27,2 % ($p < 0,02$) у тварин з нормальним рівнем NaCl у питній воді та на 35,8 % і 4,9 % у тварин з 4 % NaCl у питній воді. Дексаметазон незначно (на рівні 10 % ($p < 0,05$)) сприяє активації ферменту холінестерази у тварин обох статей без, та з підвищеним вмістом солі у питній воді.

4. Загальна холінестеразна активність у міокарді шлуночків самок нижча, ніж у самців (у межах 10 % на всіх етапах спостереження). У міокарді шлуночків, як і в передсердях, L-карнітин проявляє здатність пригнічувати активність досліджуваного ферменту, а вживання солі стимулювати.

5. Тривале застосування дексаметазону, як і підвищений вміст кухонної солі у питній воді, призводить до різкого зниження вмісту нітрит-аніону в сироватці крові щурів, а поєднання даних факторів потенціює дію кожного із них щодо вмісту досліджуваного метаболіту. Зміни більш виражені у самців. L-карнітин сприяє збільшенню вмісту нітрит-аніону в сироватці крові тварин обох статей усіх досліджуваних груп. Підвищення вмісту нітрит-аніону в сироватці крові до рівнів інтактних тварин не проявляється лише у групі самців з підвищеним рівнем NaCl у питній воді та тривалій дії дексаметазону. Різниця в рівнях досліджуваного показника між тваринами різної статі чітко проявляється за умови дії L-карнітину, дексаметазону чи їх поєднанні при звичайному вмісту NaCl у питній воді.

6. Рівень нітрит-аніону в міокарді передсердь нижчий у самців, порівняно із самками, але не залежить від дії L-карнітину, дексаметазону чи підвищеного вмісту кухонної солі у питній воді.

7. Як тривале застосування дексаметазону, так і підвищений вміст кухонної солі у питній воді сприяють зниженню рівня нітрит-аніону в міокарді шлуночків. Застосування L-карнітину ефективно коригує виявлені порушення відносно інтактних тварин. Різниця в рівнях досліджуваного метаболіту між тваринами різної статі відсутня лише при тривалому прийомі дексаметазону, а в інших випадках він завжди нижчий у самців, порівняно із самками.

Результати досліджень, наведені в даному розділі, опубліковано в наукових виданнях [18, 198]

РОЗДІЛ 5

АКТИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ МІОКАРДА В УМОВАХ РОЗВИТКУ ЕЛЕКТРОЛІТНО-СТЕРОЇДНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ L-КАРНІТИНУ В КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ

У попередніх дослідженнях було встановлено, що розвиток електролітно-стероїдної кардіоміопатії, а також застосування з протекторною метою L-карнітину суттєво впливає на показники, що відображають зміни автономної нервової регуляції серцевого ритму, важливих протекторних систем, наприклад, показників метаболізму ацетилхоліну, монооксиду нітрогену. Встановлені результати у тварин різної статі показали різні механізми адаптації до впливу тривалого застосування глюкокортикоїда без, та за умов підвищеного вмісту NaCl у питній воді, у тому числі, і при корекції даних станів. Звісно, що різні умови функціонування міокарда забезпечують і різну здатність протистояти пошкодженню кардіоміоцитів, що є основою розвитку кардіоміопатії як патології. Глюкокортикоїди, особливо при тривалій дії можуть призводити до мітохондріальної дисфункції, що може, у свою чергу, викликати окиснювальний стрес з надмірною продукцією активних форм кисню і відповідно запускати процеси пошкодження мембран (як самих мітохондрій, так і клітин) [64, 151]. З іншого боку, дефіцит факторів антиоксидантної системи при дії стероїдів також може спровокувати окисне пошкодження клітинних макромолекул. Одними з маркерів запуску процесів первинного пошкодження мембран (ліпопероксидації) є дієнові та трієнові кон'югати, а вторинного – так звані ТБК-активні продукти. До найактивніших форм кисню належать супероксидний аніон-радикал, його похідний продукт – пероксид гідрогену, які знешкоджуються такими ферментами, як супероксиддисмутаза та каталаза. Аналізуючи їх активність можна виявити, в загальному, недостатність антиоксидантної системи. Монооксид нітрогену, про

метаболізм якого можна було судити з попереднього розділу, окрім протекторних ефектів у вигляді вазодилатації (запобігання порушення метаболізму, які виникають на ґрунті гіпоксії), також можна віднести до вільних форм кисню (він може реагувати з супероксидним аніон-радикалом і утворювати пероксинітрит, який, як відомо, може пошкоджувати ліпіди, білки та нуклеїнові кислоти), але він має одночасно здатність до активації супероксиддисмутази, або й навіть до прямого знешкодження супероксидного аніон-радикалу. Тому, цілком закономірним було, задля об'єктивізації оцінки ефективності кардіопротекції L-карнітину при дії стероїду, а також високого вмісту NaCl у питній воді, дослідити активність перекисного окиснення ліпідів (вміст дієнових, трієнових кон'югатів (ДК, ТК) та ТБК-активних продуктів (ТБК-ап)) та антиоксидантної системи (визначення активності ферментів супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КАТ)) у міокарді шлуночків.

5.1 Активність перекисного окиснення ліпідів в механізмах розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та корекція порушень з використанням L-карнітину

5.1.1 Зміни вмісту дієнових кон'югатів при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

При дослідженні вмісту ДК у міокарді шлуночків інтактних щурів, а також при застосуванні L-карнітину у тварин обох статей достовірної різниці не виявлено. Тривале введення дексаметазону як самкам, так і самцям спричинило достовірне підвищення вмісту досліджуваного метаболіту (у 2,1 та 2,4 раза, відповідно ($p < 0,001$; табл. 5.1). Порівнюючи дані тварин обох статей між собою, виявилось, що рівень ДК на 9,9 % ($p = 0,02$) був вищий у самців. При застосуванні L-карнітину з протекторною метою у тварин, що отримували дексаметазон, вміст ДК знизився у 2,1 раза в самок і у 2 рази у самців ($p < 0,001$). Якщо порівнювати дані групи з інтактними тваринами, то застосування L-карнітину з протекторною метою виявилось цілком

ефективним, адже концентрації ДК у даних групах достовірно не відрізнялись (у тому числі і між тваринами різних статей).

Таблиця 5.1 – Вміст дієнових кон'югатів у міокарді шлуночків щурів при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та їх корекції L-карнітином (yo/кг·10⁻³, M ± m, n = 6)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
0,263 ± 0,010	0,255 ± 0,008	0,252 ± 0,009	0,248 ± 0,008	0,551 ± 0,033 *	0,606 ± 0,020 *§	0,269 ± 0,009 ^	0,299 ± 0,011 ^
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
0,298 ± 0,011	0,289 ± 0,014	0,281 ± 0,012	0,284 ± 0,012	0,750 ± 0,041 *#	0,854 ± 0,028 *#§	0,318 ± 0,013 ^	0,420 ± 0,016 *^#§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи (p < 0,05); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон (p < 0,05); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді (p < 0,05); § – достовірна різниця між тваринами різної статі (p < 0,05).							

При порівнянні інтактних груп щурів з контрольними тваринами, які отримували питну воду з підвищеним (4 %) вмістом NaCl достовірної різниці між вмістом досліджуваного показника не виявлено як у самок, так і у самців. Разом з тим, при порівнянні між собою, вміст даного метаболіту ліпопероксидації у тварин різної статі, які отримували сіль, різниці не виявили. Слід відмітити, що L-карнітин не змінював концентрацію дієнових кон'югатів у міокарді шлуночків серця як у самок, так і в самців з підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні, а також порівняно з тваринами, що отримували воду без підвищеного вмісту солі та L-карнітин (при цьому закономірно достовірної різниці між тваринами обох статей також не виявлено).

При тривалому застосуванні дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі у раціоні, виявлено достовірне підвищення вмісту досліджуваного показника (у 2,5 та в 3 рази, відповідно; $p < 0,001$) як у самок, так і у самців, що було вище (в 1,4 раза; $p < 0,001$) для щурів обох статей, порівняно з тваринами, які не отримували додатково сіль (у самців на 13,8 % вище, ніж у самок; $p < 0,05$). При поєднаному застосуванні глюкокортикоїда з L-карнітином рівень дієнових кон'югатів знизився у 2,4 раза в самок і у 2 рази у самців (у самців він виявився на 32,2 % вище, порівняно із самками). При цьому слід відмітити, що порівняно з контрольними тваринами, цей показник не відрізнявся у самок і був на 45,5 % ($p < 0,05$) вищим у самців, а порівнюючи з тваринами, що отримували дексаметазон та L-карнітин з нормальним вмістом солі у питній воді, був не достовірним у самок і на 40,4 % вище у самців ($p < 0,05$). Отже, L-карнітин на фоні підвищеного рівня (4 %) NaCl у питній воді попереджав нагромадження даного токсичного метаболіту пероксидації ліпідів у міокарді шлуночків самок, що підтверджує також і відсутність достовірної різниці в концентраціях ДК у серці щурів даної статі, порівняно з інтактними тваринами. Що стосується ефективності L-карнітину у самців, які тривалий час піддавались впливам дексаметазону та високого вмісту солі у питній воді, то протекторного ефекту не вдалось досягнути – вміст дієнових кон'югатів у міокарді шлуночків останніх був вищим від рівня інтактних тварин на 64,7 % ($p < 0,05$).

5.1.2 Зміни вмісту трієнових кон'югатів при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

При дослідженні вмісту ТК у міокарді шлуночків щурів достовірної різниці між статями, а також при застосуванні L-карнітину у тварин обох статей не виявлено. Тривале застосування дексаметазону спричинило підвищення вмісту ТК (у 2,1раза та у 2,4 раза, відповідно; $p < 0,001$, табл. 5.2) у міокарді шлуночків як самок, так і самців. Порівнюючи дані тварин обох статей досліджуваної групи між собою, виявилось, що рівень ТК був на 10,7 % вищим у самців ($p < 0,05$). При застосуванні L-карнітину з протекторною метою у

тварин, що отримували дексаметазон, вміст ТК знизився в 1,9 раза у самок і у 2 рази у самців ($p < 0,001$). При порівнянні результатів даної групи з інтактними тваринами, які отримували L-карнітин з протекторною метою, виявилось, що концентрація ТК у даних групах достовірно не відрізнялись, у тому числі, і між тваринами різних статей, як свідчення позитивного ефекту досліджуваного засобу відносно даного метаболіту.

Таблиця 5.2 – Вміст трієнових кон'югатів у міокарді шлуночків щурів при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та їх корекції L-карнітином (yo/кг·10-3, $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щури, що отримували звичайну питну воду:							
0,269 ± 0,008	0,262 ± 0,008	0,259 ± 0,008	0,256 ± 0,008	0,562 ± 0,023 *	0,622 ± 0,025 *§	0,291 ± 0,014 ^	0,309 ± 0,013 ^
Щури, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
0,305 ± 0,012	0,299 ± 0,013	0,288 ± 0,015	0,285 ± 0,013	0,760 ± 0,027 *#	0,882 ± 0,028 *#§	0,333 ± 0,010 ^#	0,429 ± 0,015 *^#§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

При порівнянні даних інтактних груп щурів з контрольними тваринами, які отримували питну воду з підвищеним (4 %) вмістом NaCl, як у самок, так і в самців, достовірної різниці між вмістом досліджуваного показника не виявлено. Відмінності щодо вмісту даного метаболіту ліпопероксидації у тварин різної статі, що отримували сіль, при порівнянні між собою, також не були достовірними. Слід відмітити, що введення щурам лише L-карнітину не змінювало концентрацію ТК у міокарді шлуночків як у самок, так і в самців з

підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні, а також при порівнянні з тваринами що отримували воду без підвищеного вмісту солі та L-карнітин (при цьому достовірної різниці між тваринами обох статей також не виявлено).

При тривалому застосуванні дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні виявлено достовірне підвищення вмісту досліджуваного показника як у самок, так і в самців (у 2,5 та в 3 рази відповідно; $p < 0,001$), що було вище для обох статей (в 1,4 раза; $p < 0,01$), порівняно із щурами, які не отримували додатково сіль (у самців було вище на 16 %, ніж у самок; $p < 0,05$). При поєднаному застосуванні глюкокортикоїда з L-карнітином рівень трієнових кон'югатів знизився у 2,3 раза в самок і у 2,1 раза у самців ($p < 0,001$). У самців він виявився вище на 29,0 %, порівняно із самками ($p < 0,05$). При цьому слід відмітити, що в порівнянні з контрольними тваринами, які отримували лише NaCl, цей показник не відрізнявся у самок і був на 43,7 % вищим у самців ($p < 0,01$), а порівнюючи з інтактними – на 23,8 % ($p < 0,05$) та на 64,0 % вище, відповідно, у самок та самців ($p < 0,01$). Разом з тим застосування L-карнітину на фоні підвищеного рівня NaCl у питній воді призвело до підвищення вмісту трієнових кон'югатів у міокарді шуночків у самок даної групи на 23,8 % ($p < 0,05$), а у самців – на 64,0 % ($p < 0,01$), порівняно з інтактними тваринами.

5.1.3 Зміни вмісту ТБК-активних продуктів при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

При дослідженні вмісту ТБК-ап у міокарді шуночків щурів достовірної різниці між статями, а також при застосуванні L-карнітину в інтактних тварин обох статей не виявлено. Тривале введення дексаметазону спричинило достовірне підвищення вмісту досліджуваного показника (у 2,5 раза та у 2,8 раза, відповідно; $p < 0,001$, табл. 5.3) як у самок, так і в самців. Порівнюючи дані тварин обох статей досліджуваної групи між собою, виявилось, що рівень ТБК-ап був на 12,6% вищий у самців ($p < 0,05$). При застосуванні L-карнітину з протекторною метою у тварин, що отримували дексаметазон, вміст ТБК-ап

знизився у 2,3 раза у самок і у 2,6 раза у самців ($p < 0,001$). При порівнянні отриманих даних досліджуваної групи з інтактними тваринами виявилось, що застосування L-карнітину з протекторною метою було ефективним, тобто концентрація ТК-ап у даних групах достовірно не відрізнялась, у тому числі, і між тваринами різних статей.

Таблиця 5.3 – Вміст ТБК-активних продуктів у міокарді шлуночків щурів при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та при їх корекції L-карнітином (мкмоль/кг·10⁻³, $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
0,499 ± 0,023	0,505 ± 0,021	0,445 ± 0,051	0,397 ± 0,037	1,255 ± 0,069 *	1,413 ± 0,048 *§	0,547 ± 0,033 ^	0,551 ± 0,020 ^
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
0,747 ± 0,033 #	0,797 ± 0,027 #	0,502 ± 0,024 *	0,414 ± 0,028 *	2,396 ± 0,110 *#	2,643 ± 0,121 *#§	0,900 ± 0,034 *^#	1,012 ± 0,030 *^#
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

При порівнянні вмісту ТБК-ап в інтактних груп щурів з контрольними тваринами, які отримували питну воду з підвищеним (4%) вмістом NaCl, цей показник у самок був підвищений в 1,5 раза, а в самців – в 1,6 раза ($p < 0,01$). У тварин різної статі, що отримували сольовий розчин, при порівнянні між собою результати виявилися не достовірними. Слід відмітити, що L-карнітин знизив концентрацію ТБК-ап у міокарді шлуночків тварин з підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні як у самок (на 32,8% ; $p < 0,05$), так і в самців (на 48,1%; $p < 0,02$). При порівнянні отриманих даних досліджуваної групи щурів з

тваринами, що вживали воду без підвищеного вмісту солі та L-карнітин, зміни не були достовірними. При цьому достовірної різниці між тваринами обох статей також не виявлено (див. табл. 5.3).

При тривалому застосуванні дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні як у самок, так і у самців, виявлено достовірне підвищення вмісту ТБК-ап (у 3,2 раза та в 3,3 раза, відповідно; $p < 0,001$), що було в 1,9 раза вище ($p < 0,01$) для щурів обох статей, порівняно з тваринами, які не отримували додатково сольовий розчин (у самців на 10,3 % вище, ніж у самок; $p < 0,05$).

У результаті застосування L-карнітину як протектора у поєднанні із глюкокортикоїдом рівні вмісту ТБК-ап знизились у 2,7 раза у самок і у 2,6 раза у самців ($p < 0,001$), але дані були вищі на 20,5 % та 27,0 % у самок і самців, відповідно, порівняно із контролем ($p < 0,05$). Слід відмітити, що по відношенню до тварин, які не отримували сольового розчину, при такому поєднанні препаратів рівні ТБК-ап також були достовірно вищими (на 64,4 % у самок та 83,6 % у самців; $p < 0,02$), а порівняно з інтактними тваринами – в 1,8 раза та у 2 рази ($p < 0,001$), відповідно у самок та самців (див. табл. 5.3).

5.2 Активність системи антиоксидантів при моделюванні електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі, та при її корекції з допомогою L-карнітину

5.2.1 Зміни активності супероксиддисмутази при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

При дослідженні активності супероксиддисмутази у міокарді шлуночків інтактних щурів не виявлено достовірної статевої різниці. L-карнітин також достовірно не змінював активність даного ферменту у тварин обох статей. Тривале введення щурам дексаметазону викликало достовірне практично однакове зниження активності досліджуваного ферменту (у 2,2 раза у самок та у 2,3 раза у самців; $p < 0,001$) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Активність супероксиддисмутази у міокарді шлуночків щурів при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та при її корекції L-карнітином (ум. од., $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
8,511 ± 0,143	8,392 ± 0,141	8,700 ± 0,175	8,650 ± 0,180	3,901 ± 0,069 *	3,676 ± 0,062 *	8,334 ± 0,163 ^	8,196 ± 0,141 ^
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
8,198 ± 0,142	7,802 ± 0,125 #	8,713 ± 0,147 *	8,675 ± 0,159 *	3,499 ± 0,063 *#§	2,007 ± 0,034 *#§	8,149 ± 0,144 ^	8,007 ± 0,160 ^
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

Застосування L-карнітину за даних умов призводило до відновлення активності супероксиддисмутази до рівня інтактних тварин, зокрема, підвищення в самок у 2,1 раза та в самців у 2,2 раза ($p < 0,001$). Статеві різниця проявилась за умов підвищеного (4 %) рівня NaCl у питній воді, зокрема, у самців, на відміну від самок, активність супероксиддисмутази була на 7 % ($p < 0,05$) нижчою, ніж у тварин з нормальним рівнем солі у воді для пиття. Поєднання підвищеного вмісту NaCl у воді та контрольне застосування L-карнітину супроводжувалось підвищенням активності досліджуваного ферменту на 6,3 % у самок ($p = 0,04$) та на 11,2 % у самців ($p < 0,05$). Тривале введення дексаметазону на фоні високого вмісту солі у питній воді супроводжувалося значним (у 2,3 раза в самок та в 3,9 раза в самців; $p < 0,001$) зниженням активності супероксиддисмутази, що було нижче від рівнів тварин,

які отримували воду із нормальним вмістом NaCl (на 10,3 % ($p = 0,04$) та у 1,8 рази ($p < 0,01$), відповідної статі). При порівнянні даних певної статі між собою, то у самців відносно самок активність даного ферменту була нижчою в 1,7 рази ($p < 0,01$). Застосування L-карнітину з метою відновлення активності досліджуваного ферменту за поєднаної дії як дексаметазону, так і високого вмісту солі у питній воді було ефективним. При цьому активність супероксиддисмутази у самок зросла у 2,3 рази, а в самців – у 4 рази ($p < 0,001$), що нівелювало різницю між статями, відновило активність даного ферменту до рівнів як контрольних, так і інтактних тварин.

5.2.2 Зміни активності каталази при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

Активність каталази у міокарді шлуночків інтактних самців та самок достовірно не відрізнялась. L-карнітин також достовірно не змінював активність даного ферменту тварин різної статі. Тривале застосування дексаметазону призвело до зниження активності каталази (у самок на 50,2 % та у самців на 53,7 %; $p < 0,01$), при цьому достовірної статевої різниці не виявлено (табл. 5.5). Введення L-карнітину з метою протекції пошкоджуючої дії дексаметазону виявило високу ефективність його, зокрема, у самок активність досліджуваного ферменту при цьому зросла в 1,9 рази, у самців – в 2,1 рази ($p < 0,001$), що, у свою чергу, забезпечило рівну активність каталази відносно інтактних тварин відповідної статі (відсутня достовірна різниця).

Підвищений вміст NaCl у питній воді (4 %) не впливав на активність та закономірності змін активності досліджуваного ферменту у міокарді щурів. Дексаметазон також (подібно до тварин з нормальним рівнем NaCl у питній воді) зменшував активність каталази у самок на 51,0 %, у самців – на 53,7 % ($p < 0,01$).

Таблиця 5.5 – Активність каталази у міокарді шлуночків щурів при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та при її корекції L-карнітином (мкат/кг, $M \pm \sigma$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
3,006 ± 0,056	2,928 ± 0,057	2,903 ± 0,066	2,798 ± 0,056	1,496 ± 0,032 *	1,355 ± 0,023 *	2,898 ± 0,054 ^	2,804 ± 0,051 ^
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
2,850 ± 0,058	2,795 ± 0,055	2,899 ± 0,050	2,850 ± 0,060	1,395 ± 0,029 *	1,295 ± 0,030 *	2,801 ± 0,061 ^§	2,453 ± 0,054 *^#§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

L-карнітин, застосований з протекторною метою при тривалому введенні глюкокортикоїда, у самок призвів до зростання активності каталази у 2 рази ($p < 0,001$), що відповідало рівню контрольних тварин, які отримували воду із підвищеним вмістом солі, проте залишалася на 6,8 % ($p = 0,03$) нижчою від інтактних тварин. У самців, що отримували 4 % розчин NaCl в якості питної води, L-карнітин також проявив протекторні ефекти, які були менш виражені, ніж у самок. Застосування даного препарату на фоні тривалого прийому дексаметазону забезпечило підвищення активності каталази в 1,9 рази ($p < 0,001$), що було на 12,3 % нижче ($p < 0,05$), ніж у контрольних самців (з підвищеним вмістом NaCl у питній воді), на 12,5 % ($p < 0,05$), ніж у тварин, що отримували і L-карнітин, і дексаметазон при нормальному вмісті солі у питній воді, а також на 16,2 % ($p < 0,05$) нижче за рівень активності досліджуваного ферменту в інтактних самців. У результаті таких реакцій організму самці

опинились порівняно із самками в не вигідному положенні. Активність каталази (табл.5.5) у них була нижчою на 12,4 % ($p < 0,05$).

На основі проведених досліджень у розділі 5 можна зробити наступні проміжні висновки:

1. Дексаметазон при тривалому застосуванні сприяє накопиченню дієнових, трієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів у міокарді шлуночків щурів обох статей, більше у тварин з підвищеним вмістом (4 %) NaCl у питній воді, та у самців, у порівнянні із самками. L-карнітин проявляє виражений протекторний ефект на серце тварин обох статей за рівнем дієнових, трієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів у міокарді шлуночків щурів, що тривалий час отримували дексаметазон, завдяки чому рівень їх залишається на такому ж рівні, як і в інтактних тварин. На фоні підвищеного вмісту кухонної солі у питній воді спостерігається подібна картина, зокрема, L-карнітин суттєво знижує вміст продуктів ліпопероксидації у міокарді шлуночків у самок та самців (відповідно у 2,7 раза та у 2,6 раза ($p < 0,001$)). Щодо вмісту ТБК-активних продуктів, то він знижував їх вміст у 2,4 раза, дієнових кон'югатів – у 2,0 раза ($p < 0,001$) та 2,3 та трієнових кон'югатів – у 2,1 раза ($p < 0,001$), що свідчить про нівелювання негативних ефектів дексаметазону. Такий же показник, як в інтактних тварин, спостерігається у самок відносно вмісту дієнових кон'югатів.

2. Тривале застосування дексаметазону супроводжується пригніченням активності ферментів антиоксидантного захисту у серці, зокрема каталази і супероксиддисмутази, що потенційно може призвести до інтенсифікації ліпідних механізмів пошкодження клітин міокарда. Підвищений вміст NaCl у питній воді може потенціювати негативну дію глюкокортикоїда, що більше виражено у самців.

3. L-карнітин у контрольних тварин не впливає на стан антиоксидантного захисту клітин, проте він здатний протистояти пригніченню антиоксидантної системи в умовах патології, зокрема при тривалій дії

дексаметазону. Активність супероксиддисмутази у тварин обох статей під дією L-карнітину повністю відновлюється. У самок активність каталази за даних умов відновлюється до рівня інтактних тварин (навіть за умов підвищеного рівня NaCl у питній воді). У самців картина подібна, проте, на відміну від самок, високий рівень солі (4 %) у питній воді перешкоджає повному відновленню активності каталази.

Результати досліджень, наведені в даному розділі, опубліковано в наукових виданнях [197, 199]

РОЗДІЛ 6

**МАСО-МОРФОМЕТРИЧНА ТА МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
СЕРЦЯ В УМОВАХ РОЗВИТКУ ЕЛЕКТРОЛІТНО-СТЕРОЇДНОЇ
КАРДІОМІОПАТІЇ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ L-КАРНІТИНУ В КОРЕКЦІЇ
ПОРУШЕНЬ**

Результати досліджень, висвітлені в попередніх розділах, підтверджують тезу про різні механізми регуляції, метаболізму серця щурів за розвитку модельованої патології, а статистичні дані свідчать про те, що співвідношення хворих чоловічої і жіночої статі на дилатаційну кардіоміопатію становить 5:1, у той час лікування, на жаль, досі залишається не диференційованим залежно від статі [122]. Морфологічні наслідки (гістологічні характеристики) дилатаційної кардіоміопатії на сьогоднішній день досить вивчені [4], насамперед, це склероз і гідропічна дистрофія міокарда, виявляються також атрофічні (у половини випадків) кардіоміоцити, поліморфні ядра, кальцифікований мітохондріальний матрикс [57, 107, 115, 134]. Склероз переважно дифузний, хоча може бути вогнищевим, як і за інших причин кардіоміопатії. Тому ці критерії більш підходять для ідентифікації саме ідіопатичної кардіоміопатії. Вивчення масо-морфометричних параметрів допомагає оцінити функціональний стан серця (фази адаптації органа до змінених умов метаболізму), адже, на різних етапах розвитку дилатаційної кардіоміопатії по-різному змінюються розміри стінок і камер серця [4, 63, 93, 114, 144, 179]. На початкових, етапах завдяки механізму Франка-Старлінга, незначно розширюються камери серця за рахунок діастолічного розтягнення, пропорційно силі скорочень. При цьому адаптація (збереження серцевого викиду) відбувається шляхом збільшення ЧСС та зменшення периферичного опору у відповідь на ріст навантаження. Звичайно масові характеристики серця при цьому не будуть змінюватись і буде незначно зростати площа поверхні стінок, особливо лівого шлуночка [66, 82, 144, 214]. Поступово механізми компенсації (Франка-Старлінга) виснажуються, що

призводить до погіршення систолічної функції, збільшується кінцево-діастолічний тиск, у першу чергу, у лівому шлуночку. Виникає відносна клапанна недостатність (розширення мітрального та тристулкового клапанних кілець) [111, 147, 189, 214]. У відповідь на це, а також як механізм запобігання дилатації камер серця запускається наступний етап компенсації – гіпертрофія міокарда. Проте в даному випадку зростання об'єму і маси міокарда відбувається за рахунок не тільки гіпертрофії кардіоміоцитів, а й шляхом збільшення кількості сполучної тканини. У цьому періоді розвитку кардіоміопатії, завдяки таким змінам, морфометричні показники площі поверхні стінок серця практично, майже, не відрізняються від норми (дилатація відносна), а от масові характеристики органа досягають рекордних критичних величин [169, 196, 210]. Слід вважати, що механізм гіпертрофії в таких умовах (особливо, коли кардіоміопатія дисметаболічного генезу) довгий час не може забезпечувати адаптацію, а гіпертрофовані кардіоміоцити продовжують заміщуватись сполучною тканиною. У такому випадку це веде до зниження серцевого викиду і подальшого зростання діастолічного внутрішньошлуночкового тиску, що призводить, відповідно, до порушення коронарного кровотоку і застою у малому колі кровообігу (і, як наслідок, до субендокардіальної ішемії та загальної гіпоксії). Активація симпато-адреналової системи, як наслідок, зниження серцевого викиду і, відповідно, ниркової перфузії, призводить до додаткового катехоламінового пошкодження міокарда, а ренін-ангіотензинової системи – до вторинного гіперальдостеронізму, затримки натрію, збільшення ОЦК та переднавантаження [149, 172, 211]. Фактично субендокардіальна ішемія, катехоламіни, затримка натрію, збільшене переднавантаження і просторова дилатація є тригерними елементами аритмій (тахікардії, фібриляції передсердь, шлуночкової екстрасистолії, блокад ніжок пучка Гісса, а також часто до фатальних аритмій). Масові характеристики серця уже не такі значні, як на попередньому етапі (через поступове заміщення кардіоміоцитів сполучною тканиною), а дилатація уже супроводжується значним збільшенням площі

поверхні стінок. У клініці розвиток цього етапу фактично проявляється декомпенсацію серцевої недостатності [119, 157]. При цьому недостатність уже стає застійною, тотальною (одночасно лівошлуночкова і правошлуночкова). Наслідком такого стану часто є тромбоемболічний синдром (утворенню тромбів сприяє сповільнення пристінкового току крові у камерах серця через зменшення скоротливості міокарда та такі аритмії, як фібриляція передсердь), фатальна аритмія, смерть внаслідок сильного прогресування серцевої недостатності (зокрема набрякового синдрому, у першу чергу, асцит, гідроторакс, гідроперикард) [45, 70, 147]. Натомість, клінічні прояви патології є неспецифічними, багато пацієнтів (до 45 %) гинуть раптово, переважно на цьому етапі розвитку дилатаційної кардіоміопатії від вище зазначених причин, а для решти прогноз залишається умовно-несприятливим навіть при активному лікуванні [56]. Оскільки розуміння механізмів розвитку дилатаційної кардіоміопатії залежно від етапу її розвитку є ключовим у пошуку нових шляхів профілактики та лікування, головною ціллю дослідження у цьому розділі було вивчення саме масо-морфометричної перебудови серця та можливості її корекції при розвитку даної патології.

6.1 Масометричні характеристики серця при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та корекція порушень з використанням L-карнітину.

6.1.1 Зміни показника чистої маси серця при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

Співставляючи масу серця тварин обох статей між собою, у самців вона виявилась вищою, ніж у самок на 37,3 % ($p < 0,01$, табл. 6.1), що корелює із довідковими даними для щурів. Чиста маса серця при застосуванні L-карнітину у самок знизилась на 23,5% ($p < 0,01$), а в самців – на 11,9% ($p < 0,05$) відносно інтактних тварин (порівнюючи тварин обох статей між собою, у самців вона була вищою в 1,6 рази; $p < 0,001$). Тривалий прийом дексаметазону як самками,

так і самцями спричинив достовірне підвищення даного показника (на 22,1 % ($p < 0,05$) і 54,3 % ($p < 0,001$), відповідно до статі). Порівнюючи тварин обох статей даної групи між собою закономірність збереглась, зокрема, чиста маса серця була у самців вищою в 1,7 раза ($p < 0,001$).

Таблиця 6.1 – Чиста маса серця щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (г, $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
0,603 ± 0,027	0,828 ± 0,021 §	0,462 ± 0,023 *	0,730 ± 0,019 *§	0,737 ± 0,026 *	1,278 ± 0,027 *§	0,438 ± 0,041 *^	0,698 ± 0,034 *^§
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
0,947 ± 0,032 #	1,177 ± 0,018 #§	0,622 ± 0,016 *#	0,830 ± 0,021 *#§	1,202 ± 0,023 *#	1,517 ± 0,028 *#§	0,727 ± 0,020 *^#	1,263 ± 0,027 *^#
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

При застосуванні L-карнітину з протекторною метою чиста маса серця у тварин, що отримували дексаметазон, знизилась у самок в 1,7 раза ($p < 0,001$), а у самців – в 1,8 раза ($p < 0,001$). Якщо порівнювати дані групи з інтактними тваринами, то аналізований показник у даних групах (подібно до групи щурів, що приймали лише L-карнітин) був нижчим на 27,3 % ($p < 0,01$) у самок і на 15,7 % ($p < 0,05$) у самців (у тому числі і між тваринами різних статей досліджуваний показник у самців був вищим в 1,6 раза ($p < 0,001$), ніж у самок)

При порівнянні інтактних груп щурів з контрольними тваринами, які отримували питну воду з підвищеним (4%) вмістом NaCl, чиста маса серця в

останніх збільшилась в 1,6 раза ($p < 0,001$) у самок, та в 1,4 раза ($p < 0,001$) у самців. У тварин різної статі даної групи (що отримували сіль) при порівнянні між собою аналізований показник був вищим на 24,3 % ($p < 0,01$) у самців, ніж у самок. Слід відмітити, що L-карнітин зменшив чисту масу серця у тварин з підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні як у самок (в 1,5 раза), так і у самців (в 1,4 раза) (при цьому різниця в чистій масі серця між тваринами обох статей достовірно була вища у самців на 33,5% ($p < 0,01$), порівняно із самками). При порівнянні даних груп щурів з тваринами, що отримували воду без підвищеного вмісту солі та L-карнітин, у самок показник виявився вищим на 34,7 % ($p < 0,01$), у самців – на 13,7 % ($p < 0,05$). При тривалому застосуванні дексаметазону чиста маса серця у самок з підвищеним вмістом солі (4 %) в раціоні підвищилась на 26,9 % ($p < 0,01$), у самців – на 28,9 % ($p < 0,01$) (порівнюючи масу серця самок із самцями між собою, у самців результати були вищі на 26,2 %; $p < 0,01$). Дані результати визначення маси серця у щурів жіночої статі виявились вищими, порівняно з тваринами, які не отримували додатково сіль, в 1,6 раза ($p < 0,001$), у самців – в 1,2 раза ($p < 0,001$). У результаті використання L-карнітину, як протектора негативної дії глюкокортикоїда та високого вмісту солі у питній воді, чиста маса серця у самок зменшилася в 1,7 раза ($p < 0,001$) і на 16,7 % ($p < 0,05$) у самців (порівнюючи між статями результати у самців були вищі в 1,7 раза ($p < 0,001$), порівняно із самками). Аналізуючи відмінності досліджуваного показника в даних групах, у самок чиста маса серця була на 23,2 % ($p < 0,05$) нижчою, а у самців – на 7,4 % ($p = 0,02$) вищою, порівняно з контрольними тваринами із високим вмістом солі в питній воді. Слід відмітити, що по відношенню до тварин, які не отримували солі при такому ж поєднанні препаратів, досліджувана величина у тварин була достовірно вищою відповідно в 1,7 раза ($p < 0,001$) у самок, та в 1,8 раза ($p < 0,001$) у самців, а в порівнянні з абсолютно інтактними тваринами, в самок результат був вищий на 20,4 % ($p < 0,02$), у самців – на 52,5 % ($p < 0,001$).

6.1.2. Зміни показника маси лівого шлуночка при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином.

Аналізуючи показник маси лівого шлуночка (ЛШ) у тварин обох статей між собою, виявилось, що у самців вона була вищою в 1,5 рази ($p < 0,001$, табл. 6.2), ніж у самок. При застосуванні L-карнітину у самок вона зменшилася на 25,3 % ($p < 0,02$), а у самців зміни були не достовірні (разом з тим, порівнюючи тварин обох статей між собою, у самців вона виявилася вищою у 2 рази, порівняно із самками).

Тривалий прийом дексаметазону як самками, так і самцями спричинив достовірне підвищення показника на 31,6 % ($p < 0,02$) і 50 % ($p < 0,01$), відповідно. Порівнюючи тварин обох статей даної групи між собою вища маса ЛШ була у самців в 1,7 рази ($p < 0,001$), ніж у самок. При застосуванні L-карнітину у тварин, що отримували дексаметазон, досліджувана маса зменшилася у самок в 1,7 рази ($p < 0,001$), а у самців – в 1,8 рази ($p < 0,001$). Якщо порівнювати дані групи з інтактними тваринами, то показник в досліджуваних групах достовірно був нижчим, відповідно на 23,6 % ($p < 0,05$) у самок та на 15,2 % ($p < 0,05$) самців (різниця між тваринами різної статі збереглась (показник був у самців вищий в 1,6 рази ($p < 0,001$), ніж у самок) .

При порівнянні інтактних груп щурів з контрольними тваринами, які отримували питну воду з підвищеним (4%) вмістом NaCl, маса лівого шлуночка була вища в 1,9 рази ($p < 0,001$) у самок та в 1,5 рази ($p < 0,001$) у самців. У тварин різної статі, що отримували сіль, та при порівнянні їх між собою, у самців вона була на 20,1 % ($p < 0,02$) вища, ніж у самців. Слід відмітити, що L-карнітин зменшив масу лівого шлуночка у тварин з підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні як у самок (в 1,8 рази; $p < 0,001$), так і у самців (в 1,3 рази; $p < 0,02$). При порівнянні даних груп щурів з тваринами, що отримували воду без підвищеного вмісту солі та L-карнітину, у самок показник був вищим на 43,1 % ($p < 0,01$), у самців – на 14,2 % ($p < 0,05$) (при цьому різниця в масі

ЛШ між тваринами обох статей була достовірно вища у самців в 1,6 раза; $p < 0,001$).

Таблиця 6.2 – Маса лівого шлуночка серця щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (г, $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
0,290 ± 0,012 1	0,427 ± 0,012 §9	0,217 ± 0,011 *2	0,433 ± 0,012 §10	0,382 ± 0,015 *3	0,640 ± 0,014 *§11	0,222 ± 0,021 *^4	0,362 ± 0,019 *^§12
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
0,548 ± 0,018 #5	0,658 ± 0,011 #§13	0,310 ± 0,009 *#6	0,495 ± 0,013 *#§14	0,740 ± 0,014 *#7	0,960 ± 0,018 *#§15	0,370 ± 0,009 *^#8	0,708 ± 0,015 *^#§16
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

При тривалому застосуванні дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні маса ЛШ у самок підвищилась на 35 % ($p < 0,01$), у самців – на 45,8 % ($p < 0,001$) (порівнюючи самок із самцями між собою, у самців результати були вищі на 29,7 %; $p < 0,02$). Виявлено також достовірне підвищення маси лівого шлуночка у самок, порівняно з тваринами, які не отримували додатково сіль, в 1,9 раза ($p < 0,001$), у самців – 1,5 раза ($p < 0,001$). У результаті використання L-карнітину в поєднанні з глюкокортикоїдом маса ЛШ зменшилася у 2 рази ($p < 0,001$) у самок і в 1,4 раза ($p < 0,01$) у самців (порівнюючи між статями результати у самців були вищі від самок в 1,9 раза ($p < 0,001$)). Аналізуючи різницю показника відносно контрольних щурів із високим вмістом солі в питній воді, у самок маса ЛШ була нижчою на 32,5 %

($p < 0,02$), у самців – на 7,6 % ($p < 0,05$). Слід відмітити, що по відношенню до тварин, які не отримували солі при такому ж поєднанні препаратів маса ЛШ у тварин досліджуваної групи була достовірно вищою в 1,7 раза ($p < 0,001$) у самок та у 2 рази ($p < 0,001$) у самців, а в порівнянні з абсолютно інтактними тваринами в самок результат був вищий на 27,6 % ($p < 0,05$), у самців – у 1,6 раза ($p < 0,001$).

6.1.3 Зміни маси міжшлуночкової перегородки при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

Порівнюючи показник маси міжшлуночкової перегородки (МШП) у тварин обох статей між собою, у самців вона була вищою в 1,4 раза ($p < 0,05$, табл. 6.3). При застосуванні L-карнітину у самок даний показник знизився на 21,6 % ($p < 0,05$), у самців – на 41 % ($p < 0,05$) (тварини різної статі при цьому між собою достовірно не відрізнялись).

Тривалий прийом дексаметазону як самками, так і самцями спричинив достовірне підвищення даного показника (на 12,1 % ($p = 0,046$) і 57,8 % ($p < 0,01$), відповідно). Порівнюючи тварин обох статей даної групи між собою, маса МШП була вищою у самців у 2 рази ($p < 0,001$). При застосуванні L-карнітину у тварин, що отримували дексаметазон, досліджувана маса зменшилася у самок в 1,6 раза ($p < 0,001$), а у самців в 1,9 раза ($p < 0,001$). Якщо порівнювати дані групи з інтактними тваринами, то показник у даних групах був нижчий на 31 % ($p < 0,05$) у самок, у самців – на 17,4 % ($p < 0,05$) (у самців порівняно з самками він був вищий в 1,7 раза; $p < 0,001$).

При порівнянні інтактних груп щурів з контрольними тваринами, які отримували питну воду з підвищеним (4 %) вмістом NaCl, маса міжшлуночкової перегородки була вищою на 29,3 % ($p < 0,02$) у самок та на 36,6 % ($p < 0,01$) у самців. У тварин різної статі, що отримували сіль при порівнянні між собою, у самців вона була в 1,5 раза вищою ($p < 0,01$). Слід відмітити, що L-карнітин зменшив масу МШП у тварин з підвищеним вмістом

кухонної солі у раціоні як у самок (на 19,3 %; $p < 0,05$), так і у самців (у 2 рази; $p < 0,001$). При порівнянні даних груп щурів з тваринами, що отримували воду без підвищеного вмісту солі та L-карнітину, у самок показник був вищим на 33,0 % ($p < 0,01$), а у самців 13,7 % ($p = 0,03$) (при цьому різниця в масі МШП між тваринами обох статей була не достовірною).

Таблиця 6.3 – Маса міжшлуночкової перегородки серця щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (г, $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щури, що отримували звичайну питну воду:							
0,193 ± 0,008	0,268 ± 0,007 §	0,152 ± 0,007 *	0,158 ± 0,005 §	0,217 ± 0,008 *	0,423 ± 0,011 *§	0,133 ± 0,012 *^	0,222 ± 0,011 *^§
Щури, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
0,250 ± 0,008 #	0,367 ± 0,005 #§	0,202 ± 0,006 *#	0,180 ± 0,004 *#	0,307 ± 0,007 *#	0,402 ± 0,007 *#§	0,240 ± 0,008 ^#	0,390 ± 0,009 *^#§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

При тривалому застосуванні дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні маса МШП у самок підвищилась на 22,7 % ($p < 0,05$), у самців на 9,5 % ($p < 0,05$) (порівнюючи досліджуваний показник самок із самцями між собою, у самців результати були вищі на 31 %; $p < 0,05$). При цьому, було виявлено достовірне підвищення показника маси МШП у щурів жіночої статі, порівняно з тваринами, які не отримували додатково сіль

на 41,5 % ($p < 0,01$), у самців відмічалось незначне, але достовірне зниження маси МШП на 5,1 % ($p = 0,03$). У результаті застосування L-карнітину як протектора в поєднанні із глюкокортикоїдом маса МШП знизилась на 21,7 % ($p < 0,05$) у самок і не змінилась у самців (порівнюючи тварин різної статі між собою, результати у самців були вищі в 1,6 раза; $p < 0,05$). Слід відмітити, що по відношенню до тварин, які не отримували солі при такому ж поєднанні препаратів, маса міжшлуночкової перегородки у тварин була достовірно вищою в 1,8 раза ($p < 0,001$) у самок та самців, а в порівнянні з абсолютно інтактними тваринами – у самок результат був вищий на 24,1 % ($p < 0,05$), у самців – на 45,3% ($p < 0,01$).

6.1.4 Зміни маси правого шлуночка при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

Аналізуючи масу правого шлуночка (ПШ) виявилось, що при застосуванні L-карнітину у самок вона зменшилася на 25 % ($p < 0,05$, табл. 6.4), у самців достовірно не змінилась (порівнюючи тварин обох статей між собою, у самців маса ПШ була вищою від самок в 1,5 раза; $p < 0,01$). Тривалий прийом дексаметазону як самками, так і самцями спричинив достовірне підвищення показника (в 1,3 раза ($p < 0,02$) і в 1,8 раза ($p < 0,001$), відповідно). Порівнюючи тварин обох статей даної групи між собою більша маса ПШ була у самців (в 1,6 раза; $p < 0,01$).

При застосуванні L-карнітину з протекторною метою у тварин, що отримували дексаметазон, досліджувана маса зменшилася у самок в 1,8 раза ($p < 0,001$), у самців – у 2 рази ($p < 0,001$) (у тому числі і між тваринами різних статей показник був у самців вищий в 1,4 раза; $p < 0,01$). Якщо порівнювати дані групи з інтактними тваринами, то показник у даних групах достовірно знизився на 30,4 % ($p < 0,02$) у самок, а у самців зміни були не достовірні.

Таблиця 6.4 – Маса правого шлуночка серця щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (г, $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
0,093 ± 0,009	0,105 ± 0,003	0,070 ± 0,004 *	0,103 ± 0,003 §	0,117 ± 0,004 *	0,185 ± 0,004 *§	0,065 ± 0,006 *^	0,093 ± 0,006 ^§
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
0,107 ± 0,004	0,105 ± 0,002	0,077 ± 0,002 *	0,118 ± 0,004 §	0,112 ± 0,002	0,102 ± 0,003 #	0,090 ± 0,004 *^#	0,118 ± 0,003 ^#§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

L-карнітин знизив масу правого шлуночка у тварин з підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні, зокрема, у самок в 1,4 раза ($p < 0,01$), у самців достовірних змін не виявлено (при цьому різниця в масі ПШ між тваринами обох статей була вища у самців в 1,5 раза; $p < 0,01$).

При тривалому застосуванні дексаметазону у тварин обох статей з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні маса правого шлуночка зменшилась лише у самців (в 1,8 раза; $p < 0,02$). У результаті використання L-карнітину як протектора в поєднанні з глюкокортикоїдом досліджувана величина зменшилася на 19,4 % ($p < 0,05$) у самок і на 16,4 % ($p < 0,05$) у самців (порівнюючи між статями результати у самців були вищі в 1,3 раза; $p < 0,05$). При співставленні даних результатів з контрольними тваринами, які мали високий вміст солі в питній воді, виявилось, що у самок маса ПШ була меншою на 15,6 % ($p < 0,05$), у самців відмінність не була достовірною. Слід відмітити, що по відношенню до тварин, які не отримували солі при такому ж поєднанні

препаратів, маса ПШ у тварин була достовірно вищою в 1,4 раза ($p < 0,02$) у самок та в 1,3 раза ($p < 0,05$) у самців, а в порівнянні з абсолютно інтактними тваринами показники достовірно не відрізнялись у тварин обох статей.

6.1.5 Зміни маси частини міжшлуночкової перегородки лівого шлуночка при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

Аналізуючи показник маси частини міжшлуночкової перегородки лівого шлуночка (МШП ЛШ) у тварин обох статей між собою, виявилось, що у самців вона була вищою в 1,5 раза ($p < 0,001$, табл. 6.5), а при застосуванні L-карнітину у самок вона зменшилася на 21,7 % ($p < 0,05$), у самців – на 40,6 % ($p < 0,01$) (достовірної різниці між тваринами обох статей між собою не виявлено). Тривале застосування дексаметазону як самками, так і самцями спричинив достовірне підвищення показника (на 13,4 % ($p < 0,05$) і на 52,5 % ($p < 0,05$), відповідно). Порівнюючи тварин обох статей даної групи між собою частина маси МШП ЛШ була вищою у самців у 2 рази ($p < 0,001$), порівняно із самками.

При застосуванні L-карнітину з протекторною метою у тварин, що отримували дексаметазон, досліджувана маса зменшилася у самок в 1,6 раза ($p < 0,01$), а у самців в 1,9 раза ($p < 0,001$). При порівнянні тварин цієї групи з інтактними тваринами досліджуваний показник в даних групах достовірно зменшився на 29,6 % ($p < 0,05$) у самок, а у самців – на 18,24 % ($p < 0,05$) (у тому числі і при порівнянні між тваринами різних статей показник був у самців вищий в 1,7 рази; $p < 0,001$).

При порівнянні інтактних груп щурів з контрольними тваринами, які отримували питну воду з підвищеним (4%) вмістом NaCl, маса частини міжшлуночкової перегородки лівого шлуночка була вища на 43 % ($p < 0,01$) у самок та на 46,9 % ($p < 0,01$) у самців.

Таблиця 6.5 – Маса частини міжшлуночкової перегородки лівого шлуночка серця щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (г, $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
0,146 ± 0,005	0,215 ± 0,006 §	0,115 ± 0,005 *	0,128 ± 0,004 *	0,166 ± 0,006 *	0,328 ± 0,008 *§	0,103 ± 0,009 *^	0,176 ± 0,009 *^§
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
0,209 ± 0,007 #	0,316 ± 0,004 #§	0,162 ± 0,005 *#	0,145 ± 0,003 *#	0,266 ± 0,006 *#	0,363 ± 0,006 *#§	0,193 ± 0,006 *^#	0,334 ± 0,007 ^#§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

У тварин різної статі, що отримували сіль, при порівнянні маси частини міжшлуночкової перегородки лівого шлуночка між собою у самців вона була в 1,5 раза ($p < 0,01$) вищою, ніж у самок. Слід відмітити, що L-карнітин зменшив масу частини МШП ЛШ у тварин з підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні як у самок (в 1,3 раза; $p < 0,01$), так і у самців (у 2,2 раза; $p < 0,001$). При порівнянні даних груп щурів з тваринами, що отримували воду без підвищеного вмісту солі та L-карнітину, у самок показник був вищим на 41 % ($p < 0,01$), а у самців – на 13,6 % ($p = 0,02$) (при цьому різниця між тваринами обох статей була не достовірною).

При тривалому застосуванні дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні самок частина маси МШП ЛШ зросла на 27,3 % ($p < 0,02$), у самців – на 14,9 % ($p < 0,05$) (порівнюючи досліджуваний показник самок із самцями між собою, у самців результати були вищі на 36,3 %; $p < 0,02$). Також

виявлено достовірне підвищення показника у щурів жіночої статі, порівняно з тваринами, які не отримували додатково сіль, на 60,6 % ($p < 0,01$), у самців на 10,6 % ($p < 0,05$). В результаті використання L-карнітину як протектора в поєднанні з глюкокортикоїдом маса досліджуваної частки зменшилася на 27,6 % ($p < 0,05$) у самок і на 8 % ($p < 0,05$) у самців (порівнюючи між статями результати у самців були вищі в 1,7 раза; $p < 0,001$). Слід відмітити, що по відношенню до тварин, які не отримували солі при такому ж поєднанні препаратів досліджувана маса у тварин була достовірно вищою в 1,9 раза ($p < 0,001$) у самок та самців, а в порівнянні з абсолютно інтактними тваринами в самок результат був вищий на 31,9 % ($p < 0,02$), у самців на 55,2 % ($p < 0,01$).

6.1.6 Зміни маси частини міжшлуночкової перегородки правого шлуночка при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

Аналізуючи зміни маси частини міжшлуночкової перегородки правого шлуночка (МШП ПШ), виявилось, що при застосуванні L-карнітину в самок досліджувана маса зменшилася на 21,2 % ($p < 0,02$, табл. 6.6), у самців – на 42,5 % ($p < 0,01$) (порівнюючи тварин обох статей між собою, у самців результат був нижчий на 17,7 %; $p < 0,05$).

Тривалий прийом дексаметазону призвів до підвищення показника лише у самців (в 1,8 раза; $p < 0,001$). Порівнюючи тварин обох статей даної групи між собою, частина маси МШП ПШ була вищою у самців в 1,9 рази ($p < 0,001$). При застосуванні L-карнітину з протекторною метою у тварин, що отримували дексаметазон, досліджувана маса зменшилася у самок в 1,7 раза ($p < 0,001$), у самців – в 2,1 раза ($p < 0,001$). Якщо порівнювати дані групи з інтактними тваринами, то показник у даних групах був нижчим на 35,7% у самок ($p < 0,01$), у самців на 14,2 % ($p < 0,05$) (у тому числі і між тваринами різних статей показник був у самців вищий в 1,5 раза; $p < 0,01$).

Таблиця 6.6 – Маса частини міжшлуночкової перегородки правого шлуночка серця щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (г, $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
0,047 ± 0,004	0,053 ± 0,002	0,037 ± 0,002 *	0,030 ± 0,001 *§	0,051 ± 0,002	0,095 ± 0,002 *§	0,030 ± 0,003 *^	0,045 ± 0,003 *^§
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
0,041 ± 0,002 #	0,050 ± 0,001 §	0,040 ± 0,001	0,035 ± 0,001 *	0,040 ± 0,001	0,038 ± 0,001 *#	0,047 ± 0,002 *^#	0,056 ± 0,002 #§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

При порівнянні інтактних груп щурів з контрольними тваринами, які отримували питну воду з підвищеним (4%) вмістом NaCl, маса частини МШП ПШ була нижча на 13,3 % ($p < 0,05$) у самок та достовірно не змінилась у самців. У тварин різної статі, що отримували сіль, при порівнянні між собою у самців вона була вища на 23,9 % ($p < 0,05$). Слід відмітити, що застосування L-карнітину у тварин з підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні, у самок не було виявлено достовірних змін маси МШП ПШ, а у самців була зменшена в 1,5 раза ($p < 0,01$).

При тривалому застосуванні дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні, у самців частина маси МШП ПШ зменшилась в 1,5 раза ($p < 0,01$) лише у самців.

У результаті використання L-карнітину як протектора в поєднанні з глюкокортикоїдом досліджувана маса зросла на 16,8 % ($p < 0,05$) у самок і на 45,2 % у самців (порівнюючи між статями результати у самців були вищі від

самок в 1,2 раза; $p < 0,05$). При цьому, порівнюючи з контролем із високим вмістом солі в питній воді, у самок результат був вищий на 15,4 % ($p < 0,05$), у самців зміни були не достовірні. Слід відмітити, що по відношенню до тварин, які не отримували солі при такому ж поєднанні препаратів досліджувана маса у тварин була достовірно вищою в 1,6 раза ($p < 0,001$) у самок та в 1,2 раза ($p < 0,02$) у самців, а порівняно з абсолютно інтактними тваринами в самок показник достовірно не відрізнявся.

6.2 Морфометричні характеристики серця при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та корекція порушень з використанням L-карнітину

6.2.1 Зміни показника площі лівого шлуночка при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

При співставленні площі лівого шлуночка у тварин обох статей між собою виявилось, що у самців вона була більша на 31,3 % ($p < 0,02$, табл. 6.7), а при застосуванні L-карнітину вона у самок зменшилася в 1,5 раза ($p < 0,01$), у самців – в 1,2 раза ($p < 0,05$) (порівнюючи тварин обох статей між собою показник був нижчий у самців на 28,2 %; $p < 0,02$). Тривалий прийом дексаметазону як самками, так і самцями призвів до достовірного підвищення показника (в 1,6 раза ($p < 0,01$) і 1,2 раза ($p < 0,05$), відповідно). Порівнюючи показник у тварин обох статей даної групи між собою зміни були не достовірними. При застосуванні L-карнітину з лікувальною метою у тварин, що отримували дексаметазон площа ЛШ зменшилася лише у самців (на 23,3 %; $p < 0,02$). Якщо порівнювати дані групи з інтактними тваринами, то аналізований показник був вищим на 40,6 % ($p < 0,01$) лише у групі самок, а у самців результат був не достовірний.

У контрольних тварин, які отримували питну воду з підвищеним (4 %) вмістом NaCl, площа ЛШ при порівнянні з групою інтактних щурів була вищою у 1,5 раза в самок ($p < 0,02$), а у самців зміни не достовірні. При порівнянні

даних груп щурів з тваринами, що отримували воду без підвищеного вмісту солі та L-карнітину, у самок зміни показника були не достовірними, у самців даний показник був вищий на 18,7 % ($p < 0,05$) (при цьому різниця в площі ЛШ між тваринами обох статей була меншою на 15,7 %; $p < 0,05$ у самців).

Таблиця 6.7 – Площа поверхні стінки лівого шлуночка серця щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (мм^2 , $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щури, що отримували звичайну питну воду:							
98	129	152	109	157	160	138	123
±	±	±	±	±	±	±	±
2	2	7	5	5	7	5	5
	§	*	*§	*	*	*	^
Щури, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
149	140	153	129	196	141	161	134
±	±	±	±	±	±	±	±
4	9	5	6	6	6	9	4
#			#§	*#	§	^#	§

Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).

При тривалому застосуванні дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні у самок площа збільшилась на 30,9 % ($p < 0,02$), у самців результати були не достовірні (порівнюючи досліджуваний показник самок із самцями між собою, у самців результати були нижчі на 27,8 %; $p < 0,02$). При цьому було виявлено достовірне підвищення показника у щурів жіночої статі на 24,4 % ($p < 0,02$), порівняно з тваринами, які не отримували додатково сіль, а в самців відмічено не достовірні зміни. У результаті використання L-карнітину як протектора в поєднанні з глюкокортикоїдом площа лівого шлуночка зменшилась лише у самок (на 17,9 %; $p < 0,05$)

(порівнюючи площу ЛШ у тварин різної статі, результати у самців були вищі на 16,3 %; $p < 0,05$). Слід відмітити, що по відношенню до тварин, які не отримували солі при такому ж поєднанні препаратів, площа ЛШ у самок була більшою на 16,4 % ($p < 0,05$) (у самців зміни були не достовірні), а в порівнянні з абсолютно інтактними тваринами в самок результат був вищий в 1,6 раза ($p < 0,05$), у самців зміни були відсутні.

6.2.2 Зміни площі міжшлуночкової перегородки при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

Аналізуючи показник площі міжшлуночкової перегородки (МШП) у тварин, виявилось, що даний показник досить слабо змінювався при розвитку модельованої патології. L-карнітин сприяв зменшенню площі МШП у самців на 27,8 % ($p < 0,02$, табл. 6.8) (що було на 28,4 % ($p < 0,02$) менше, порівняно з самками такої ж групи). Тривалий прийом дексаметазону лише у самців призвів до збільшення площі міжшлуночкової перегородки (на 18,1 %; $p = 0,04$). Порівнюючи тварин обох статей даної групи між собою, площа МШП була вищою у самців на 15,8 % ($p = 0,04$). При застосуванні L-карнітину з лікувальною метою у тварин, що отримували дексаметазон, досліджувана площа у самців зменшилась в 1,5 раза ($p < 0,01$). При цьому показник став на 19,4 % ($p = 0,04$) нижчим від інтактних тварин. Вживання тваринами питної води з підвищеним (4%) вмістом NaCl не вплинуло на площу МШП у тварин обох статей, у тому числі при застосуванні L-карнітину.

При тривалому застосуванні дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні маса МШП підвищилась у самок в 1,5 раза ($p < 0,01$), а у самців достовірно не змінилась (порівнюючи досліджуваний показник самок із самцями між собою, у самців результати були нижчі на 28 %; $p < 0,05$).

Таблиця 6.8 – Площа поверхні міжшлуночкової перегородки серця щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (мм², M ± m, n = 6)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
94	112	113	81	114	132	102	90
±	±	±	±	±	±	±	±
4	5	12	3	4	10	6	5
			*§		*§		*^
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
101	114	107	110	155	112	118	106
±	±	±	±	±	±	±	±
3	2	5	4	4	3	7	2
			#	*#	§	^	

Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи (p < 0,05); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон (p < 0,05); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді (p < 0,05); § – достовірна різниця між тваринами різної статі (p < 0,05).

При застосуванні L-карнітину як протектора в поєднанні з глюкокортикоїдом площа МШП знизилась на 23,8 % (p < 0,05) у самок, у самців не змінилась. Слід відмітити, що по відношенню до абсолютно інтактних тварин, у самок площа МШП виявилась вищою на 26 % (p < 0,05) (у самців зміни були не достовірні).

6.2.3 Зміни площі правого шлуночка при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

Правий шлуночок у тварин обох статей також слабо реагував зміною площі своєї поверхні за умов моделювання патології. При застосуванні L-карнітину площа збільшилась лише у самок (на 26,1 %; p < 0,02, табл. 6.9).

Тривалий прийом дексаметазону як самками, так і самцями спричинив однакове підвищення показника (в 1,4 раза; p < 0,01). При застосуванні L-карнітину з протекторною метою у тварин, що отримували дексаметазон,

досліджувана площа у самок не змінилась, у самців – зменшилась на 24,4 % ($p < 0,05$). При порівнянні даних груп тварин з інтактними показник у самок на 25,1% виявився вищим, у самців достовірно не відрізнявся від інтактних.

Таблиця 6.9 – Площа поверхні стінки правого шлуночка серця щурів при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (мм^2 , $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
81	93	102	96	115	129	101	97
±	±	±	±	±	±	±	±
3	3	7	6	6	7	6	8
		*		*	*	*	^
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
91	97	101	102	127	93	87	89
±	±	±	±	±	±	±	±
3	3	5	4	5	2	4	1
				*#	#§		
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

Вживання тваринами питної води з підвищеним (4 %) вмістом NaCl у тварин обох статей не вплинуло на площу ПШ, у тому числі і при застосуванні L-карнітину.

При тривалому застосуванні дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні площа ПШ лише підвищилась у самок в 1,4 раза ($p < 0,01$) (порівнюючи досліджуваний показник самок із самцями між собою, у самців результати були нижчі на 26,7 %; $p < 0,05$). Такі зміни призвели до того, що у щурів жіночої статі, порівняно з тваринами, які не отримували додатково сіль, але вживали дексаметазон, аналізований показник був нижчим на 10,7 % ($p < 0,05$), у самців – на 27,6 % ($p < 0,05$).

В результаті використання L-карнітину як протектора в поєднанні з глюкокортикоїдом площа ПШ знизилась на 31,5 % ($p < 0,02$) у самок, у самців достовірних змін не було виявлено.

6.3 Масометрично-морфометричні характеристики серця (індекси) при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та корекція порушень з використанням L-карнітину

6.3.1 Зміни серцевого індексу при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

Аналізуючи показник серцевого індексу (CI) у тварин обох статей виявили, що контрольне застосування L-карнітину у самок і самців достовірно не вплинуло на даний параметр. Тривалий прийом дексаметазону викликав суттєве підвищення досліджуваного показника (у 2,1 раза; $p < 0,001$, табл. 6.10) у самок, та у 2,7 раза ($p < 0,001$) у самців. Порівнюючи тварин обох статей даної групи між собою CI у тварин був вищим у самців на 26,1 % ($p < 0,02$). При застосуванні L-карнітину з протекторною метою у тварин, що отримували дексаметазон, досліджуваний показник у самок знизився у 2,2 раза ($p < 0,001$), у самців – у 3 рази ($p < 0,001$), що відповідало рівню інтактних тварин (у тому числі не виявлено і різниці між тваринами різних статей).

Вживання як контрольними тваринами питної води з підвищеним (4%) вмістом NaCl, так і щурами, що отримували L-карнітин, не змінило серцевого індексу при порівнянні з інтактною групою. Проте слід відмітити, що при тривалому застосуванні дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні у самок CI зріс у 2,3 раза ($p < 0,001$), у самців – у 4,1 раза ($p < 0,001$) (що становило у самців більше в 1,7 раза ($p < 0,01$), ніж у самок). Порівняно з такими ж тваринами, які не отримували додатково сіль, CI у досліджуваних групах був вищим на 41,8 % ($p < 0,01$), у самців – в 1,9 раза ($p < 0,001$).

Таблиця 6.10 – Серцевий індекс щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (УО, 10^{-3} , $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
3,2 ± 0,1	3,1 ± 0,2	3,1 ± 0,1	3,3 ± 0,1	6,6 ± 0,4 *	8,3 ± 0,6 *§	3,0 ± 0,1 ^	2,7 ± 0,2 ^
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
4,1 ± 0,2	3,9 ± 0,1	3,3 ± 0,3	3,3 ± 0,2	9,4 ± 0,5 *#	16,0 ± 1,7 *#§	3,5 ± 0,2 ^	6,5 ± 0,5 *^#§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

У результаті використання L-карнітину як протектора в поєднанні з глюкокортикоїдом досліджуваний показник знизився у 2,7 раза ($p < 0,001$) у самок і у 2,5 раза ($p < 0,001$) у самців, що забезпечило такий ж рівень СІ у самок, а у самців все ще на 64,9 % ($p < 0,01$) був вищий, порівняно з контрольними тваринами із високим вмістом солі в питній воді (відмінність між статями збереглась – у самців даний показник був вищий в 1,8 раза; $p < 0,01$). Слід відмітити, що по відношенню до тварин, які не отримували солі при такому ж поєднанні препаратів, досліджуваний показник у тварин достовірно не відрізнявся у самок, а у самців був вищий у 2,4 раза ($p < 0,001$). Така ж відмінність була ввідносно абсолютно інтактних тварин – у самок зміни достовірно не відрізнялись, у самців СІ був вищий у 2,1 раза ($p < 0,001$).

6.3.2 Зміни шлуночкового індексу при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

Аналізуючи зміни шлуночкового індексу (ШІ) у тварин обох статей при порівнянні між собою було виявлено, що у самців даний показник був вищим на 23,0 % ($p < 0,05$, табл. 6.11), порівняно із самками. Застосування L-карнітину не вплинуло на ШІ тварин обох статей. Тривалий прийом дексаметазону лише у самців спричинив достовірне зниження показника на 17,5 % ($p < 0,05$). L-карнітин при цьому повністю нівелював дію дексаметазону, знизивши ШІ на 10,8 %, що відповідало рівню інтактних самців.

Таблиця 6.11 – Шлуночковий індекс серця щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (г, $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щури, що отримували звичайну питну воду:							
0,319 ± 0,022	0,246 ± 0,004 §	0,322 ± 0,006	0,238 ± 0,003 §	0,306 ± 0,004	0,289 ± 0,002 *	0,294 ± 0,005 *	0,258 ± 0,004 ^§
Щури, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
0,194 ± 0,002 #	0,160 ± 0,002 #§	0,247 ± 0,003 *#	0,239 ± 0,002 *	0,151 ± 0,002 *#	0,106 ± 0,001 *#§	0,243 ± 0,005 *^#	0,167 ± 0,002 ^#§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

При порівнянні інтактних груп щурів з контрольними тваринами, які отримували питну воду з підвищеним (4%) вмістом NaCl, шлуночковий індекс знизився в 1,6 раза ($p < 0,01$) у самок та в 1,5 раза ($p < 0,01$) у самців. У тварин різної статі, що отримували сіль, при порівнянні його між собою, у самців він був на 17,9 % ($p < 0,05$) вищим. Слід відмітити, що L-карнітин підвищив ШІ у

тварин з підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні, як у самок (на 27,3 % ($p < 0,02$)), так і у самців (на 49,7 %; $p < 0,01$). При порівнянні даних груп щурів з тваринами, що отримували воду без підвищеного вмісту солі та L-карнітин, у самок показник був нижчим на 23,1 % ($p < 0,05$), у самців зміни достовірно не відрізнялись.

При тривалому застосуванні дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні у самок шлуночковий індекс знизився на 22,3 % ($p < 0,05$), у самців – на 33,7 % ($p < 0,02$) (порівнюючи досліджуваний показник самок із самцями між собою, у самців результати були нижчі на 29,9 %; $p < 0,05$). У досліджуваних групах, порівняно з такою ж групою тварин, які не отримували додатково сіль, виявлено достовірне зниження аналізованого показника у щурів жіночої статі у 2,0 раза ($p < 0,01$), у самців – у 2,7 раза ($p < 0,001$). У результаті використання L-карнітину як протектора в поєднанні з глюкокортикоїдом ШІ збільшився в 1,5 раза ($p < 0,01$) у тварин обох статей (порівнюючи між статями, результати у самців були нижчі на 31,2 %; $p < 0,02$). Порівняння з контролем із високим вмістом солі в питній воді показало, що у самок був вищий ШІ на 25 % ($p < 0,05$), у той час у самців відмінність була не достовірною. Слід відмітити, що по відношенню до тварин, які не отримували солі при такому ж поєднанні препаратів, ШІ у тварин досліджуваної групи був нижчим на 17,3 % ($p < 0,05$) у самок та на 35,2 % ($p < 0,02$) у самців, а в порівнянні з абсолютно інтактними тваринами в самок він був нижчий на 24 % ($p < 0,05$), а в самців – на 32,1 % ($p < 0,02$).

6.3.3 Зміни питомої маси лівого шлуночка при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

Питома маса лівого шлуночка (ПМЛШ) при застосуванні L-карнітину у самок знизилась у 2,1 раза ($p < 0,001$, табл. 6.12), у самців підвищилась на 21,5 % ($p = 0,02$). Тепер тварини різної статі відрізнялись за даним показником, зокрема, у самців він був вищий у 2,8 раза ($p < 0,001$), порівняно із самками. Тривалий прийом дексаметазону ПМЛШ у самок зменшився на 17,8 %

($p = 0,02$), а у самців підвищив на 22,2 % ($p = 0,02$). Порівнюючи тварин обох статей даної групи між собою, у самців показник був вищим в 1,7 раза ($p < 0,01$). При застосуванні L-карнітину з протекторною метою у тварин, що отримували дексаметазон, ПМЛШ у самок зменшився в 1,5 раза ($p < 0,01$), у самців – в 1,4 раза ($p < 0,01$). При порівнянні результатів даних груп з інтактними тваринами, виявилось, що показник достовірно не відрізнявся у самців, у самок він виявився нижчим в 1,9 раза ($p < 0,01$) (у тому числі і при порівнянні між статями, залишалась різниця між самцями ПМЛШ, вона була в 1,9 раза ($p < 0,01$) вищою) .

Таблиця 6.12 – Питома маса лівого шлуночка серця щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (10^{-3} г/мм², $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щури, що отримували звичайну питну воду:							
2,97 ± 0,17	3,32 ± 0,09	1,43 ± 0,05 *	4,03 ± 0,24 *§	2,45 ± 0,15 *	4,05 ± 0,23 *§	1,61 ± 0,13 *^	2,98 ± 0,21 ^§
Щури, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
3,69 ± 0,17 #	4,78 ± 0,29 #§	2,04 ± 0,12 *#	3,87 ± 0,20 *§	3,81 ± 0,15 #	6,85 ± 0,29 *#§	2,34 ± 0,14 *^#	5,29 ± 0,17 *^#§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

При порівнянні інтактних груп щурів з контрольними тваринами, які отримували питну воду з підвищеним (4%) вмістом NaCl, ПМЛШ зросла на 24,2 % ($p < 0,02$) у самок та на 44,2 % ($p < 0,01$) у самців. У тварин різної статі, що отримували сіль, при порівнянні між собою, у самців він був на 29,5 %

($p < 0,05$) вищий. Слід відмітити, що L-карнітин зменшив показник у тварин з підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні, як у самок (в 1,8 раза; $p < 0,001$), так і в самців (в 1,2 раза; $p < 0,01$). При порівнянні даних груп щурів з тваринами, що отримували воду без підвищеного вмісту солі та L-карнітин, у самок досліджуваної групи показник був вищим на 42,6 % ($p < 0,05$), у самців достовірно не відрізнявся (при цьому між тваринами обох статей відмінність збереглась, зокрема, у самців він був вищим в 1,9 раза ($p < 0,01$), порівняно з самками).

Тривале застосування дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні не спричинило у самок достовірних змін показника ПМЛШ, у самців він зріс на 43,3 % ($p < 0,02$) (порівнюючи досліджуваний показник самок із самцями між собою, у самців результати були вищі в 1,8 раза; $p < 0,01$). Також було виявлено достовірне підвищення ПМЛШ у щурів жіночої статі, порівняно з тваринами, які не отримували додатково сіль в 1,6 раза ($p < 0,01$), у самців – в 1,7 раза ($p < 0,01$). У результаті використання L-карнітину як протектора в поєднанні із глюкокортикоїдом досліджуваний показник знизився в 1,6 раза ($p < 0,01$) у самок і в 1,3 раза ($p < 0,02$) у самців (порівнюючи між статями результати у самців були вищі в 2,3 раза; $p < 0,001$). Аналізуючи зміни ПМЛШ у досліджуваних груп, порівняно з контролем із високим вмістом солі в питній воді, у самок результат був нижчий на 36,6 % ($p < 0,02$), а в самців був вищий на 10,7 % ($p = 0,02$). Слід відмітити, що по відношенню до тварин, які не отримували солі при такому ж поєднанні препаратів, досліджуваний показник у тварин був достовірно вищим в 1,5 раза ($p < 0,02$) у самок та в 1,8 раза у самців ($p < 0,01$), а в порівнянні з абсолютно інтактними тваринами в самок результат був нижчий на 21,3 % ($p < 0,05$), у самців – вищий на 59,6 % ($p < 0,01$).

6.3.4 Зміни питомої маси правого шлуночка при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

При застосуванні L-карнітину показник питомої маси правого шлуночка (ПМПШ) у самок знизився в 1,7 раза ($p < 0,01$, табл. 6.13), у самців достовірно

не змінився (порівнюючи тварин обох статей між собою, у самців показник був вищий в 1,6 раза; $p < 0,01$).

Таблиця 6.13 – Питома маса правого шлуночка серця щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (10^{-3} г/мм², $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
1,16 ± 0,11	1,13 ± 0,05	0,69 ± 0,02 *	1,10 ± 0,06 §	1,03 ± 0,07	1,46 ± 0,09 *§	0,64 ± 0,05 *^	1,00 ± 0,12 ^§
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
1,17 ± 0,04	1,09 ± 0,04	0,77 ± 0,04 *	1,18 ± 0,07 §	0,88 ± 0,03 *	1,09 ± 0,04 #	1,05 ± 0,07 #	1,33 ± 0,04 ^#§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

Тривалий прийом дексаметазону самками не викликав достовірних змін аналізованого показника, у самців відмічалось зростання на 29,3 % ($p < 0,05$). Порівнюючи тварин обох статей даної групи між собою, у самців даний показник був вищим в 1,4 раза ($p < 0,05$). При застосуванні L-карнітину з протекторною метою у тварин, що отримували дексаметазон, ПМПШ знизилась у самок в 1,6 раза ($p < 0,01$), у самців – в 1,5 раза ($p < 0,01$). Така динаміка аналізованого показника призвела до того, що у самців ПМПШ відповідала рівню інтактних (відсутність достовірної відмінності між групами), а у самок була навіть нижчою на 44,6 % (у тому числі і між тваринами різних статей показник був вищим у самців в 1,6 раза, порівняно із самками).

Вживання контрольними тваринами питної води з підвищеним (4%) вмістом NaCl суттєво не впливало на ПМПШ, лише у самок, що отримували L-карнітин, досліджувана величина знизилась в 1,5 раза ($p < 0,01$).

Тривале застосування дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні також викликало зміни показника ПМПШ тільки у самок, – він знизився на 24,7 % ($p < 0,05$). Використання L-карнітину як протектора в поєднанні з глюкокортикоїдом хоч і показувало позитивну динаміку досліджуваного показника у самок, але дані зміни були не достовірними. У самців ж ПМПШ збільшилась на 21,6 % ($p < 0,05$) (різниця між статями становила 27,2 % ($p < 0,05$), у самців вона була більша, ніж у самок). Порівняно з контрольними тваринами із високим вмістом солі в питній воді, дана група щурів за аналізованим показником достовірно не відрізнялась. Слід відмітити, що по відношенню до тварин, які не отримували солі, при такому ж поєднанні препаратів показник ПМПШ у тварин був достовірно вищим (в 1,6 раза ($p < 0,01$) у самок та в 1,3 раза ($p < 0,02$) у самців), а в порівнянні з абсолютно інтактними тваринами результати достовірно не відрізнялись між собою.

6.3.5 Зміни планіметрично-морфометричного індексу серця при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

Планіметрично-морфометричний індекс шлуночків (ПМШ) за моделювання кардіоміопатії достовірно не змінювався у тварин, які вживали звичайну питну воду, за винятком самців, в яких вивчали в якості контролю дію L-карнітину, у них даний показник збільшився на 26,4 % ($p = 0,04$, табл. 6.14) відносно інтактних.

Підвищений (4%) вміст NaCl суттєво змінив характер реакції ПМШ. Вже у контрольних самців наслідком сольової дієти було зростання аналізованого показника в 1,5 раза ($p < 0,01$) (відповідно різниця між статями виявилась у самців в 1,4 раза ($p < 0,01$) більшою за досліджуваним індексом, ніж у самок).

На застосування L-карнітину також відреагували самці – ПМШ у них знизився на 24,9 % ($p < 0,05$).

Таблиця 6.14 – Планіметрично-морфометричний індекс серця щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (УО, $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
2,66 ± 0,22	2,96 ± 0,12	2,09 ± 0,07	3,74 ± 0,36 *§	2,39 ± 0,12	2,80 ± 0,15	2,51 ± 0,14	3,12 ± 0,31
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
3,15 ± 0,13	4,42 ± 0,35 #§	2,66 ± 0,08	3,32 ± 0,19 *	4,34 ± 0,27 *#	6,31 ± 0,38 *#§	2,31 ± 0,26 *^	3,99 ± 0,13 ^#§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

Тривале застосування дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні викликало збільшення ПМШ у тварин обох статей в 1,4 раза ($p < 0,01$). По відношенню до таких самих щурів, що не отримували додатково сіль, показники були достовірно вищими у самок в 1,8 раза ($p < 0,01$), у самців в 2,3 раза ($p < 0,001$). У результаті використання L-карнітину як протектора в поєднанні з глюкокортикоїдом досліджуваний показник у самок знизився в 1,9 раза ($p < 0,01$), у самців – в 1,7 раза; $p < 0,05$) (різниця між статями в 1,7 раза ($p < 0,01$) була вища аналізованої величини у самців, порівняно із самками). У самок ПМШ став на 26,5 % ($p < 0,05$) нижчим, а у самців не відрізнявся від групи контролю, що вживала питну воду із високим вмістом солі. Слід відмітити, що по відношенню до абсолютно інтактних тварин ПМШ у самок

достовірно не відрізнявся (абсолютно повне відновлення), а у самців даний показник був вищим все ще на 34,7 % ($p < 0,05$).

6.3.6 Зміни індексу Фултона при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі та їх корекції L-карнітином

Досліджуваний показник індексу Фултона (ІФ) у тварин обох статей відрізнявся, порівнюючи його між окремими статями (у самців вказаний індекс був вищим на 23,9 % ($p < 0,05$), табл. 6.15). Контрольне застосування L-карнітину призвело до зниження аналізованої величини лише у самців (на 13,5 %; $p < 0,05$). Тривале застосування дексаметазону знижувало ІФ також лише у самців – на 13,3 % ($p < 0,05$). При застосуванні L-карнітину з протекторною метою у самців, що отримували дексаметазон, аналізований індекс зріс на 9 % ($p < 0,05$), що практично майже відповідало рівню інтактних тварин (відмінність була незначною – лише 5,4 %, але виявилася достовірною ($p = 0,031$)). Різниця між тваринами різних статей за індексом Фултона також залишалась, хоча відмінність була менш вираженою – показник був вищим у самців на 14,6% ($p < 0,05$), порівняно із самками.

При порівнянні інтактних груп щурів з контрольними тваринами, які отримували питну воду з підвищеним (4%) вмістом NaCl, у даних тварин ІФ був вищим у самок на 40,1 % ($p < 0,02$), у самців – на 47,5 % ($p < 0,01$) (тварини різної статі тепер більше відрізнялись між собою – у самців показник був вищим на 30,4 %; $p < 0,02$). Слід відмітити, що L-карнітин (у тварин з підвищеним вмістом кухонної солі у раціоні) сприяв зниженню досліджуваного показника у самок на 10,9 % ($p < 0,05$), у самців – на 41,5 % ($p < 0,02$) (порівнюючи щурів різної статі між собою, ІФ був на 14,4% ($p < 0,05$) був нижчим у самців). При порівнянні даних груп щурів з тваринами, що отримували воду без підвищеного вмісту солі та L-карнітину, у тварин жіночої статі цей показник був вищим на 26 % ($p < 0,05$), а в самців достовірно не відрізнявся.

Таблиця 6.15 – Індекс Фултона серця щурів різної статі при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії та її корекції (УО, $M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин:							
Контроль		L-карнітин		Дексаметазон		Дексаметазон + L-карнітин	
Стать:							
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Щурі, що отримували звичайну питну воду:							
5,35 ± 0,40	6,63 ± 0,08 §	5,29 ± 0,11	5,73 ± 0,07 *	5,13 ± 0,07	5,75 ± 0,04 *§	5,47 ± 0,10	6,27 ± 0,08 *^§
Щурі, що отримували 4 % розчин NaCl у якості питної води:							
7,50 ± 0,07 #	9,77 ± 0,15 #§	6,68 ± 0,08 *#	5,71 ± 0,06 §	9,37 ± 0,13 *#	13,42 ± 0,15 *#§	6,80 ± 0,13 *^#	9,29 ± 0,09 *^#§
Примітка. * – достовірна різниця відносно контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – достовірна різниця відносно групи, яка отримувала дексаметазон ($p < 0,05$); # – достовірна різниця відносно групи зі звичайним рівнем NaCl у питній воді ($p < 0,05$); § – достовірна різниця між тваринами різної статі ($p < 0,05$).							

При тривалому застосуванні дексаметазону у тварин з підвищеним вмістом солі (4 %) у раціоні показник ІФ у самок збільшився на 25 % ($p < 0,05$), у самців – на 37,3 % ($p < 0,02$) (порівнюючи досліджуваний показник самок і самців між собою, у самців він був вищий на 43,1 %; $p < 0,02$). Відносно щурів, які не отримували додатково сіль, у досліджуваній групі самок ІФ був вищим в 1,8 раза ($p < 0,01$), у самців – у 2,3 раза ($p < 0,001$). При використанні L-карнітину як протектора в поєднанні з глюкокортикоїдом досліджувана величина у самок знизилась на 27,5 % ($p < 0,05$), у самців – на 30,8 % ($p < 0,02$) (порівнюючи ІФ між статями, результати у самців були вищі на 36,6 % ($p < 0,02$)). Ці зміни наблизили досліджуваних щурів за ІФ до контрольних тварин із високим вмістом солі в питній воді. Так у самок ІФ був нижчим всього на 9,3 % ($p < 0,05$), а у самців лише на 5 % ($p < 0,05$) відносно контролю. Слід відмітити, що по відношенню до тварин, які не отримували солі при такому ж поєднанні препаратів, досліджуваний показник у тварин був достовірно вищим на 24,3 % ($p < 0,02$) у самок та на 48,2 % ($p < 0,01$) у самців, а

в порівнянні з абсолютно інтактними тваринами результати у самок були вищі на 27,1 % ($p < 0,02$), у самців – на 40,2 % ($p < 0,01$).

6.4 Морфологічна картина міокарда щурів різної статі при електролітно-стероїдній кардіоміопатії та корекції порушень з використанням L-карнітину

Дексаметазонова модель кардіоміопатії на 14 день у щурів, за даними літератури [192], супроводжується первинними початковими змінами гістологічного характеру, тобто фактично це завершення першого етапу пристосування міокарда і початок формування патогістологічних ознак даної метаболічної кардіоміопатії. На даному етапі вони специфічні, оскільки серце тільки починає перебудовуватись. Як уже зазначалось на початку розділу, у цей період міокард працює зі значним перевантаженням, оскільки механізми компенсації Франкліна-Старлінга виснажуються не одночасно, а поступово. Це, у свою чергу, супроводжується поступовим нарощенням маси і об'єму міокарда шляхом гіпертрофії кардіоміоцитів і накопиченням сполучної тканини (заміщенням через дистрофію метаболічного генезу та перевантаження). Дисбаланс електролітів у плазмі крові у цей час може пришвидшити деструктивні та склеротичні процеси у міокарді. Тому нами було проведено морфологічне дослідження мікропрепаратів міокарда лівого шлуночка з використанням забарвлення гематоксиліном-еозином та за Ван-Гізоном. У досліджених мікропрепаратах (забарвлення за Ван-Гізоном) не виявлено формування прошарків сполучної тканини за усіх модельованих нами умов, що узгоджується з даними літератури щодо термінів методики чистої стероїдної кардіоміопатії, а також може свідчити про те, що високосольова дієта не може значно збільшити власне швидкість виснаження механізмів компенсації в першому періоді формування кардіоміопатії. Про деструктивні процеси у міокарді свідчать виявлені зміни морфології міокарда лівого шлуночка при забарвленні мікропрепаратів гематоксиліном-еозином.

6.4.1 Стан міокарда за умов розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі.

Гістологічне дослідження мікропрепаратів тканин міокарда лівого шлуночка, зафарбованих гематоксиліном-еозином, у всіх групах тварин, що отримували протягом 14 днів дексаметазон виявило нерівномірність забарвлення цитоплазми м'язових клітин еозином (рис. 6.1). Як у самок (рис. 6.1, секція А), так і в самців (рис. 6.1, секція Б) спостерігався набряк строми та периваскулярний набряк. Судинні стінки були деформовані, проте їх цілісність не порушена, виявлено периваскулярну та інтерстиційну лімфоцитарну інфільтрацію, яка була значно вираженою у самців. Також виявлено невелике розволокнення кардіоміоцитів у самок і більш виражене у самців.

Застосування дексаметазону на тлі високого вмісту солі (4 %) у питній воді поглибило патологічні зміни структури міокарда самок (рис. 6.1, секція В) та самців (рис. 6.1, секція Г). Розволокнення кардіоміоцитів, периваскулярний та інтерстиційний набряк суттєво збільшились і фактично були на одному рівні як у самок, так і у самців.

Високий вміст солі у питній воді сприяв збільшенню кількості деформованих кардіоміоцитів та м'язових волокон з нерівномірною товщиною та перескороченням (контрактурою). У самок діапедез еритроцитів як правило обмежувався периваскулярною зоною капілярів, у той час, як у самців частіше спостерігались дрібні крововиливи, еритроцити могли траплятись в інтерстиції, самі судини зачасту були спазмовані. Лімфогістіоцитарна інфільтрація була менш виражена, ніж у тварин які отримували звичайну питну воду, проте закономірність між статями збереглась – у самців вона була більш інтенсивніша, ніж у самок.

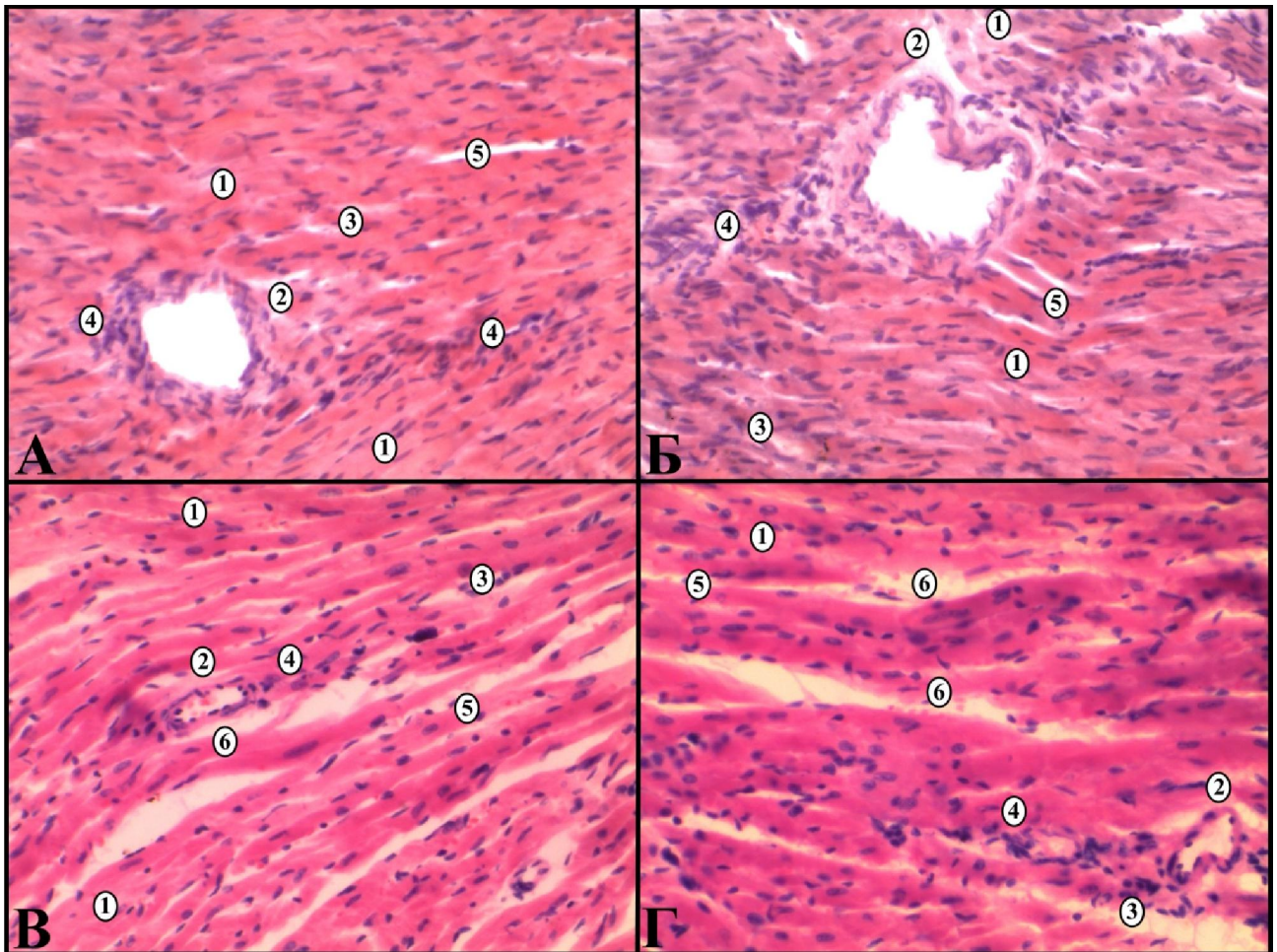


Рисунок 6.1 – Міокард лівого шлуночка тварин різної статі при 14-денному застосуванні дексаметазону (секція А та Б без, та В, Г з підвищеним вмістом солі (4 %) у питній воді, відповідно у самок та самців). Кардіоміоцити з гіпер- та гіпоеозинофілією цитоплазми (1), набряк периваскулярної строми (2) та інтерстицію (3), лімфогістіоцитарна та периваскулярна інфільтрація (4), розволокнені, деформовані кардіоміоцити з нерівномірною товщиною (5), діapedез еритроцитів (6). Збарвлення гематоксилином і еозином. Зб. 200

6.4.2 Стан міокарда при корекції L-карнітином електролітно-стероїдної кардіоміопатії у щурів різної статі

Застосування L-карнітину з метою кардіопротекції у тварин, що підлягали впливу 14-денного застосування дексаметазону, проявилось зменшенням патогістологічних проявів в тканині міокарда лівого шлуночка. Нерівномірність забарвлення кислим барвником – еозином зменшилась у всіх

групах тварин (рис. 6.2). У самок (рис. 6.2, секція А) та самців (рис. 6.2, секція Б) розволокнення кардіоміоцитів не спостерігались.

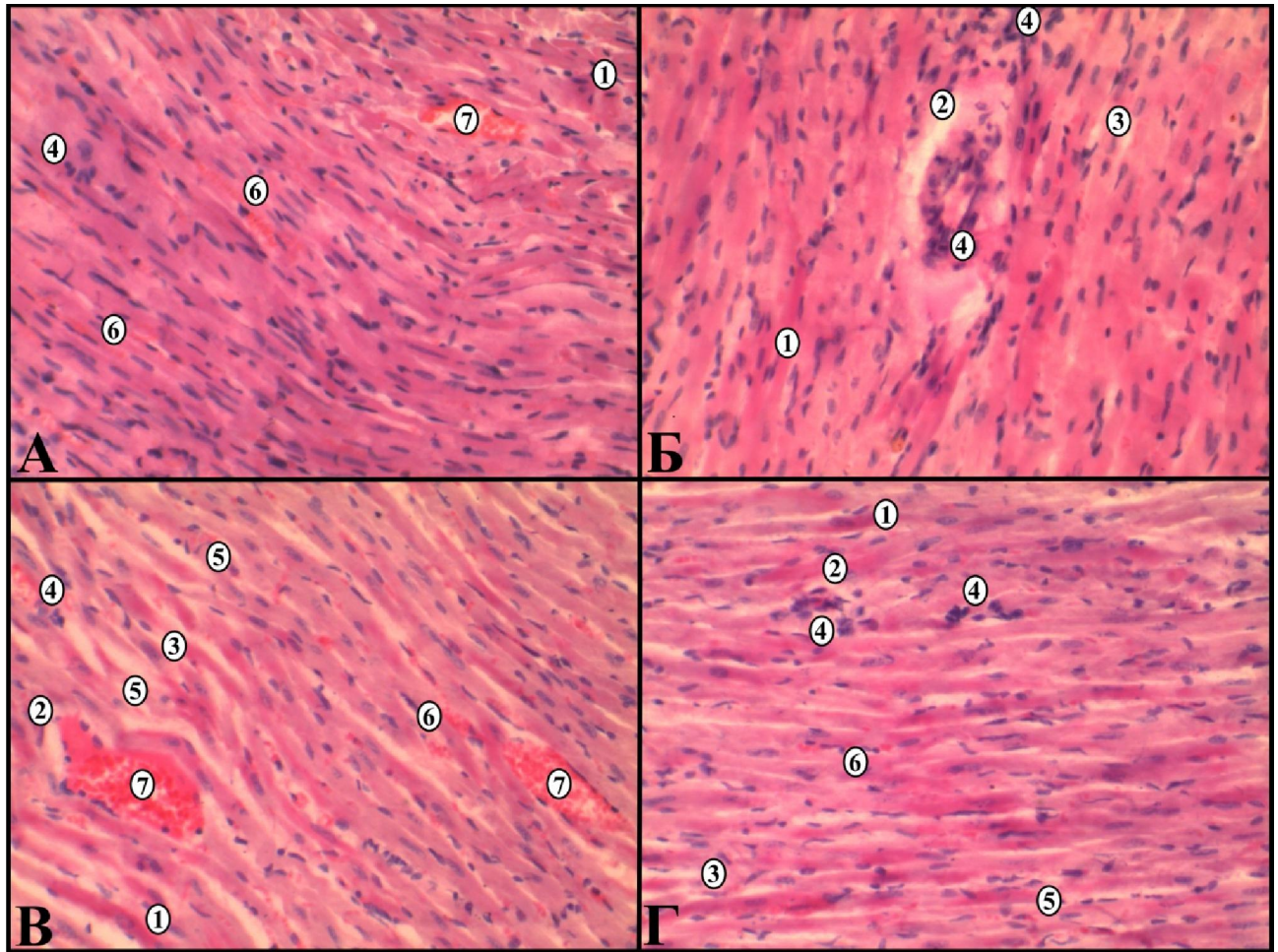


Рисунок 6.2 – Міокард лівого шлуночка тварин різної статі при використанні L-карнітину з метою протекції за 14-денного застосування дексаметазону (секція А та Б без, та В, Г з підвищеним вмістом солі (4 %) у питній воді відповідно у самок та самців). Кардіоміоцити з гіпереозинофілією цитоплазми (1), набряк периваскулярної строми (2) та інтерстицію (3), лімфогістіоцитарна та периваскулярна інфільтрація (4), розволокненні, деформовані кардіоміоцити з нерівномірно товщиною (5), діapedез еритроцитів (6), кровонаповнені венули (7). Зabarвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 200

У самок набряків інтерстицію чи периваскулярного набряку практично не було, венули наповнені кров'ю, судинна стінка не пошкоджена, спостерігається місцями невелика лімфогістіоцитарна інфільтрація. У самців, що отримували L-карнітин спостерігався невеликий інтерстиційний набряк строми, на

мікропрепаратах було видно периваскулярний набряк, також периваскулярну, місцями лімфогістіоцитарну інфільтрацію.

На тлі вживання тваринами води з високим вмістом (4 %) солі та дексаметазону, застосування L-карнітину з метою кардіопротекції хоч і в меншій мірі, але також позитивно вплинуло на патогістологічні прояви модельованої патології. У самок (рис. 6.2, секція В) попри невеликий набряк та наявність діapedезних еритроцитів в інтерстиції, спостерігались добре кровонаповнені венули з непошкодженими стінками. За умов саме комбінованого електролітно-стероїдного пошкодження L-карнітин не зміг повністю вберегти міокард, при мікроскопічному дослідженні також виявились незначно деформовані, різної товщини м'язові волокна, невелике розволокнення, хоча лімфогістіоцитарної інфільтрації практично не було. Подібна гістологічна картина була і в самців (рис. 6.2, секція Г) – на відміну від самок у самців все таки були прояви саме локальної лімфогістіоцитарної та периваскулярної інфільтрації з діapedезом еритроцитів, а також більш деформовані кардіоміоцити з деформованими поліморфними за формою, розмірами та інтенсивністю забарвлення ядрами.

На основі проведених досліджень у розділі 6 можна зробити наступні проміжні висновки:

1. Чиста маса серця, маса лівого шлуночка, міжшлуночкової перегородки вища у самців, порівняно із самками (в 1,4, 1,5 та 1,4 раза; ($p < 0,01$, відповідно)). Прийом дексаметазону і особливо високий вміст солі у питній воді призводять до збільшення досліджуваних мас, що відповідно підтверджує розвиток кардіоміопатії.

Зміни маси міжшлуночкової перегородки відбуваються за рахунок саме частини лівого шлуночка. Маса правого шлуночка та частина міжшлуночкової перегородки правого шлуночка суттєво реагують збільшенням (в 1,6 та 1,8 раза ($p < 0,001$), відповідно) у самців на тлі чистої дексаметазонової кардіоміопатії. L-карнітин сприяє зменшенню аналізованих величин як самостійно, так і при

розвитку модельованої патології, що вказує на його явні протекторні властивості.

2. Збільшення площі поверхні лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки спостерігається при розвитку стероїдної кардіоміопатії у самців (збільшення в 1,2 раза ($p < 0,02$) двох показників) та електролітно-стероїдної у самок (в 1,3 та 1,5 раза; ($p < 0,02$), відповідно). Застосування L-карнітину сприяє попередженню змін показників (вказані площі достовірно не відрізнялись від таких у групі інтактних).

3. Виражене збільшення серцевого індексу умов дії дексаметазону чітко вказує на розвиток кардіоміопатії (у самок в 2,1 раза, у самців в 2,7 раза; $p < 0,001$), особливо при підвищеному вмісті NaCl у питній воді (у самок в 2,3 раза, у самців в 4,1 раза; $p < 0,001$). L-карнітин не запобігає повністю електролітно-стероїдному пошкодженню серця у самців, даний показник у них залишається збільшеним на 65 % ($p < 0,01$), порівняно з інтактними тваринами.

4. Шлуночковий індекс у самок, за умов моделювання стероїдної кардіоміопатії достовірно не змінюється, що при наявних змінах серцевого індексу свідчить про рівномірну гіпертрофію правого та лівого шлуночків. У самців за даних умов гіпертрофія правого шлуночка незначно переважала (17,5 %; $p < 0,05$). Високий вміст NaCl (4 %) у питній воді, особливо при розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії, навпаки, призводить до гіпертрофії переважно за рахунок лівого шлуночка у тварин обох статей (більш виражено у самців – в 1,4 раза ($p < 0,02$) нижчий показник, ніж у самок). L-карнітин проявляє недостатні властивості щодо нормалізації змін (достовірні зміни шлуночкового індексу) рівня інтактних тварин. Дані результати відносно розподілу гіпертрофії між правим та лівим відділами серця підтверджують аналогічними змінами індексу Фултона, який враховує окрім правого та лівого шлуночків ще і міжшлуночкову перегородку.

5. Питомі маси лівого та правого шлуночків серця самців вищі в порівнянні з самками, причому для лівого шлуночка різниця збільшується на тлі високого вмісту солі у питній воді та особливо дії дексаметазону, в той час

як для правого шлуночка ця відмінність навпаки зменшується. За даних умов в правому шлуночку швидше починається дилатація, а в лівому продовжується гіпертрофія, що підтверджує планіметрично-морфометричний індекс (зміни показника не виникають при вживанні звичайної питної води, але при підвищеному вживанні солі і особливо при електролітно-стероїдному пошкодженні він значно зростає (в 1,4 раза ($p < 0,02$) у тварин обох статей). За таких умов L-карнітин повністю не нормалізує даний показник до рівня інтактної величини лише у самців.

6. Первинний етап розвитку кардіоміопатії під впливом тривалої дії дексаметазону підтверджується наявністю морфологічних ознак початку деструктивних процесів у міокарді лівого шлуночка, зокрема гіпер- та гіпоеозинофілії цитоплазми кардіоміоцитів, структурного розволокнення, деформації та нерівномірності товщина, периваскулярного набряку та набряку строми, периваскулярної та лімфогістіоцитарної інфільтрації (у самців більш виражені зміни ніж у самок). На тлі вживання тваринами води із підвищеним вмістом натрію хлориду вказані зміни значно посилюються, за винятком лейкоцитарної інфільтрації, яка, навпаки, зменшується. У міокарді самок діapedез еритроцитів, як правило, обмежується периваскулярною зоною, у той час, як у самців еритроцити проникають в інтерстицій, а також виникають дрібні вогнища крововиливів.

7. L-карнітин суттєво зменшує прояви деструктивних процесів у міокарді. У самців при цьому мають місце невеликий інтерстиційний і периваскулярний набряк та периваскулярна, місцями лімфогістіоцитарна інфільтрація. У самок формується лише зональна лімфогістіоцитарна інфільтрація. За умов комбінованого електролітно-стероїдного впливу L-карнітин не запобігає розвитку пошкодження міокарда, натомість залишаються деформовані різної товщини м'язові волокна, незначне їх розволокнення, а у самців – з деформованими, поліморфними ядрами. Разом з тим у самців зберігається діapedез еритроцитів, локальна периваскулярна та лімфогістіоцитарна інфільтрація. Характерним для обох статей є закономірне

зменшення лейкоцитарної інфільтрації на тлі вживання тваринами питної води з підвищеним вмістом солі.

Результати досліджень, наведені в даному розділі, опубліковано в наукових виданнях [19, 21]

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою нашого дослідження було з'ясування механізмів пошкодження міокарда під впливом глюкокортикостероїду – дексаметозону, а також порушення обміну одного з найважливіших електроліту у організмі – хлориду натрію. Для цього моделювали пошкодження серця за різних умов – при звичайному та підвищеному вмісту натрію хлориду у питній воді. Також досліджували кардіопротективні властивості L-карнітину, який застосовували для корекції порушень, що виникали при моделюванні патології.

Дослідження проведені з використанням електрофізіологічних (електрокардіоінтервалографія за Баєвським, визначення чутливості серця до екзогенного (внутрішньояремне введення ацетилхоліну-хлориду) та ендогенного (електричне подразнення периферичного відрізка блукаючого нерва)), біологічного (визначення вмісту ацетилхоліну у міокарді передсердь та шлуночків), біохімічних (вміст нітрит-аніону у сироватці крові та міокарді, загальна холінестеразна активність, стан антиоксидантних систем, активність перекисного окиснення ліпідів), морфометричних (масо- та планіметрія) та морфологічних методів.

На даний час як світова, так і статистика нашої країни свідчить, що однією з провідних причин смертності, інвалідизації та шпиталізації людей є серцево-судинна патологія [74, 120, 122, 155]. Найпоширенішими факторами ризику, що призводять до цієї групи захворювань є артеріальна гіпертензія, психоемоційні перевантаження, надмірна маса тіла та гіпокінезія. Етіологія даної групи патологій досить різноманітна, враховуючи велику кількість нозологій, що до них відносяться [155]. Проте кінцевим результатом прогресування більшості таких захворювань є, як правило, формування серцевої недостатності, незалежно від того, чи патогенез передбачав пошкодження чи перевантаження. Розвиток хронічної серцевої недостатності

на першому етапі завжди передбачає активацію компенсаторно-приспосувальних механізмів, що безумовно, веде до ремоделювання камер серця, тобто фактично розвивається кардіоміопатія. Одночасно з масою набутих кардіоміопатій потрібно обов'язково враховувати і спадкові її форми, пов'язані з дефектами конкретних генів, адже фактори ризику, що сприяють виникненню набутих кардіоміопатій, часто одночасно є провокуючими для запуску вроджених. На одному рівні, поряд з кардіоміопатіями ішемічного генезу, стоять кардіоміопатії метаболічного, ендокринного генезу. Окрім чистих досить поширених ендокринопатій, досить часто до порушення гормонального статусу призводить також і побічна дія ліків. Власне в медичній практиці практично немає галузі, де можуть обійтись без використання глюкокортикостероїдів. Вони особливо ефективно використовуються при протизапальній терапії патологій ревматологічних хворих, лікуванні системних захворювань сполучної тканини, при алергіях, в якості імуносупресивної терапії. Звичайно, за тривалий час використання, окрім позитивних ефектів, відомі і серйозні побічні ускладнення глюкокортикостероїдів, як, наприклад, синдром Кушинга, гіпофункції наднирників, порушення обміну ліпідів (дисліпопротеїнемія), глюкози (гіперглікемія), кальцію (остеопороз), вторинна артеріальна гіпертензія, серцево-судинний ризик (більша частота ІХС, серцевої недостатності, інсультів, аритмій, а також випадки раптової смерті після пульс-терапії) і навіть порушення психіки [152, 153, 182]. Власне сукупність відомих негативних метаболічних, ендокринних ефектів глюкокортикостероїдів при тривалому застосуванні, а також їхня здатність впливати безпосередньо на обмінні процеси у мітохондріях призводять до розвитку кардіоміопатії [63, 96, 139]. Такі кардіоміопатії є по своїй суті дилатаційними з фактично найбільшою часткою серед інших видів кардіоміопатій (гіпертрофічної та рестриктивної), також вона вважається третьою за частотою причиною виникнення серцевої недостатності (після ішемії та токсичних уражень). При цьому потрібно враховувати, що неістинна гіпертрофічна кардіоміопатія (0,5 % людей із дефектом певних генів, який і призводить до її виникнення), часто переходить у

дилатаційну (близько 20-35 % дилатаційних кардіоміопатій – це її ідіопатична форма, яку пов'язують із близько 20 генами, частина з яких також детермінує згадану неістинну гіпертрофічну кардіоміопатію). Стосовно первинних рестриктивних кардіоміопатій, хоч і етіологія їх виникнення недостатньо вивчена, вони виникають лише за певних обмежених захворювань, наприклад, хвороба Лефлера, глікогенози, променева хвороба, гемохроматоз, саркоїдоз, склеродермія, амілоїдоз. Тобто, в порівнянні з гіпертрофічними та дилатаційними кардіоміопатіями вони не так поширені.

Особливу увагу до себе привертає той факт, що у статистиці захворюваності в кількісному співвідношенні переважають чоловіки над жінками. Співвідношення хворих чоловіків і жінок власне на дилатаційну кардіоміопатію становить 5:1, у той час лікування, на жаль, до сьогоднішнього дня досі залишається не диференційованим залежно від статі [72, 185]. Власне багато досліджень з моделюванням серцево-судинної патології, у тому числі на тлі ендокринологічних порушень, показують суттєві відмінності реакції серця залежно від статі. Тому вивчення саме статевих особливостей механізмів розвитку модельованої кардіоміопатії було ключовим у цій роботі.

Молекулярні механізми дії глюкокортикостероїдів на міокард багатогранні, складні, досить часто лише частково зрозумілі. Основна їх дія здійснюється через стереоспецифічні білки внутрішньоклітинних рецепторів фактично усіх клітин (у тому числі кардіоміоцитів). Ще однією мішенню для глюкокортикостероїдів є неселективний мінералокортикоїдний рецептор, до якого виявлено спорідненість. Така стимуляція, у свою чергу, призводить до посилення реабсорбції натрію нирками, збільшення концентрації його у крові, збільшення об'єму циркулюючої крові, підвищення артеріального тиску, що створює передумови для перевантаження чи пошкодження міокарда [50, 162]. Порушення електролітного обміну можуть значно посилюватись за умов наявності у пацієнта поєднання одночасно кількох факторів, як наприклад, ендокринопатії, ниркової патології (глюкокортикоїди, окрім впливу на реабсорбцію натрію, здатні впливати на нирковий кровообіг, швидкість

клубочкової фільтрації, пришвидшувати виведення калію, синтез ангіотензиногену, атріального натрійуретричного пептиду), вживання надмірної кількості кухонної солі [208, 218]. Надмірне вживання солей натрію є ще й фактором ризику артеріальної гіпертензії, яка безумовно буде збільшувати навантаження на міокард [145, 67, 146, 216], а це, у свою чергу, буде тільки прискорювати і посилювати процеси пошкодження міокарда. Класичним прикладом цього є експерименти Сельє, в яких показано, що у щурів, які отримували гормони кори наднирників та дієту саме з великими дозами солей натрію вже через 11-12 діб у міокарді з'являються некрози [145]. Це частково пояснюється здатністю глюкокортикостероїдів збільшувати проникність мембран кардіоміоцитів до іонів натрію, що призводить до їх накопичення в середині клітини, порушення гідратації, і фактично до «осмотичного вибуху», тобто до загибелі [86, 218]. Але одночасно при такому простому на перший погляд механізмі незрозумілим залишається питання про значні статеві відмінності, які власне і підтвердились у нашій роботі. Очевидно, що існують інші механізми, які можуть запобігати і сприяти розвитку даної патології [41, 76]. Серце – досить автономний орган, але інтенсивність його роботи все таки залежить від систем управління з боку центральної нервової системи. Нейрогуморальний баланс залежить від багатьох компонентів, сюди відноситься і система нейрогормонів і компоненти ренін-ангіотензинової системи, ендотелін і вазопресин, калікреїн-кінінова та простациклінова системи, які можуть безпосередньо впливати на процеси ремоделювання. Беззаперечним лідером за впливом на серце є автономна нервова система, яка однією своєю частиною – симпато-адреналовою має стимулюючі впливи на роботу та катаболічні процеси міокарда, а іншою – парасимпатичною сприяти більш економним, енергоефективним режимам роботи, та відома своїми трофічними впливами на тканини [26]. Власне баланс парасимпатичної та симпатичної ланок часто визначають здатність серця забезпечувати насосну функцію за критичних умов, зокрема енергодефіциту [24]. Крім того, на першому етапі формування кардіоміопатії зміни носять як правило

функціональний та метаболічний характер з боку серця, тому їх вивчення дозволяє краще зрозуміти механізми пошкодження серця, оцінити шляхи адаптації та, можливо, навіть в майбутньому, використовувати в якості критеріїв діагностики в даному періоді, коли клінічні симптоми чи інструментальні показники дуже неспецифічні і на практиці практично не дозволяють діагностувати дану патологію.

Для того, щоб дати оцінку стану автономної нервової регуляції діяльності серця при моделюванні стероїдної (дексаметазонової) та елетролітно-стероїдної кардіоміопатії, на першому етапі досліджень ми провели кардіоінтервалометрію з математичним аналізом серцевого ритму. На 15 день з моменту початку застосування дексаметазону спостерігали динаміку аналізованих показників. Показник моди варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів обох статей достовірно знизився, що вказувало на зниження автономності серцевої діяльності. Причому у самців показник моди був нижчим, ніж у самок, на 17 %, тобто їхнє серце виявилось більш залежним від центральних контурів управління його роботою. Комбінована дія і високого вмісту натрію хлориду у питній воді, і дексаметазону ще більше знижувало вказаний показник (в 1,1 раза у самок і в 1,3 раза у самців), і відповідно поглиблювало залежність роботи серця від центральної нервової системи. Виявити, за рахунок яких саме ланок автономної нервової системи збільшувався контроль за серцем, допоміг аналіз показників амплітуди моди та величина варіаційного розмаху кардіоінтервалометрії. Збільшення першого показує на активацію симпатичної ланки, а другого – парасимпатичної. У самок амплітуда моди збільшилась після прийому дексаметазону на 19 %, за умов високого вмісту солі у питній воді. Ця різниця ще більше зросла, досягнувши рівня 44 %, порівняно з інтактними. У самців амплітуда моди також збільшувалась, але вміст електроліту в питній воді не вплинув на різницю і вона залишилася на рівні 20 %. На перший погляд видно, що тонус симпатичної ланки автономної нервової системи у самок у процесі розвитку кардіоміопатії переважає тонус її у самців і повинен погіршувати умови перебігу патології

саме у самок, але слід пам'ятати і про антагоністичні впливи з боку холінергічної ланки автономної системи. При аналізі динаміки варіаційного розмаху також виявлено різну, у залежності від статі, реакцію – у самок за дії дексаметазону, особливо на тлі високого вмісту солі у питній воді, він збільшився в 1,5 раза, у той час, як у самців ні дексаметазон, ні хлорид натрію на величину цього показника не впливали. Тобто, можна припустити, що механізм паралельної активації холінергічної ланки автономної нервової системи у самок може мати захисну функцію, обмежуючи активність симпатичної. Підтвердженням цієї думки є факт зниження у самок інтегрального показника – індексу напруження (на 15 %), а у самців навпаки його зростання за умов електролітно-стероїдного пошкодження (в 1,7 раза). Фактично значне зростання показника свідчить про посилення напруження регуляторних систем як реакцію на стрес, спровоковану, з одного боку, дією дексаметазону та високого вмісту натрію хлориду у питній воді, з іншого боку, неможливістю самців так само ефективно пристосуватись до даних умов із-за особливостей дії чоловічих та жіночих статевих гормонів. Наслідком таких змін регуляції і одночасно доказом виникнення саме стресової реакції є прояви рекордної тахікардії у самців (619 ± 21).

Оскільки кортикостероїди відіграють важливу роль в енергетичному забезпеченні клітин шляхом підтримання в клітині метаболізму ліпідів, а слід відмітити, що в кардіоміоцитах АТФ синтезується при окисненні глюкози і жирних кислот (окиснення ліпідів є більш вигідним з точки зору використання кисню і енергетичної цінності грама глюкози і жирів), то порушення енергетичного забезпечення клітини є одним з механізмів її пошкодження і загибелі [28, 51, 133]. Як уже згадувалось, активація симпатoadреналової системи на цьому фоні буде сприяти неекономному, іноді нераціональному в даних умовах використанні енергії і відповідно з одночасним поєднанням із натрію хлоридом (гідратація кардіоміоцитів та збільшення навантаження на серце через підвищений артеріальний тиск), то це буде значно прискорювати деструктивні процеси в міокарді і відповідно розвиток кардіоміопатії. Пошук

препаратів, які були би здатні у першу чергу попередити процеси пошкодження серцевого м'яза у такому разі повинен починатись із засобів, які можуть вплинути на ефективність енергетичного забезпечення кардіоміоцита в стресових умовах, тобто в умовах дії кортикостероїдів. До такої речовини можна віднести природну амінокислоту L-карнітин. Без нього фактично неможливі процеси транспорту жирних кислот у мітохондрії. L-карнітин утворює з довголанцюговими карбоновими кислотами ефірні зв'язки, транспортується через мітохондріальну мембрану у вигляді ацилкарнітину. У мітохондріальній матриці він розпадається знову на карнітин, а жирні кислоти кон'югуються до коензиму А і вступають на шлях β -окислення та синтезу кетонів. Карнітин при цьому повертається назад до цитоплазми у новий цикл доставки жирних кислот до мітохондрій [35, 43, 44, 124]. Але це не єдина його корисна функція в контексті впливу на мітохондрії чи клітини в цілому при негативній дії глюкокортикоїдів. Так, наприклад, відомо, що L-карнітин здатний попереджати дисфункцію мітохондрій, які можуть виникати при ішемії чи реперфузії, викликану активацією мега-пори (MPTP) з транспортною здатністю до 1,5 кДа [40, 135, 150]. Відомими наслідками такої активації є апоптоз чи некроз (як приклад MPTP відкривається при переході проапоптозних мітохондріальних білків у цитоплазму з активацією каспаз, що, у свою чергу, призводить до зникнення іонного градієнта внутрішньої мембрани мітохондрії, зупинку утворення АТФ і загибель клітини) [44, 124, 135, 150]. Також відомі ефекти L-карнітину на глюкокортикоїдні рецептори- α (GR α), зокрема його здатність знижувати спорідненість до стероїду. Більше того, через вплив на рецептори препарат здатний здійснювати імуномодуляцію (наприклад пригнічувати вивільнення фактору некрозу пухлин - α , інтерлейкіну-12) та регулювати гени, які експресуються власне глюкокортикоїдами [142, 184, 195].

У даному дослідженні ми спробували використати L-карнітин в якості протектора для попередження або зменшення проявів стресорної реакції за умов дії дексаметазону та його комбінації на тлі високого вмісту натрію

хлориду у питній воді. Нам вдалося, завдяки такій превентивній мірі, досягнути в тварин в обох статей максимального наближення показника моди до рівня інтактних та повної нормалізації амплітуди моди у самок. Тож, і в даному випадку проявились особливості регуляції діяльності серця у тварин різної статі. У самців амплітуда моди зростала як при контрольному використанні L-карнітину, так і при розвитку дексаметазонової кардіоміопатії (на 30 %, при цьому високий вміст солі у воді не мав впливу на даний показник). Активність симпатичної ланки автономної нервової системи при цьому компенсувалась підвищенням тону парасимпатичної ланки (показник варіаційного розмаху під впливом L-карнітину зріс в 1,4 раза). Високий вміст натрію хлориду також не проявив у даному разі помітної дії. Використанням L-карнітину в якості протектора, на нашу думку, вдалось досягнути досить щадних режимів роботи серця, адаптації до стресу, адже частота серцевих скорочень та індекс напруження практично нормалізувались (останній у самок був навіть на 25 % нижче рівня інтактних).

Як показує практика, внутрішньоклітинна недостатність енергії АТФ при дисфункції мітохондрій, наприклад, при ішемії (незалежно від причин) призводить до порушення роботи іонних pomp. Звісно ж кардіоміопатія не є виключенням з цього правила, особливо в комбінації з гіпернатрійемією, спричиненою надмірним вживанням солі. Гіпергідратація кардіоміоцитів і можливий лізис через запуск апоптозу чи некрозу в цьому випадку не є єдиною проблемою. Клітини синусового вузла володіють здатністю до автоматизму і це, у свою чергу, веде до того, що вони є основним «генератором», який власне і забезпечує в нормі автономність роботи серця. Зміна електrolітного розподілу всередині і ззовні мембрани цих клітин, звичайно ж, призводять до порушень нормальної генерації імпульсів, порушення провідності провідної системи серця, іннервації його (у першу чергу блукаючим нервом), електричної нестабільності самих кардіоміоцитів і відповідно до розвитку аритмій. Також до розвитку аритмій може призвести і зміна чутливості рецепторів самого синусового вузла під впливом накопичення натрію у клітинах (у першу чергу

ацетилхолінових, оскільки блукаючий нерв є все таки основним нервом, що іннервує серце). У клініці наявність таких аритмій, як фібриляція передсердь, шлуночкові тахікардії та екстрасистолії, блокада лівої ніжки пучка Гісса (більше ніж у 50 % випадків) фактично є одним з важливих критеріїв для постановки діагнозу дилатаційної кардіоміопатії на другому етапі її формування, коли симптоми ще більш неспецифічні (цей період ще називають періодом одночасної гіпертрофії з атрофією, коли відбувається фактично нарощення м'язової маси при практично незмінних розмірах). Виникає питання, чи може L-карнітин, який, як вже зазначалось вище, здатний впливати на кортикостероїдні рецептори ($GR\alpha$) та на вже згадані ацетилхолінові рецептори, як наприклад, ще одна амінокислота, зокрема L-аргінін [30]. У цих дослідженнях також показано, що аргінін здатний змінювати ще й інтенсивність вивільнення нейромедіатора у синаптичну щілину. То чи не можуть L-карнітин, чи високий рівень натрію в середині нервових клітин змінити умови проведення електричного імпульсу, чи вивільнення ацетилхоліну в синаптичну щілину? У подібних дослідженнях також описано вплив аргініну на загальну холінестеразну активність та власне вміст (синтез) ацетилхоліну в міокарді шлуночків та передсердь [29]. Звичайно, логічним буде і наступне питання про таку здатність L-карнітину, оскільки, як уже згадувалось вище, він має здатність до експресії геному, зокрема мова йшла про гени, які експресуються кортикостероїдами. Отже, цілком можлива здатність експресії і генів, які відповідають, наприклад, за синтез ацетилхоліну чи ацетилхолінестерази. У доступній літературі ми не знайшли досліджень, які могли б дати відповідь на такі запитання. Чутливість холінорецепторів синусового вузла, інтенсивність вивільнення ацетилхоліну в терміналях, його синтез і розпад – це ті важливі компоненти, зміна яких, незважаючи на високу активність ядер блукаючого нерва, може перешкодити холінергічній ланці здійснити протекторні впливи на серце.

Тому наступним етапом наших досліджень стало вивчення реакції серця на внутрішньояремне введення екзогенного ацетилхоліну хлориду (тобто

вивчення чутливості холінорецепторів до нейромедіатора) та до ендogenous ацетилхоліну (електричне подразнення блукаючого нерва). Порівняння інтенсивностей брадикардії при цьому дозволяє оцінити інтенсивність вивільнення ацетилхоліну в синаптичні щілини. Також ми визначали вміст ацетилхоліну та загальну холінестеразну активність у міокарді передсердь та шлуночків. Причому вміст ацетилхоліну в шлуночках є переважно його метаболічною фракцією. При дослідженні виявлено, що загальна холінестеразна активність у міокарді щурів обох статей під впливом L-карнітину зменшується у передсердях на 30 %, у шлуночках – на 10 %. Дексаметазон та високий вміст солі проявили здатність незначно (на рівні до 10 %) підвищувати активність. На вміст метаболічної фракції ацетилхоліну (у міокарді шлуночків) вони мало впливали, окрім самців, які мали високий рівень натрію хлориду у питній воді (накопичення було також на рівні 10 %). Інтенсивність брадикардії на електричне подразнення блукаючого нерва та екзогенний ацетилхолін зменшувалося у тварин обох статей при дії L-карнітину, дексаметазону та на тлі підвищеного вмісту натрію хлориду. Особливо це було виражено у самців, що в принципі може частково пояснити, чому за таких умов обмежувались холінергічні впливи на серце і виникла яскрава стресорна реакція (описане вище збільшення індексу напруження, рекордна тахікардія), але зовсім незрозумілим виглядає активація холінергічної ланки автономної нервової регуляції (збільшення варіаційного розмаху). Власне фактично чітку відповідь на це запитання нам дає аналіз вмісту ацетилхоліну (переважно його медіаторної фракції) у передсердях і фактично показує, що відповідь серця на холінергічні впливи в умовах розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії залежала в основному від синтезу медіатора. У серці самок під впливом L-карнітину (у тому числі і при дії дексаметазону) вміст ацетилхоліну збільшувався незначно (як і варіаційний розмах). Високий вміст солі у питній воді цю реакцію незначно (у середньому на 10 %) послаблював, то у даному разі очевидним є зменшення синтезу за рахунок саме метаболічної фракції (що видно при аналізі вмісту ацетилхоліну в

шлуночках цих тварин). За умов дексаметазонової кардіоміопатії у самок (при монотерапії) досить суттєво (в 1,3 раза без, та в 1,5 раза з високим вмістом натрію хлориду у питній воді) збільшувався вміст (синтез) медіаторної фракції ацетилхоліну, що також корелює з варіаційним розмахом. У самців синтез нейромедіатора мало залежав від умов розвитку стероїдного пошкодження міокарда. Очевидно, що це і було ключовим моментом у неможливості такої ж адаптації серця самців, порівняно із самками, що призвело до виражених проявів стресорної реакції у них. На противагу цьому L-карнітин різко збільшував у них вміст ацетилхоліну в передсердях – в 1,5 раза у тварин з нормальним рівнем хлориду натрію (у тому числі і при пошкодженні міокарда дексаметазоном) та у 2,2 раза на тлі високого вмісту солі у питній воді. Даний ефект L-карнітину забезпечив позитивний прояв за рахунок підсилення тонусу холінергічної ланки автономної нервової системи, зменшити величину стресорної реакції у самців і захист серця від значного пошкодження.

Отримані в досліді результати вказують на підсилення стресорної реакції у відповідь на дію глюкокортикоїдів, що стало беззаперечним фактом пошкодження кардіоміоцитів не тільки за рахунок ефектів їх самих, а й енергетичного дефіциту, спровокованого цією реакцією, у тому числі і через ендотеліальну дисфункцію [32]. Дані фактори одночасно, у поодиночці і в сукупності, призводять до генерації активних форм кисню та зниження біодоступності монооксиду азоту в якості вазодилататора, що може додатково призвести до порушення тонусу коронарних судин і призвести до ще більшої ішемії (фактично формується замкнуте коло) [50, 52, 162]. Підвищене метаболічне та судинодинамічне навантаження на серце може стати вирішальним фактором виживання кардіоміоцитів.

Наступним етапом роботи було вивчення вмісту одного із основних метаболітів монооксиду азоту, за яким можна судити про його обмін – нітрит-аніону (NO^{2-}). Визначення даного метаболіту у сироватці крові дозволяє оцінити стан периферичних судин, а в шлуночках – коронарних [27], особливо це важливо в умовах підвищеного вмісту хлориду натрію у питній воді. Відомо,

що такі умови призводять до зменшення просвіту судин і розвитку артеріальної гіпертензії (а це додаткове навантаження на серце в умовах його пошкодження кортикостероїдом) [67, 145, 146, 216]. У літературі також описано і про вазоконстрикторний вплив кортикостероїдів на тонус артеріол, і проникність капілярів [86]. Передсердя у щурів мають дуже малу масу, відповідно у них судини дуже дрібні, тому на вміст нітрит-аніону більше впливає монооксид азоту, який утворюється в процесі нітрооксидативного стресу. Окрім функцій вазодилататора, він ще володіє у низьких та нормальних концентраціях протиапоптичною активністю, у високих – проапоптичною, а також відноситься до активних форм кисню [8, 11]. У міокарді передсердь за рівнем нітрит-аніону відрізнялись в залежності від статі – у самок він був вищим від самців за всіх умов експерименту в середньому на 13-15 % і не залежав ні від прийому дексаметазону, ні солі тваринами. Щури різної статі між собою також відрізнялися за вмістом нітрит-аніону в шлуночках та сироватці крові, але різниця була менша – у середньому від 5 до 10 %. Тривале застосування дексаметазону і підвищений вміст натрію хлориду у питній воді супроводжувався зниженням даного метаболіту в міокарді шлуночків та в сироватці крові, а поєднання цих факторів потенціювало дію один одного. Відомо, що індукбельна NO-синтаза (iNOS) з'являється у багатьох клітинах (макрофаги, нейтрофіли, кератиноцити, фібробласти, хондроцити, остеокласти) тільки після її індукції, наприклад, цитокінами ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП [53]. Також цей процес може запускатись активними формами кисню, гормонами, які діють через систему циклічного АМФ (адреналін, глюкагон) [11]. У нашій ситуації в самців, коли виникла стресорна реакція, така активація могла б захистити серце, але як відомо, глюкокортикоїди мають власне імунодепресорну властивість, що призводить до блокування цього механізму. Це і пояснює порушення продукції монооксиду азоту і у самців, і у самок при дії дексаметазону (зниження вмісту нітрит-аніону). Дію солі на рівень нітрит-аніону пояснює пригнічення сіллю перетворення асиметричного диметиларгініну у монооксид азоту [161]. L-карнітин як самостійно, так і при

розвитку електролітно-стероїдного пошкодження міокарда призводить до синхронного зростання вмісту нітрит-аніону в сироватці крові і міокарді шлуночків. До рівня інтактних не відновлювався тільки показник вмісту нітрит-аніону у сироватці крові самців, що отримували тривалий час дексаметазон за високого вмісту солі у питній воді. Такий ефект можна пояснити тим, що L-карнітин має здатність до зниження в крові рівня проатерогенних форм ліпопротеїдів [133, 151, 152, 200, 205], у той час відомо, що ліпопротеїди низької густини є потужними інгібіторами синтезу монооксиду азоту, тромбоксану A₂, серотоніну у тромбоцитах, що, у свою чергу, також призводить до ендотеліальної дисфункції [11].

Основними наслідками порушення функціонування серця за умов перевантаження, метаболічних порушень, стресорної реакції, що виникають під впливом кортикостероїдів, високої концентрації натрію у питній воді, звичайно, є пошкодження клітин, у першу чергу, кардіоміоцитів. Проміжними між нормальним фізіологічним станом клітини і її загибеллю завжди є умови функціонування, коли власне клітина вже зазнає первинних ушкоджень, насамперед мембран. Адже саме руйнація мембрани «ставить кінцеву крапку» у постійній боротьбі між процесами відновлення і пошкодження (зупинка всіх метаболічних процесів). Як показали попередні етапи дослідження, за умов розвитку електролітно-осмотичної кардіоміопатії виникає активація симпато-адреналової системи (стрес). Як відомо, наслідком стресу в клітині є накопичення вільних радикалів. З іншого боку, ще одним джерелом активних форм кисню є тривалий прийом кортикостероїдів, які мають значні катаболічні ефекти на міоцити [84, 105, 106, 136]. Збільшене навантаження на міокард через зростання артеріального тиску від надмірного вживання солі [145, 146] є не єдиним фактором, що може на тлі стресу чи дії кортикостероїдів порушувати метаболізм у кардіоміоциті і посилювати процеси пошкодження. Глюкокортикостероїди мають здатність збільшувати проникність мембран кардіоміоцитів до іонів натрію, а їх накопичення в середині клітини, у свою чергу, призводить до підвищення гідратації, що фактично саме по-собі здатне

викликати «осмотичний вибух» клітини, її деструкцію, не говорячи вже про порушення роботи мітохондрій і білків [86, 218].

Оцінити стан клітинних мембран кардіоміоцитів, активність їх первинного пошкодження активними формами кисню та вторинного пошкодження продуктами деструкції мембрани дозволяє визначення вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у міокарді шлуночків. Не менш важливим на цьому етапі досліджень було визначення ще одного протекторного механізму, який може визначати інтенсивність процесів ушкодження міокарда при розвитку модельованої патології – активності ферментів антиоксидантної системи (АОС). По суті за фізіологічних умов активні форми кисню утворюються завжди, при дії шкідливих факторів їх продукція збільшується, але саме антиоксидантна система є основним компенсаторно-приспосувальним механізмом для збереження всіх біомолекул у клітині, у першу чергу, її мембрани. Монооксид азоту дійсно є високоактивною молекулою і при високих його концентраціях може виступати в якості вільного радикалу. З іншого боку, він має здатність до активації супероксиддисмутази (СОД), або й самого супероксидного аніон-радикалу [8].

У результаті проведених експериментів виявлено, що тривале застосування дексаметазону супроводжується пригніченням активності каталази та СОД (у 2 рази) у тварин обох статей за всіх умов експерименту (за винятком самців, що отримували воду із підвищеним вмістом натрію хлориду у питній воді, у них активність СОД знизилась у 3,9 раза). На нашу думку, це, у першу чергу, пов'язано із мітохондріальною дисфункцією, адже синтез ферментів (білків) залежить від наявності енергії АТФ у клітині, другий важливий механізм – це відомі катаболічні ефекти кортикостероїдів (пригнічення синтезу та активація розпаду білків) [84, 105, 136]. Щодо негативної дії високого вмісту натрію хлориду у питній воді, то ще додатково гіпергідратація клітини з порушенням колоїдів (і відповідно ще більше пригнічення активності білкових молекул) [218]. Доказом цього є чисто метаболічна (позитивна з точки зору відновлення активності вказаних

ферментів) дія L-карнітину на інтенсифікацію утворення мітохондріями енергії. Винятком виявились самці, що вживали воду із високим вмістом солі, в яких повного відновлення досягнути не вдалось (активність СОД все ще залишалась нижчою на 12 % від інтактних тварин). Звичайно, що такі зміни активності основних ферментів антиоксидантного захисту призвели до накопичення продуктів ПОЛ у кардіоміоцитах шлуночків серця. Дексаметазон сприяв накопиченню дієнових, трієнових кон'югатів (первинних продуктів пошкодження клітинних мембран) та ТБК-активних продуктів (вторинних продуктів) у тварин обох статей, більше у самців (у середньому на 10 %). Очевидним і закономірним буде інтенсивніше пошкодження мембрани при додатковому іонному навантаженні на неї (при високому вмісту солі у питній воді). Вміст продуктів ПОЛ зріс при таких умовах, зокрема, дієнових та трієнових кон'югатів у середньому в 1,4 раза, а для ТБК-активних продуктів в 1,9 раза. Звичайно, що найбільша інтенсивність пошкодження проявилась у самців цієї групи. Застосування L-карнітину хоч і сприяло суттєвому зниженню вмісту продуктів ліпопероксидації у міокарді шлуночків (у середньому у 2-2,5 раза порівняно із тваринами, які отримували дексаметазон), але не повертало їх до абсолютних рівнів інтактних тварин. Причому у самців більше, ніж у самок, різниця посилювалася за умови вживання води із підвищеним вмістом натрію хлориду і вміст ТБК-активних продуктів був більший, ніж дієнових і трієнових кон'югатів. При цьому була максимальна відмінність величин від інтактних тварин у самців за умов електролітно-стероїдного пошкодження (у 2 рази більший вміст цих продуктів ПОЛ). Механізм дії L-карнітину в умовах модельованої патології полягає в тому, що він сам, в першу чергу, володіє антиоксидантними властивостями, а також захищає клітини серця від наслідків оксидативного стресу, гіпоксії і ішемії шляхом попередження дисфункції мітохондрій [40, 43, 178].

Процеси ліпопероксидації, які виникають у міокарді шлуночків при розвитку кардіоміопатії, як ми бачимо з аналізу попередніх даних, з часом призводять до розвитку спочатку атрофії, а при високій їх інтенсивності і до

загибелі кардіоміоцитів. Звісно, що в такому випадку на інші кардіоміоцити зростає навантаження і вони гіпертрофуються. Це разом із зростанням частоти серцевих скорочень забезпечує адаптацію, збереження серцевого викиду. Власне дані зміни і складають основу механізму Франкліна-Старка, камери серця незначно розширюються за рахунок пропорційного силі скорочення діастолічного розтягнення, на тлі збільшення маси серця площа поверхні камер серця мало змінюється [66, 82, 144, 214]. Поступово описаний механізм адаптації виснажується і поряд з гіпертрофічними кардіоміоцитами починає розвиватися склероз. На цьому етапі формування дилатаційної кардіоміопатії з'являється маса атрофічних кардіоміоцитів з поліморфними ядрами, кальцифікованим мітохондріальним матриксом, далі виникають явища гідропічної дистрофії міокарда, склерозу (збільшення маси відбувається уже не за рахунок гіпертрофії, а заміщення м'язових клітин на жирову та сполучну тканину) [57, 107, 115, 134]. У цьому періоді дилатація камер серця відносна, а масові характеристики серця досягають рекордних величин [169, 196, 210]. В міру прогресування деструктивних змін у міокарді знижується серцевий викид і наростають ознаки серцевої недостатності. Зниження серцевого викиду також сприяє збільшенню кінцево-діастолічного тиску, а це, у свою чергу, веде до застою у малому колі кровообігу (і відповідно до загальної гіпоксії), порушення коронарного кровообігу (і, як наслідок, ішемії). Ще одним наслідком зниження серцевого викиду є зниження ниркової перфузії, що, у свою чергу, призводить до активації симпатoadреналової та ренін-ангіотензинової систем. При цьому виникає вторинний гіперальдостеронізм, затримка натрію, збільшення ОЦК і ще більше переднавантаження на серце. Фактично виникає «хибне коло» і швидкість прогресування кардіоміопатії різко збільшується, камери серця значно дилатуються, а маса знижується [149, 172, 211]. У клініці така просторова дилатація, ішемія, накопичення натрію у крові, а також переднавантаження характеризуються декомпенсацією і ознакою серцевої недостатності – у першу чергу, набрякового синдрому (асцит, гідроторакс, гідроперикард) [45, 70, 147], також часто вони стають тригером аритмій

(фібриляція передсердь, фатальні аритмії) [119, 157]. Відповідно на цьому етапі розвитку дилатаційної кардіоміопатії багато пацієнтів (до 45 %) гинуть раптово, для інших прогноз навіть при активному лікуванні залишається умовно-несприятливим [56].

Масометрія у щурів, що отримували тривалий час дексаметазон, показує збільшення чистої маси серця, мас лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки (причому зміни останньої відбуваються за рахунок саме частини лівого шлуночка) у середньому в 1,3 раза у самок і в 1,5 раза у самців, що підтверджувало розвиток кардіоміопатії. Високий вміст солі у питній воді додатково збільшував абсолютні значення вказаних мас. Слід відмітити, що у самців відбулось збільшення площі поверхні лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки, у той час, як у самок за умов електролітно-стероїдної кардіоміопатії. Зрозуміти природу таких змін абсолютних мас дозволяє аналіз масо-планіметричних індексів. Зростання серцевого індексу (відношення чистої маси серця до маси тіла) за умови дії дексаметазону в самок у 2,1 раза, самців у 2,7 раза, особливо при підвищеному вмісту натрію хлориду у питній воді (у 2,3 раза у самок і в 4,1 раза у самців) чітко вказує на розвиток кардіоміопатії, більш вираженої у самців. Причому за умов чистої дексаметазонової кардіоміопатії у самок шлуночковий індекс не змінювався, що свідчить про те, що у них гіпертрофія відбувалась рівномірно за рахунок як лівого, так і правого шлуночків. У самців за даних умов незначно переважала гіпертрофія правого шлуночка над лівим (на 17,5 % вищий шлуночковий індекс). Високий вміст солі у питній воді змінював характер гіпертрофії, тепер він відбувався переважно за рахунок лівого шлуночка, причому у самців більш виражено (в 1,4 раза нижчий шлуночковий індекс). Дані результати відносно розподілу гіпертрофії між правим та лівим відділами серця підтверджуються аналогічними змінами індексу Фултона, який враховує, окрім правого та лівого шлуночків, ще і міжшлуночкову перегородку. Додаткове сольове навантаження, як уже зазначалось вище, збільшує об'єм циркулюючої крові, що разом із зростанням тонуусу периферичних судин збільшує в основному

навантаження на лівий шлуночок. Тому такий розподіл гіпертрофії є закономірним. На відміну від цього рівномірна гіпертрофія при дії лише глюкокортикостероїдів пояснюється рівномірною дією гормонів на весь міокард. Питомі маси лівого та правого шлуночків серця самців вищі в порівнянні з самками, причому для лівого шлуночка різниця збільшувалася на тлі високого вмісту солі у питній воді та особливо дії дексаметазону, у той час, як для правого шлуночка ця відмінність, навпаки, зменшувалася. За даних умов у правому шлуночку, мабуть, швидше починається дилатація, а в лівому продовжується гіпертрофія, що підтверджує планіметрично-морфометричний індекс (зміни показника не виникали при вживанні звичайної питної води, але при підвищеному вживанні солі і особливо при електролітно-стероїдному пошкодженні він значно зростає (в 1,4 раза у тварин обох статей)).

Як показав наступний етап досліджень, L-карнітин сприяв зменшенню чистої маси серця, мас лівого шлуночка, міжшлуночкової перегородки як самостійно, так і при розвитку модельованої патології, нормалізував до рівня інтактних площі поверхні лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки, що вказує на його явні протекторні властивості. Абсолютного відновлення закономірно не відбулось і щодо серцевого індексу у самців (показник на 65 % залишався більшим, ніж в інтактних) та шлуночкового індексу. Проте слід відмітити, що даний препарат у тварин, що отримували питну воду із підвищеним вмістом солі, значно зменшував переважання гіпертрофії лівого шлуночка над правим, більш ефективно у самок, що підтверджують зміни індексу Фултона. Навантаження на правий шлуночок очевидно також зменшувалося, оскільки показники питомих мас лівого та правого шлуночка під впливом L-карнітину, за умов розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії, також поверталися до рівня інтактних, за винятком самців з високим вмістом хлориду натрію у питній воді. Про ефективність L-карнітину також свідчили позитивні зміни планіметрично-морфометричного індексу, він сприяв попередженню розвитку дилатації, яка виникала у правому шлуночку самців при тривалому прийомі дексаметазону та вживанні питної води з підвищеним

вмістом натрію хлориду (хоч сам показник і не досяг абсолютного рівня інтактних тварин у цій групі).

Деструктивні процеси у міокарді шлуночків під впливом тривалого застосування дексаметазону проявлялись явищами гіпер- та гіпоеозинофілії цитоплазми кардіоміоцитів, їхнього розволокнення, деформації, нерівномірності товщини. Характерним були також набряк строми та периваскулярного простору, з периваскулярною та лімфогістіоцитарною інфільтрацією лейкоцитами. За умови підвищеного стресу відбуваються більш активні процеси ліпопероксидації самців, що пояснює більш виражені патогістологічні зміни у їх серці, порівняно із самками. Вживання тваринами питної води із підвищеним вмістом хлориду натрію значно посилює описану вище морфологічну картину міокарда шлуночків, за винятком лімфогістіоцитарної та периваскулярної інфільтрації, яка, навпаки, зменшується. Такі зміни можна пояснити здатністю хлориду натрію у великих кількостях у периферичних тканинах пригнічувати активність макрофагів типу M2 (що активуються альтернативно, зокрема Т-хелперними цитокінами Th2: інтерлейкіном 4 та 13) шляхом пригнічення системи АКТ-mTOR (серин/треонін протеїнкінази) та активатора транскрипції-6 (STAT6), а також стимулювати вироблення патогенних Th17 лімфоцитів (хелперів) через систему протеїну p53, які, у свою чергу, здатні впливати на інші субпопуляції Т-хелперів, зокрема класичних Th1 шляхом зниження експресії гена SGK1 у них [215]. Не менш значущим ефектом великої кількості хлориду натрію є збільшення проникності судинної стінки. У міокарді самок, поряд з набряком, спостерігався діapedез еритроцитів переважно в периваскулярній зоні. У самців еритроцити виявлялися у інтерстиції, а також мали місце дрібні вогнища крововиливів, що свідчило не просто про збільшення проникності судинної стінки, а й її розриви.

Застосування L-карнітину суттєво зменшувало прояви деструктивних процесів у міокарді. У самок за умови дексаметазонової кардіоміопатії формувалася лише зональна невелика лімфогістіоцитарна інфільтрація. У

самців при цьому мали місце невеликий інтерстиційний і периваскулярний набряк та периваскулярна, місцями лімфогістіоцитарна інфільтрація. За умов дії і дексаметазону і високого вмісту солі у питній воді L-карнітин повністю не запобігав розвитку пошкодження міокарда. У міокарді лівого шлуночка залишалися деформовані, різної товщини м'язові волокна, незначне їх розволокнення, у самців – з деформованими, поліморфними ядрами. Окрім того, у самців зберігався діapedез еритроцитів, локальна периваскулярна та лімфогістіоцитарна інфільтрація. Зменшення лейкоцитарної інфільтрації на тлі вживання тваринами питної води з підвищеним вмістом солі також було досить виражене.

Отже, результати проведених досліджень показали досить ефективні протекторні властивості L-карнітину при розвитку електролітно-стероїдного пошкодження міокарда, – здатність до попередження надмірної стресорної реакції шляхом забезпечення можливості її лімітувати такими системами, як холінергічна ланка автономної нервової системи (у тому числі вплив на синтез ацетилхоліну), системи монооксиду азоту (і відповідно реалізації кращого кровозапечення), здатність відновлювати знижену активність ферментів антиоксидантної системи (і відповідно обмежувати активність процесів ліпопероксидації), зменшувати масо-планіметричні ознаки ремоделювання міокарда та патогістологічні прояви деструктивних процесів у міокарді.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального наукового завдання, що полягає у з'ясуванні механізмів пошкодження міокарда під впливом глюкокортикоїду (дексаметазону) та кардіопротекторних ефектів L-карнітину. На підставі експериментального дослідження встановлені особливості порушень вегетативної регуляції серця, метаболічних та структурних розладів в міокарді, що характеризують розвиток електролітно-стероїдного пошкодження міокарда і доводять перспективність нових підходів до кардіопротекції, кардіоміопатій метаболічного генезу.

1. Розвиток електролітно-стероїдної кардіоміопатії у тварин обох статей супроводжується порушенням електричної стабільності міокарда, за даними моніторингу кардіоінтервалометрії, що проявляється зниженням моди (в 1,1 раза у самок та в 1,3 раза у самців; $p < 0,05$), підвищенням амплітуди моди (в 1,4 та 1,2 раза, відповідно у самок та самців; $p < 0,05$) при збільшенні варіаційного розмаху ΔX у самок в 1,5 раза ($p < 0,02$) і відсутності реакції у самців. Свідченням статевої залежності напруження регуляторних систем як прояву стресорної реакції є зниження у самок індексу напруження. (на 15 %; $p < 0,05$) та підвищення його у самців (в 1,7 раза; $p < 0,01$) з розвитком рекордної тахікардії у самців (619 ± 21). Застосуванням L-карнітину сприяє наближенню показника моди до рівня інтактних тварин обох статей, повній нормалізації амплітуди моди у самок (у самців вона залишається на 30 % вищою від рівня інтактних), збільшення варіаційного розмаху. При цьому індекс напруження і ЧСС у тварин повертаються до рівня інтактних.

2. Тривале введення (14 днів) дексаметазону призводить до зменшення негативно-хронотропних реакцій серця у відповідь на екзогенний та ендогенний ацетилхолін, реакція ще більше ослаблюється за умов високого вмісту (4 %) хлориду натрію у питній воді (в 1,3 раза ($p < 0,02$) та у 2,4 раза ($p < 0,001$), відповідно у самок та самців). Загальна холінестеразна активність у

міокарді у щурів обох статей під впливом L-карнітину зменшується у передсердях на рівні 30 %, шлуночків – 10 %, а при вживанні солі дещо збільшується. За даних умов у самок збільшується в міокарді вміст ацетилхоліну (в 1,5 раза; $p < 0,001$), у самців рівень його підвищується тільки при застосуванні L-карнітину.

3. Введення дексаметазону, а також у поєднанні з підвищеним вмістом кухонної солі у питній воді, призводить до різкого зниження вмісту нітрит-аніону в сироватці крові та міокарді шлуночків щурів. Зміни більш виражені у самців (у 2 рази; $p < 0,001$). L-карнітин сприяє відновленню вмісту нітрит-аніону у тварин обох статей усіх досліджуваних груп, за винятком самців, що отримували воду із підвищеним вмістом солі (відносно інтактних тварин різниця становить 18 %; $p < 0,05$).

4. Тривале введення дексаметазону пригнічує в серці активність ферментів антиоксидантного захисту, зокрема каталази і супероксиддисмутази. Підвищений вміст NaCl у питній воді потенціює пошкоджуючу дію глюкокортикоїда, що більше виражено у самців. Активність супероксиддисмутази у тварин обох статей під дією L-карнітину повністю відновлюється, а каталази не відновлюється лише у самців, що отримували питну воду із хлоридом натрію. Дексаметазон при тривалому застосуванні сприяє накопиченню дієнових, трієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів у міокарді шлуночків щурів обох статей, більше у тварин з підвищеним вмістом (4 %) NaCl у питній воді, та у самців, порівняно із самками. L-карнітин проявляє виражений протекторний ефект у тварин обох статей за рівнем дієнових, трієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів у міокарді шлуночків щурів, що тривалий час отримували дексаметазон.

5. Виражене збільшення чистої маси серця, маси лівого шлуночка, міжшлуночкової перегородки, серцевого індексу (більше у самців), а також площ поверхні лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки, за умов дії елетролітно-стероїдного пошкодження, свідчать про розвиток кардіоміопатії. Зниження шлуночкового індексу та збільшення індексу Фултона у самців, що

вживали лише дексаметазон, вказують про незначне переважання гіпертрофії правого над лівим шлуночком, натомість у самок гіпертрофія рівномірна. Додаткове сольове навантаження призводить до переважання гіпертрофії лівих відділів над правими у тварин обох статей, більш виражене у самців (зниження шлуночкового індексу в 1,4 раза; $p < 0,01$). L-карнітин сприяє зменшенню чистої маси серця, маси лівого шлуночка, міжшлуночкової перегородки як самостійно, так і при розвитку кардіоміопатії, нормалізує площу поверхні лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки, а також зменшує переважання гіпертрофії лівих відділів серця над правими, запобігає розвитку дилатації правого шлуночка (за планіметрично-морфометричним індексом та питомими масами правого та лівого шлуночків), яка виникає у самців з кардіоміопатією.

6. Структурні порушення під впливом тривалої дії дексаметазону проявляються у міокарді лівого шлуночка гіпер- та гіпоеозинофілією цитоплазми кардіоміоцитів, структурованим розволокненням, деформацією та нерівномірністю товщини, периваскулярним та стромальним набряком, периваскулярною та лімфогістіоцитарною інфільтрацією (більш виражені зміни у самців, ніж у самок). На тлі сольового навантаження патоморфологічні зміни посилюються, за винятком лейкоцитарної інфільтрації, яка, навпаки, зменшується. У міокарді самок діапедез еритроцитів обмежується периваскулярною зоною, а у самців має місце скупчення в інтерстиції еритроцитів, дрібних вогнища крововиливів. L-карнітин суттєво зменшує прояви деструктивних процесів у міокарді.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов ГГ. Основы количественной патологической анатомии. Москва: Медицина; 2002. 240 с.
2. Баевский РМ, Иванов ГГ, Чирейкин ЛВ, и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Вестник аритмологии. 2001; 24: 65–87.
3. Баевский РМ, Иванов ГГ. Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвук. и функцион. диагностика. 2001;3:108–127.
4. Бахчоян МР, Космачева ЕД, Славинский АА. Структура морфологических изменений миокарда у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка некоронарогенной этиологии. Российский кардиологический журнал. 2016; 1(129):47-50.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Москва: Практика; 1998.459с.
6. Гнатюк МС, Татарчук ЛВ, Слабий ОБ. Морфометрична оцінка структурної перебудови кардіоміоцитів при гіперфункції серця. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2010;13(2):31-35.
7. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах; Ендокринологія; 2003. 8(1):142–145.
8. Комаревцева ИА, Орлова ЕА, Тарасова МВ. Уровень оксида азота в тканях, сыворотке крови, мононуклеарных и мезенхимальных стволовых клетках. Укр. журнал клінічної та лабораторної медицини. 2009;4(4): 133-137
9. Королюк МА, Майорова ЛМ, Токарев ВЭ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;1:16-19.
10. Котельников СА, Ноздрачев АД, Одинак ММ, и др. Variability ритма сердца: представления о механизмах. Физиол. человека. 2002; 28(1):130–143.

11. Кузнецова ВЛ, Соловьева АГ. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. Современные проблемы науки и обр. 2015;4 :1-11.

12. Пелих ВЄ, Сатурська ГС, Потіха НЯ. Визначення вмісту ацетилхоліну у міокарді щурів біологічним методом при різних експериментальних моделях. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(3): 263–266.

13. Пелих ВЄ, Сатурська ГС, Потіха НЯ. Визначення інтенсивності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді щурів в умовах розвитку серцевої та ендокринної патології. Буковинський медичний вісник. 2012;3(63):95–98.

14. Пелих ВЄ, Сатурська ГС, Потіха НЯ. Визначення чутливості серця щурів до екзогенного ацетилхоліну при моделюванні серцевої та нейро-ендокринної патології . Клінічна та експериментальна патологія. 2012;11(2) (40):133–136.

15. Пелих ВЄ, Хара МР, Кузів ОВ. Вплив системи оксиду азоту на чутливість холінорецепторів серця при пошкодженні адреналіном в тварин залежно від статі та активності гонад . Scientific Journal «ScienceRise». 2015: 4(10);122-128.

16. Прохорова МИ, редактор. Методика определения концентрации ДК и ТК в биологических субстратах. Ленинград: Издательство Ленинградского университета; 1982.272 с.

17. Прохорова МИ, редактор. Методика определения концентрации МДА в биологических субстратах. Ленинград: Издательство Ленинградского университета; 1982. 272 с.

18. Сверхюк ЮА, Пелих ВЄ. Вплив дексаметазону, NaCl ТА L-карнітину на метаболізм нітрит-аніону. В: Шульгай А, редактор. Укрмедкнига. Міжнародного Медичного Конгресу Студентів Та Молодих Вчених; 2020 квіт 3-15; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац.мед.ун-т імені І. Я. Горбачевського МОЗ України;2020,с.215–6.

19. Сверхюк ЮА, Пелих ВЄ. Ефективність використання L-карнітину з метою протекції серця при гіпертрофії міокарда, спричиненій дексаметазоном.

В: Корда М, редактор. ФОП Осадца О.В. Матеріали XI Науково-Практичної Конференції «Актуальні Питання Патології За Умов Дії Надзвичайних Факторів На Організм»; 2018 жовт. 04-05; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац. мед. ун-т імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; 2018 с.31–2.

20. Свередюк ЮА, Пелих ВЄ. Особливості холінергічної регуляції серця щурів різної статі при пошкодженні міокарда дексаметазоном та застосуванні L-Карнітину для корекції даного стану. Здобутки Клінічної і Експериментальної Медицини. 2019;1:117–20.

21. Свередюк ЮА, Пелих ВЄ. L-карнітин, як засіб протекції серця при гіпертрофії міокарда, викликаний дексаметазоном. В: Небесна З, редактор. Авторська редакція. Збірник Матеріалів Науково-Практичної Конференції «Прикладні Аспекти Морфології Експериментальних і Клінічних Досліджень»; 2019 Жов. 10-11; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац.мед.ун-т імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; 2019, с.158–9

22. Трач Росоловська СВ. Вікові особливості ремоделювання лівого шлуночка у щурів при стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті за даними гістостереометричного дослідження. Вісник морфології. 2011; 17(2): 293–298.

23. Трач Росоловська СВ. Морфометрична оцінка ремоделювання серця щурів різного віку в динаміці 130 стрептозотоцинінукованого цукрового діабету. Вісник експериментальних досліджень. 2011;3:91-95.

24. Хара МР, Гаврисьо ВА. Статеві особливості змін вегетативної регуляції серця та чутливості холінорецепторів у щурів з цукровим діабетом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2011;1:95-98.

25. Хара МР, Дорохіна АМ. Дозозалежні впливи L-аргініну на регуляцію серця автономною нервовою системою. Мед. перспективи. 2011; 16(1):21-25.

26. Хара МР, Кузів ОВ, Юріїв КЄ. Статеві відмінності автономної регуляції серця гонадектомованих тварин при його адреналіновому пошкодженні на тлі L-аргініну. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2012;1:199–200.

27. Хара МР, Кузів ОВ, Пелих ВЄ. Вплив системи оксиду азоту на холінергічну регуляцію серця при пошкодженні його адреналіном залежно від статі та активності статевих залоз. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2013;2:291.

28. Хара МР, Шкумбатюк ОВ. Статеві відмінності метаболічних змін в міокарді при розвитку некротичного процесу на тлі мелатоніну. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2014; 2(2):47-52.

29. Хара МР, Юрїїв КЄ, Кузів ОВ. Метаболізм ацетилхоліну у пошкоджену адреналіном міокарді самців і самок щурів за застосування модуляторів активності системи оксиду азоту. Мед. хімія. 2012;14(1): 34–39.

30. Хара МР, Юрїїв КЄ, Кузів ОВ. Особливості кардіоінтервалограм щурів різної статі при розвитку некротичного процесу в міокарді на тлі модуляторів активності системи оксиду азоту. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2012; 2:139–142.

31. Хара МР. Вплив кастрації на холінергічні реакції серця щурів різної статі в умовах розвитку адреналінової міокардіодистрофії. Вісник наукових досліджень. 2004;1:91–93.

32. Хара МР. Статеві відмінності метаболічних змін в міокарді щурів з експериментальним гіпотиреозом, викликаних гонадектомією та корегованих замісною терапією. Клінічна та експериментальна патологія. 2012;2(40): 152–8.

33. Чевари С, Чаба И, Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале. Лаб. дело. 1985;11: 678–81.

34. “Metabolic Cardiomyopathy in Pediatrics.” *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2019;20(2):1–6.

35. Agarwal A, Sengupta P, Durairajanayagam D. Role of L-carnitine in female infertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16:1–18.

36. Ahmad A, Dempsey S, Daneva Z, Azam M, Li N, Li P-L, et al. Role of nitric oxide in the cardiovascular and renal systems. *international journal of molecular sciences*. 2018;19:1–23.

37. Akbari M, Katam R, Husain R, Farajpour M, Mazzuca S, Mahna N. Sodium chloride-induced salt stress responses of antioxidative activities in leaves and roots of pistachio rootstock. *Biomolecules*. 2019;10:1–18.
38. Alabood M, Ling M, Ho K. Glucocorticoid-induced diabetes among people without diabetes: a literature review. *Practical Diabetes*. 2018;35(2):63–7.
39. Albakri A. Metabolic cardiomyopathy: A review and pooled analysis of pathophysiology, diagnosis and clinical management. *Medical and Clinical Archives*. 2019;3:1–14.
40. Al-Eisa RA, Al-Salmi FA, Hamza RZ, El-Shenawy NS. Role of L-carnitine in protection against the cardiac oxidative stress induced by aspartame in Wistar albino rats. *Plos One*. 2018;13:1–12.
41. Alexander BT, Lamarca BD. Introduction to Sex Differences in Cardiovascular Physiology. *Sex Differences in Cardiovascular Physiology and Pathophysiology*. 2019;1:15–7.
42. Almannai M, Alfadhel M, El-Hattab AW. Carnitine Inborn Errors of Metabolism. *Molecules*. 2019;24:1–16.
43. Angelini C. Systemic Primary Carnitine Deficiency. *Genetic Neuromuscular Disorders*. 2014;1:261–5.
44. Angelini C. “Systemic Primary Carnitine Deficiency.” *Genetic Neuromuscular Disorders*. 2017;(2):307–311.
45. Antunes MDO, Scudeler TL. Hypertrophic cardiomyopathy. *IJC Heart & Vasculature*. 2020;27:1-12.
46. Arbustini E, Favalli V, Toro AD, Serio A, Narula J. Classification of cardiomyopathies. *Oxford Medicine Online*. 2018;29(2):270–6.
47. Bae EH, Ma SK, Lee J, Kim SW. Altered regulation of renal nitric oxide and atrial natriuretic peptide systems in angiotensin II-induced hypertension. *Regulatory Peptides*. 2011;170(1-3):31–7.
48. Bassareo PP. Biomarkers of corticosteroid-induced hypertrophic cardiomyopathy in preterm babies. *Frontiers in Bioscience* 2010;2(E):1460–71.

49. Beaudry JL, Riddell MC. Effects of glucocorticoids and exercise on pancreatic β -cell function and diabetes development. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2012;28(7):560–73.

50. Bhargava P, Arya D, Bhatia J. A18830 Cardioprotective role of hesperidin in experimentally induced cardiac hypertrophy in rats. *Journal of Hypertension*. 2018;36:1–10.

51. Bjelaković G, Beninati S, Pavlović D, Kocić G, Jevtović T, Kamenov B, et al. Glucocorticoids and oxidative stress. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2007;18:15–27.

52. Blecharz-Lang KG, Burek M. Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Glucocorticoid- Induced Hypertension: An Overview of Experimental Data. *Nitric Oxide Synthase - Simple Enzyme-Complex Roles*. 2017;:93–109.

53. Blecharz-Lang KG, Burek M. Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Glucocorticoid- Induced Hypertension: An Overview of Experimental Data. *Nitric Oxide Synthase - Simple Enzyme-Complex Roles*. 2017;1:93–109.

54. Bongartz LG, Braam B, Verhaar MC, Cramer MJ, Goldschmeding R, Gaillard CA, et al. Transient nitric oxide reduction induces permanent cardiac systolic dysfunction and worsens kidney damage in rats with chronic kidney disease. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2010;298(3):15–23.

55. Bongartz LG, Soni S, Cramer M-J, Steendijk P, Gaillard CA, Verhaar MC, et al. Neuronal nitric oxide synthase-dependent amelioration of diastolic dysfunction in rats with chronic renocardiac syndrome. *Cardiorenal Med*. 2015;5(1):69–78.

56. Bordun K-AM, Jassal DS, Dhalla NS. Metabolic Alterations in Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetic Cardiomyopathy*. 2013;2:3–25.

57. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):579–646.

58. Brown JD, Plutzky J. Cardiovascular disease prevention. *The Brigham Intensive Review of Internal Medicine*. 2014;3:860–9.
59. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for copd. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metablism*. 2011;96(6):1789–96.
60. Cai L, Tu BP. Driving the cell cycle through metabolism. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2012;28:59–87.
61. Calò LA, Pagnin E, Davis PA, Semplicini A, Nicolai R, Calvani M, et al. Antioxidant effect of l-carnitine and its short chain esters. *International Journal of Cardiology*. 2006;107:54–60.
62. Canbolat EP, Sağsöz N, Noyan V, Yücel A, Kısa Ü. Effects of l-carnitine on oxidative stress parameters in oophorectomized rats. *Alexandria Journal of Medicine*. 2017;53:55–60.
63. Kumar B, Kolappa K, Kohli K, Ehtaishamul S. Classification and definitions of cardiomyopathies. *Cardiomyopathies - From Basic Research to Clinical Management*. 2012;1:1–11.
64. Chakraborty S, Khanna K, Agrawal A. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction and asthma. *Oxidative Stress in Lung Diseases*. 2019;4:41–60.
65. Chen G, Zhang X, Lin H, Huang G, Chen Y, Cui L. tanshinol alleviates osteoporosis and myopathy in glucocorticoid-treated rats. *Planta Medica*. 2017;83(16):1264–73.
66. Cohen N. Multiple pathogenetic mechanisms in X linked dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2004;90(8):835–41.
67. Caleb JW, Li W, Sullivan MN, Zhang S, Xiong Z, Speth RC, et al. Intracerebroventricular Infusion of the (Pro)renin Receptor Antagonist PRO20 Attenuates Deoxycorticosterone Acetate-Salt-Induced Hypertension. *Hypertension*. 2015;65(2):352-61.
68. Corticosteroids—glucocorticoids, epidural and intrathecal. *Meylers Side Effects of Drugs* 2016;3:6–9.

69. Couto GK, Britto LRG, Mill JG, Rossoni LV. Enhanced nitric oxide bioavailability in coronary arteries prevents the onset of heart failure in rats with myocardial infarction. *Journal of Molecular and Cell Cardiology*. 2015;86:11–20.
70. Daubert C, Gadler F, Mabo P, Linde C. Pacing for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: an update and future directions. *Europace*. 2018;20(6):908–920.
71. Davis IC, Ahmadizadeh I, Randell J, Younk L, Davis SN. Understanding the impact of hypoglycemia on the cardiovascular system. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 2017;12:21–33.
72. Delles C, Currie G. Sex differences in hypertension and other cardiovascular diseases. *Journal of Hypertension*. 2018;36(4):768–70.
73. Demssie Y, Alhelfi M, Kumar M, Kulavarasalingam K, Haque S, Teh L-S. Risk of Steroid-Induced or Worsened Diabetes in Outpatient Rheumatology Practise: A Small Prospective Study. *Rheumatology*. 2014;53(1)107–107.
74. Dinicolantonio J, James J, McCarty MF, Lavie C. “L-Carnitine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis.” *Mayo Clinic Proceedings*. 2013; 88(6):544–55.
75. Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure: Implications beyond ATP production. *Circulation Research*. 2013; 113: 709-24.
76. Dominguez F, Climent V, Zorio E. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibr. *Int. J. Cardiol.* 2017;248:232–8.
77. Dorn G II. Mitochondrial fission/fusion and cardiomyopathy. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2016;38:38-44.
78. Drexler H, Kästner S, Strobel A, Studer R, Brodde OE, Hasenfuß G. Expression, activity and functional significance of inducible nitric oxide synthase in the failing human heart. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(4):955–63.
79. Eddelien HS, Hoffmeyer HW, Lund EL, Lauritsen AO. Glucocorticoid-induced myopathy in the intensive care unit. *Case Reports*. 2015;24(1):1–10.
80. Effect of L-carnitine on Lead-induced Infertility in Female Rats. *International Journal of Science and Research (IJSR)* 2016;5:1492–9.

81. El-Hattab AW, Scaglia F. Mitochondrial Cardiomyopathies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* .2016;3:1–9.
82. Escher F, Kühl U, Lassner D, Poller W, Westermann D, Pieske B, et al. Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy. *Clinical Research in Cardiology*. 2016;105(12):1011–20.
83. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes [Internet]. Strasburg 1986 [cited 2018Jan10]. Available from:
<http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/123.htm>
84. Fappi A, Godoy T, Venâncio D, Chadi G, Zanoteli E. P5.65 The effects of Omega-3 fatty acid on skeletal muscle atrophy induced by Dexamethasone. *Neuromuscular Disorders*. 2011;21(9-10):744–9.
85. Fardet L, Fève B. Systemic Glucocorticoid Therapy: a Review of its Metabolic and Cardiovascular Adverse Events. *Drugs*. 2014;74(15):1731–45.
86. Farooq M, Siddique KHM, Schubert S. Role of Nitric Oxide in Improving Plant Resistance Against Salt Stress. *Ecophysiology and Responses of Plants under Salt Stress*.2012:413–24.
87. Feng Y-L, Tang X-L. Effect of glucocorticoid-induced oxidative stress on the expression of Cbfa1. *Chemico-Biological Interactions* .2014;207:26–31.
88. Filippo CADS, Taylor MR, Mestroni L, Botto LD, Longo N. Cardiomyopathy and carnitine deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2008;94:162–6.
89. Feller AG, Rudman D. Role of Carnitine in Human Nutrition. *The Journal of Nutrition*. 1988;118(5):541–7.
90. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Role of carnitine in disease. *Nutrition & Metabolism*. 2010;7(1):1–14.
91. French TJ, Good AW, Palmer TN, Sugden MC. Effects of dexamethasone on carnitine metabolism in liver and extrahepatic tissues. *Bioscience Reports*. 1985;5(9):729–34.

92. Fu L, Huang M, Chen S. Primary Carnitine Deficiency and Cardiomyopathy. *Korean Circulation Journal*. 2013;43:785–92.

93. Gadage S. Mitochondrial Cardiomyopathy. *CSI: Cardiology Update* 2016. 2017;1:837–847.

94. Gavrilović L, Stojiljković V, Popović N, Pejić S, Todorović A, Pavlović I, et al. Animal Models for Chronic Stress-Induced Oxidative Stress in the Spleen: The Role of Exercise and Catecholaminergic System. *Experimental Animal Models of Human Diseases - An Effective Therapeutic Strategy*. 2018;1:282–310.

95. Gheit REAE. Effect of the renal natriuretic peptide, ularitide, alone or combined with Vasopeptidase inhibitor, Omapatrilat, on experimental volume overload-induced congestive heart failure in rats (Ularitide/Omapatrilat in Congestive Heart Failure). *Alexandria Journal of Medicine*. 2017;53:135–49.

96. Giordano C, Autore C, D'Amati G. Mitochondrial tRNA mutations manifest not only as hypertrophic cardiomyopathy but also as noncompaction—reply. *Human Pathology*. 2014;45(8):1791–2.

97. Girod J, Brotman D. Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular risk? *Cardiovascular Research* .2004;64:217–26.

98. Goldberg JF, Mery CM, Griffiths PS, Parekh DR, Welty SE, Bronicki RA, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation Support in Severe Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy Associated With Persistent Pulmonary Hypertension in an Infant of a Diabetic Mother. *Circulation*. 2014;130(21):1923–5.

99. Gómez-Amores L, Mate A, Miguel-Carrasco JL, Jiménez L, Jos Á, Cameán AM, et al. l-Carnitine attenuates oxidative stress in hypertensive rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2007;18:533–40.

100. Gonzalez-Franquesa A, Patti M-E. Insulin Resistance and Mitochondrial Dysfunction. *Advances in Experimental Medicine and Biology Mitochondrial Dynamics in Cardiovascular Medicine*. 2017;2:465–520.

101. Goodwin JE, Zhang J, Gonzalez D, Albinsson S, Geller DS. Knockout of the vascular endothelial glucocorticoid receptor abrogates dexamethasone-induced hypertension. *Journal of Hypertension* .2011;2:1–18.

102. Green LC, Davic AW, Golawski IF. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids. *Anal. Biochem.* 1982;126(1): 131-138.
103. Guimarães FDS, Wilson Max Almeida Monteiro De Moraes, Bozi LHM, Souza PR, Antonio EL, Bocalini DS, et al. Dexamethasone-induced cardiac deterioration is associated with both calcium handling abnormalities and calcineurin signaling pathway activation. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2016;424:87–98.
104. Gülçin I. Antioxidant and antiradical activities of l-carnitine. *Life Sciences* 2006;78:803–11.
105. Gupta Y, Gupta A. Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2013;17:1-13.
106. Haack TB, Kopajtich R, Freisinger P, Wieland T, Rorbach J, Nicholls TJ, et al. ELAC2 Mutations Cause a Mitochondrial RNA Processing Defect Associated with Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American Journal of Human Genetics.* 2013;93(2):211–23.
107. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Newsome S, Lota A, Tayal U, et al. Sex- and age-based differences in the natural history and outcome of dilated cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure.* 2018;20(10):1392–400.
108. Handler C, Coghlan G, Essam M-A. Developments in cardiovascular disease prevention. *Preventing Cardiovascular Disease in Primary Care.* 2018;2:1–10.
109. Hansen KB, Vilsbøll T, Bagger JI, Holst JJ, Knop FK. Reduced Glucose Tolerance and Insulin Resistance Induced by Steroid Treatment, Relative Physical Inactivity, and High-Calorie Diet Impairs the Incretin Effect in Healthy Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010;95(7):3309–17.
110. Huseynova S, Panakhova N, Hasanov S, Guliyev M. Endothelial Nitric Oxide Synthase and Neurodevelopmental Disorders. *Nitric Oxide Synthase - Simple Enzyme-Complex Roles.* 2017;1:1–12.
111. Ingles J, et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2019;12: 44-60.

112. Ito D, Ito O, Mori N, Cao P, Suda C, Muroya Y, et al. Exercise training upregulates nitric oxide synthases in the kidney of rats with chronic heart failure. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2013;40(9):617–25.
113. Ivanova TM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Kidneys*. 2016;(4.18):34–5.
114. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The diagnosis and evaluation of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2996–3010.
115. Jiang J, Zhang J, Kang M, Yang J. Transient hypertrophic cardiomyopathy and hypertension associated with hydrocortisone in preterm infant. *Medicine* 2019;98:1–4.
116. Joel D, Kopple L, Ding Hu et al. L-carnitine ameliorates gentamicin-induced renal injury in rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 2122-2131.
117. Jun JS, Lee EJ, Park HD, Kim HS. Systemic primary carnitine deficiency with hypoglycemic encephalopathy. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2016;21(4):1–9.
118. Jung, Gwanghyun, Bernstein D. “HiPSC Modeling of Inherited Cardiomyopathies.” *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2014;17(7): 1–15.
119. Katritsis DG, Gersh BJ, Camm AJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Oxford Medicine Online*. 2016;2:1–14.
120. Kawamoto K, Duvernoy CS, Davis MB. Sex Differences in Coronary Artery Disease. *Sex Differences in Cardiovascular Physiology and Pathophysiology*. 2019;2:185–201.
121. Khavandi A. Valvular heart disease. *Essential Revision Notes for the Cardiology KBA*. 2014;2:77–106.
122. Khavandi A. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Essential Revision Notes for the Cardiology KBA*. 2014;1:201–22.
123. Kim HN, Mathioudakis N. Management of Glucocorticoid-Induced Diabetes and/or Hyperglycemia. *Endocrine and Metabolic Medical Emergencies*. 2018;1:616–31.

124. Kishimoto S, Suda K, Yoshimoto H, Teramachi Y, Nishino H, Koteda Y, et al. Thirty-year follow-up of carnitine supplementation in two siblings with hypertrophic cardiomyopathy caused by primary systemic carnitine deficiency. *International Journal of Cardiology*. 2012;159(1):1–16.
125. Kolwicz SC, Jr., Purohit S, Tian R . Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circulation Research*. 2013;113: 603-616.
126. Korhonen R, Lahti A, Hämäläinen M, Kankaanranta H, Moilanen E. Dexamethasone Inhibits Inducible Nitric-Oxide Synthase Expression and Nitric Oxide Production by Destabilizing mRNA in Lipopolysaccharide-Treated Macrophages. *Molecular Pharmacology*. 2002;62(3):698–704.
127. Kotkar K.D., Said S.M., Dearani J.A., Schaff H.V. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: the Mayo Clinic experience. *Ann. Cardiothorac. Surg*. 2017;6:329–36.
128. Kulczyński B, Sidor A, Gramza-Michałowska A. Characteristics of Selected Antioxidative and Bioactive Compounds in Meat and Animal Origin Products. *Antioxidants*. 2019;8:1–47.
129. Kunz D, Walker G, Eberhardt W, Pfeilschifter J. Molecular mechanisms of dexamethasone inhibition of nitric oxide synthase expression in interleukin 1 beta-stimulated mesangial cells: evidence for the involvement of transcriptional and posttranscriptional regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(1):255–9.
130. Kurtz TW, Pravenec M, Dicarlo SE. Strategies Are Needed to Prevent Salt-Induced Hypertension That Do Not Depend on Reducing Salt Intake. *American Journal of Hypertension*. 2019;:1–12.
131. Lee J, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Altered Nitric Oxide System in Cardiovascular and Renal Diseases. *Chonnam Medical Journal*. 2016;52:81–90.
132. Liang B, Leenen FHH. Prevention of salt induced hypertension and fibrosis by angiotensin converting enzyme inhibitors in Dahl S rats. *British Journal of Pharmacology*. 2007;152(6):903–14.

133. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2013;9:1–30.
134. Liu W, Ruiz-Velasco A, Wang S, Khan S, Zi M, Jungmann A, et al. Metabolic stress-induced cardiomyopathy is caused by mitochondrial dysfunction due to attenuated Erk5 signaling. *Nature Communications*. 2017;8:1–16.
135. Liu Y, Yan S, Ji C, Dai W, Hu W, Zhang W, et al. Metabolomic Changes and Protective Effect of L-Carnitine in Rat Kidney Ischemia/Reperfusion Injury. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2012;35:373–81.
136. Liu J, Peng Y, Wang X, Fan Y, Qin C, Shi L, et al. Mitochondrial Dysfunction Launches Dexamethasone-Induced Skeletal Muscle Atrophy via AMPK/FOXO3 Signaling. *Molecular Pharmaceutics*. 2015;13(1):73–84.
137. Luan G, Li G, Ma X, Jin Y, Hu N, Li J, et al. Dexamethasone-Induced Mitochondrial Dysfunction and Insulin Resistance-Study in 3T3-L1 Adipocytes and Mitochondria Isolated from Mouse Liver. *Molecules*. 2019;24(10):1–16.
138. Madsbad S. Liraglutide for the prevention of major adverse cardiovascular events in diabetic patients. *Expert Review Cardiovascular Therapy*. 2019;17(5):377–87.
139. Mahmoud AM. Exercise Amaliorates Metabolic Disturbances and Oxidative Stress in Diabetic Cardiomyopathy: Possible Underlying Mechanisms. *Advances in Experimental Medicine and Biology Exercise for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment*. 2017;:207–30.
140. Manojlovic-Stojanoski M, Nestorovic N, Milosevic V. Prenatal Glucocorticoids: Short-Term Benefits and Long-Term Risks. *Glucocorticoids - New Recognition of Our Familiar Friend*. 2012;2:1–8.
141. Manolagas S. Oxidative stress, cell apoptosis, glucocorticoids and osteoporosis. *Bone*. 2009;45:1-8.

142. Manoli I, Martino MU, Kino T, Alesci S. Modulatory Effects of L-Carnitine on Glucocorticoid Receptor Activity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004;1033(1):147–57.
143. Marcovina SM, Sirtori C, Peracino A, Gheorghide M, Borum P, Remuzzi G, et al. Translating the basic knowledge of mitochondrial functions to metabolic therapy: role of L-carnitine. *Translational Research*. 2013;161(2):73–84.
144. Mckenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circulation Research*. 2017;121(7):722–30.
145. Mcloone VI, Ringwood JV, Vliet BNV. A multi-component model of the dynamics of salt-induced hypertension in Dahl-S rats. *BMC Physiology*. 2009;9(1):220–9.
146. Mcloone V, Ringwood J, Vliet BV. A 5-component mathematical model for salt-induced hypertension in Dahl-S and Dahl-R rats. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2011;101(2):220–9.
147. McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy. *Circulation Research*. 2017;121(7):731–48.
148. Merlo M, Caiffa T, Gobbo M, Adamo L, Sinagra G. Reverse remodeling in dilated cardiomyopathy: insights and future perspectives. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018; 18: 52– 7.
149. Merlo M, Spezzacatene A, Brun F, Lenarda AD, Bussani R, Sinagra G, et al. Definition, Classification, Epidemiology, and Clinical Relevance of Cardiomyopathies. *Clinical Echocardiography and Other Imaging Techniques in Cardiomyopathies*. 2014;2:3–12.
150. Miguel-Carrasco JL, Mate A, Monserrat MT, Arias JL, Aramburu O, Vazquez CM. The Role of Inflammatory Markers in the Cardioprotective Effect of L-Carnitine in L-NAME-Induced Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2008;21:1231–7.
151. Morgan DJ, Poolman TM, Williamson AJK, Wang Z, Clark NR, Ma'Ayan A, et al. Glucocorticoid receptor isoforms direct distinct mitochondrial programs to regulate ATP production. *Scientific Reports*. 2016;6:1–10.

152. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4:1–12.
153. Ng MKC. Glucocorticoid treatment and cardiovascular disease. *Heart* 2004;90:829–30.
154. Hegde V, Ching I. Vascular Inflammation: A New Horizon in Cardiovascular Risk Assessment. *Cardiovascular Risk Factors*. 2012;1:1–12.
155. Nii M, Tanaka H, Tanaka K, Katsuragi S, Kamiya CA, Shiina Y, et al. Risk Factors for Cardiovascular Events among Pregnant Women with Cardiovascular Disease. *Internal Medicine*. 2020;59(9):1119–24.
156. Nishida K, Otsu K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovascular Research*. 2017;113:389–98.
157. Nishimura RA, Seggewiss H, Schaff HV. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: surgical myectomy septal ablation. *Circ Res*. 2017; 121:771–783.
158. Novotna B. Hypersensitivity reactions to systemic glucocorticoids and desensitization. 2018;2:1–8.
159. Oakley RH, Cruz-Topete D, He B, Foley JF, Myers PH, Xu X, et al. Cardiomyocyte glucocorticoid and mineralocorticoid receptors directly and antagonistically regulate heart disease in mice. *Science Signaling*. 2019;12(577):1–5.
160. Ohtani T, Mano T, Hikoso S, Sakata Y, Takeda Y, Otsu K, et al. Cardiac Steroidogenesis and Glucocorticoid in the Development of Cardiac Hypertrophy during the Progression to Heart Failure. *Journal of Hypertension*. 2009;27(5):1074–84.
161. Osanai T, Fujiwara N, Saitoh M, Sasaki S, Tomita H, Nakamura M, et al. Relationship between Salt Intake, Nitric Oxide and Asymmetric Dimethylarginine and Its Relevance to Patients with End-Stage Renal Disease. *Blood Purification*. 2002;20(5):466–8.
162. Paech C, Wolf N, Thome UH, Knüpfer M. Hypertrophic intraventricular flow obstruction after very-low-dose dexamethasone (Minidex) in preterm infants: case presentation review of the literature. *Journal of Perinatology*. 2014;34(3):244–6.

163. Paradies G, Paradies V, Ruggiero FM, Petrosillo G. Role of Cardiolipin in Mitochondrial Function and Dynamics in Health and Disease: Molecular and Pharmacological Aspects. *Cells* 2019;8:1–21.
164. Parvanova A, Trillini M, Podestà MA, Iliev IP, Aparicio C, Perna A, et al. Blood Pressure and Metabolic Effects of Acetyl-L-Carnitine in Type 2 Diabetes: DIABASI Randomized Controlled Trial. *Journal of the Endocrine Society*. 2018;2:420–36.
165. Patel GC, Liu Y, Millar JC, Clark AF. Glucocorticoid receptor GR β regulates glucocorticoid-induced ocular hypertension mice. *Scientific Reports*. 2018;8:1-12.
166. Pereira RMR, Carvalho JFD. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine*. 2011;78:41–44.
167. Pereira RMR, Carvalho JFD, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics*. 2010;65(11):1197–205.
168. Piepoli MF. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical prac. *International Journal of Behavioral Medicine*. 2017;24(3):321–419.
169. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral myocarditis — diagnosis, treatment options and current controversies. *Nat. Rev. Cardiol*. 2015;12:670–80.
170. Porter C. The role of carnitine in the integration of skeletal muscle fuel metabolism. *Carnitine Metabolism and Human Nutrition* .2014:37–50.
171. Rafacho A. Effects of glucocorticoids and exercise on pancreatic β -cell function and diabetes development: comments on Beaudry and Riddel. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* .2014;30:120–131.
172. Rastegar H., Boll G., Rowin E.J. Results of surgical septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the Tufts experience. *Ann. Cardiothorac. Surg*. 2017;6:353–63.

173. Ren R, Oakley RH, Cruz-Topete D, Cidlowski JA. Dual Role for Glucocorticoids in Cardiomyocyte Hypertrophy and Apoptosis. *Endocrinology*.2012;153:5346–60.
174. Ritterhoff J, Tian R. Metabolism in cardiomyopathy: every substrate matters. *Cardiovascular Research* .2017;113:411–21.
175. Ritz E. Salt and hypertension. *Nephrology*. 2010;15:49–52.
176. Role of carnitine in regulation of hypoglycemia-induced hypertension and cardiac hypertrophy. *Department of Pharmacology and Toxicology*. 2020:1–21.
177. Sadr-Azodi O, Mattsson F, Bexlius TS, Lindblad M, Lagergren J, Ljung R. Association of Oral Glucocorticoid Use With an Increased Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173:4-14.
178. Saluk-Juszczak J, Olas B, Wachowicz B, Glowacki R, Bald E. l-carnitine modulates blood platelet oxidative stress. *Cell Biology and Toxicology*. 2010;26:355–65.
179. Schultheiss H-P, Fairweather D, Caforio ALP, Escher F, Hershberger RE, Lipshultz SE, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):1–32.
180. Seene T, Kaasik P. Glucocorticoid myopathy: pathogenesis and essential nature. *Minerva Ortopedica e Traumatologica*. 2020;71(2):67–71.
181. Seene T, Kaasik P. Role of Myofibrillar Protein Catabolism in Development of Glucocorticoid Myopathy: Aging and Functional Activity Aspects. *Metabolites*. 2016;6(2):1–15.
182. Severinova E, Alikunju S, Deng W, Dhawan P, Sayed N, Sayed D. Glucocorticoid Receptor-Binding and Transcriptome Signature in Cardiomyocytes. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8:1–16.
183. Shang R, Sun Z, Li H. Effective dosing of L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14:1–13.

184. Sharma S, Aramburo A, Rafikov R, Sun X, Kumar S, Oishi PE, et al. L-Carnitine preserves endothelial function in a lamb model of increased pulmonary blood flow. *Pediatric Research*. 2013;74(1):39–47.
185. Shaw LJ. Sex Differences in Cardiovascular Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(4):494–7.
186. Shen JZ, Young MJ. Corticosteroids, Heart Failure, and Hypertension: A Role for Immune Cells? *Endocrinology* 2012;153:5692–700.
187. Shibata K, Yatera Y, Furuno Y, Sabanai K, Morisada N, Nakata S, et al. Spontaneous Development of Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Dysfunction in Mice Lacking All Nitric Oxide Synthases. *Circulation Journal*. 2010;74(12):2681–92.
188. Shokr M, Rashed A, Lata K, Kondur A. Dexamethasone Associated ST Elevation Myocardial Infarction Four Days after an Unremarkable Coronary Angiogram—Another Reason for Cautious Use of Steroids: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Cardiology* 2016;20:1–6.
189. Sinagra G, Merlo M, Stolfo D. Dilated cardiomyopathy: clinical diagnosis and medical management. *ESC CardioMed*. 2018;4:1474–9.
190. Sisakian H. Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World Journal of Cardiology*. 2014;6(6):486–94.
191. Sreenan S, Andersen M, Thorsted BL, Wolden ML, Evans M. Increased Risk of Severe Hypoglycemic Events with Increasing Frequency of Non-severe Hypoglycemic Events in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Therapy*. 2014;5(2):447–58.
192. Sreerupa GR, Priyanka D, Debasri M, et al. Excess of Glucocorticoid Induces Cardiac Dysfunction via Activating Angiotensin II Pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2009;24:1-10.
193. Su Q, Wang H. Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome. *Handbook of Mitochondrial Dysfunction*. 2019:409–22.

194. Sun R, Yin L, Pu Y. The effects of acetyl-l-carnitine to mouse bone marrow cells against benzene induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Toxicology Letters*. 2016;258:1–16.
195. Surai PF. Carnitine Enigma: From Antioxidant Action to Vitagene Regulation. Part 2. Transcription Factors and Practical Applications. *Journal of Veterinary Science & Medicine*. 2015;3:66–84.
196. Survival differences in women and men after septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2019;4(3):237–245.
197. Sverediuk YA, Pelykh VYe. Changes of lipid oxidation products content in ventricles of the rat heart as a result of electrolyte-steroid cardiomyopathy and correction of this condition. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(2): 272-280.
198. Sverediuk YA. Effects of dexamethasone with sodium chloride load on the nitrite anion content in the rat's blood serum, heart atria and ventricles. *Journal of Education, Health and Sport* .2020;10(1):208–17.
199. Sverediuk YA. The Effect Of Dexamethasone Prolonged Use, High Level Of Nacl In Water And L-Carnitine On The Activity Of Superoxide Dismutase And Catalase In Rat Myocardium. *Clinical & Experimental Pathology*. 2020;19(1):80–4.
200. Tanaka Y, Sasaki R, Fukui F, Waki H, Kawabata T, Okazaki M, et al. Acetyl-l-carnitine supplementation restores decreased tissue carnitine levels and impaired lipid metabolism in aged rats. *Journal of Lipid Research*. 2004;45(4):729–35.
201. Tappy L. Mechanisms of dexamethasone-induced insulin resistance in healthy humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994;79:1063–9.
202. Tare M, Miller S, Wallace E, Sutherland A, Yawno T, Coleman H, et al. Glucocorticoid treatment does not alter early cardiac adaptations to growth restriction in preterm sheep fetuses. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2012;119:906–14.

203. Tashiro R, Onoue N, Shinozaki T. Mitochondrial Cardiomyopathy. *Current Perspectives on Cardiomyopathies*. 2018;3:1–18.
204. Toda N, Arakawa K. Salt-induced hemodynamic regulation mediated by nitric oxide. *Journal of Hypertension*. 2011;29(3):415–24.
205. Tomlinson S, Atherton J, Prasad S. Primary Carnitine Deficiency: Rare, Reversible Metabolic Cardiomyopathy. *Case Reports in Cardiology*. 2018;1:1–3.
206. Tonazzi A, Giangregorio N, Console L, Palma AD, Indiveri C. Nitric oxide inhibits the mitochondrial carnitine/acylcarnitine carrier through reversible S-nitrosylation of cysteine 136. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*. 2017;1858:475–82.
207. Tousson E, Hafez E, Zaki S, Gad A. The cardioprotective effects of L-carnitine on rat cardiac injury, apoptosis, and oxidative stress caused by amethopterin. *Environmental Science and Pollution Research*. 2016;23:20600–8.
208. Uijl E, Severs D, Danser AJ, Zietse R, Hoorn EJ. Abstract P156: Toll-Like Receptor 2 Deficiency Exacerbates Deoxycorticosterone Acetate-Salt-Induced Hypertension. *Hypertension*. 2018;72(1):1–14.
209. Vital to monitor, prevent and treat metabolic and cardiovascular adverse events induced by long-term systemic glucocorticoid therapy. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2015;31(9):313–5.
210. Walsh R, et al. Defining the genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy: re-evaluating the role of non-sarcomeric genes. *Eur. Heart J*. 2017;38:3461–68.
211. Wang A. Hypertension and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Hypertrophic Cardiomyopathy*. 2018;1:221–30.
212. Wang Z-Y, Liu Y-Y, Liu G-H, Lu H-B, Mao C-Y. l-Carnitine and heart disease. *Life Sciences* 2018;194:88–97.
213. Wei X, Lu Z, Gao P, Liu D, Zhu Z. A1. Metabolic surgery remits diabetic cardiomyopathy through shifting cardiac metabolic pattern in rats. *Journal of Hypertension*. 2018;36:1–8.

214. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet* 2017; 390: 400–14.
215. Wilck N, Balogh A, Markó L. et al. The role of sodium in modulating immune cell function. *Nat Rev Nephrol.*2019;15: 546–558
216. Xu L, Gaizun H, Masahiro K, Osamu I. A4283 High fructose-induced hypertension and renal dysfunction exaggerate in Dahl salt-sensitive rats. *Journal of Hypertension.* 2018;36:1–12.
217. You J-M, Yun S-J, Nam KN, Kang C, Won R, Lee EH. Mechanism of glucocorticoid-induced oxidative stress in rat hippocampal slice cultures. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2009;87:440–7.
218. Young MJ, Rickard AJ. Mechanisms of mineralocorticoid salt-induced hypertension and cardiac fibrosis. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2012;350(2):248–55.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

1. Sverediuk YA. The effect of dexamethasone prolonged use, high level of nacl in water and L-carnitine on the activity of superoxide dismutase and catalase in rat myocardium. *Clinical & Experimental Pathology*. 2020;19(1):80–4.

2. Свередюк ЮА, Пелих ВЄ Особливості холінергічної регуляції серця щурів різної статі при пошкодженні міокарда дексаметазоном та застосуванні L-Карнітину для корекції даного стану. *Здобутки Клінічної і Експериментальної Медицини*. 2019;(1):117–20.

3. Sverediuk YA, Pelykh VYe. Changes of lipid oxidation products content in ventricles of the rat heart as a result of electrolyte-steroid cardiomyopathy and correction of this condition. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(2):272-280.

4. Sverediuk YA. Effects of dexamethasone with sodium chloride load on the nitrite anion content in the rat's blood serum, heart atria and ventricles. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(1):208–17.

5. Свередюк ЮА, Пелих ВЄ. Вплив дексаметазону, NaCl та L-карнітину на метаболізм нітрит-аніону. В:Шульгай А, редактор. *Укрмедкнига. Міжнародного Медичного Конгресу Студентів Та Молодих Вчених; 2020 квіт 3-15; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац.мед.ун-т імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; 2020, с.215–6.*

6. Свередюк ЮА, Пелих ВЄ. L-карнітин, як засіб протекції серця при гіпертрофії міокарда, викликаній дексаметазоном. В: Небесна З редактор. Авторська редакція. *Збірник Матеріалів Науково-Практичної Конференції «Прикладні Аспекти Морфології Експериментальних і Клінічних Досліджень; 2019 Жов. 10-11; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац.мед.ун-т імені І. Я. Горбачевського МОЗ України;2019, с.158–9.*

7. Свередюк ЮА, Пелих ВЄ. Ефективність використання L-карнітину з метою протекції серця при гіпертрофії міокарда, спричиненій дексаметазоном. В: Корда М, редактор. ФОП Осадца О.В. Матеріали XI Науково-Практичної Конференції «Актуальні Питання Патології За Умов Дії Надзвичайних Факторів На Організм»; 2018 жовт. 04-05; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац. мед. ун-т імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; 2018, с.31–2.

8. Свередюк ЮА, Пелих ВЄ. Експериментальні кофеїнові аритмії у 1 поколінні сіль-чутливих щурів, модульовані L-карнітином. В: Вадзюк С, редактор. Укрмедкнига. Матеріали Всеукраїнської Науково-Практичної Конференції з Міжнародною Учасстю «Довкілля і Здоров'я»; 2018 квіт.26-27; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац. мед. ун-т імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; 2018, с.48.

9. Свередюк ЮА, Пелих ВЄ. Особливості виникнення аритмії при застосуванні кальцій-хлоридної моделі у 1 поколінні сіль-чутливих щурів. В: Корда М, редактор. ФОП Осадца О.В. Матеріали X Науково-Практичної Конференції «Актуальні Питання Патології За Умов Дії Надзвичайних Факторів На Організм»; 2017 жов.05-06; Тернопіль. Тернопіль: Терн. нац. мед. ун-т. імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; 2017, с.34.

10. Свередюк ЮА, Пелих ВЄ. Особливості виникнення аритмії при застосуванні кофеїнової моделі у 1 поколінні сіль-чутливих щурів. В: Остапченко Л, редактор. ТОВ РА «АМТ». Матеріали VIII Науково-Практичної Конференції «Психофізіологічні Та Вісцеральні Функції в Нормі і Патології»; 2017 жов.17-20; Київ. Київ: Киї.. нац. ун-т. Ім. Т.Шевченка ; 2017, с.91.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (03-15 квітня 2020 року, м. Тернопіль) – *публікація та усна доповідь;*
- Науково-практична конференція «Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень» (10-11 жовтня 2019 року, м. Тернопіль) – *публікація та усна доповідь;*
- XI Науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (04-05 жовтня 2018 року, м. Тернопіль) – *публікація та усна доповідь;*
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Довкілля і здоров'я» (26-27 квітня 2018 року, м. Тернопіль) – *публікація та усна доповідь;*
- X Науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (05-06 жовтня 2017 року, м. Тернопіль) – *публікація та усна доповідь;*
- VIII Науково-практична конференція «Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології» (17-20 жовтня 2017 року, м. Київ) – *публікація та усна доповідь;*

ДОДАТОК В.1

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
член. кор. НАМН України,
проф. М. Р. Гжегоцький

“ ” 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

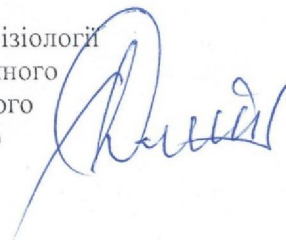
матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості холінергічної регуляції серця щурів різної статі при пошкодженні міокарда дексаметазоном та застосуванні L-карнітину для корекції даного стану.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра патологічної фізіології. Аспірант – Ю.А. Свередюк.
3. **Джерела інформації:**
Пелих В.Є.,Свередюк Ю.А. Особливості холінергічної регуляції серця щурів різної статі при пошкодженні міокарда дексаметазоном та застосуванні L-карнітину для корекції даного стану. *Здобутки Клінічної і Експериментальної Медицини* 2019:117–20. doi:10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10060.

Встановлено, що дексаметазон (у дозі 350 мкг/кг маси тварини per os) і – зменшує чутливість холінорецепторів синусового вузла серця щурів різної статі.. На фоні дії дексаметазону холінореактивність синусового вузла тварин різної статі та при введенні L-карнітину (в дозі 200 мг/кг маси тварини per os) змінюється по-різному, зокрема, у самок чутливість холінорецепторів різко знижується при компенсаторному зростанні інтенсивності вивільнення нейромедіатора у пресинаптичну щілину; у самців чутливість холінорецепторів залишається низькою при помірному зменшенні інтенсивності вивільнення ацетилхоліну.

4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологія серцево-судинної системи”, “Патофізіологія ендокринної системи”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Свередюк Ю.А. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про особливості холінергічної регуляції серця щурів різної статі при пошкодженні міокарда дексаметазоном та корекції порушень L-карнітином.
7. **Термін впровадження:** 2020 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри патологічної фізіології
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького
доктор медичних наук, професор



M.S. Peregda

ДОДАТОК В.2

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
член. кор. НАМН України,
проф. М. Р. Гжегоцький

“ ” 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

- Назва пропозиції для впровадження:** Вплив тривалого застосування дексаметазону, високого рівня NaCl у питній воді та L-карнітину на активність супероксиддисмутази та каталази у міокарді щурів.
- Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра патологічної фізіології. Аспірант – Ю.А. Свередюк.
- Джерела інформації:**
Свередюк Ю.А. Вплив тривалого застосування дексаметазону, високого рівня NaCl у питній воді та L-карнітину на активність супероксиддисмутази та каталази у міокарді щурів. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(1):80-84. doi:10.24061/1727-4338.XIX.1.71.2020.316.
Встановлено, що тривале застосування дексаметазону супроводжується значною депресією ферментів антиоксидантного захисту в серці. Підвищений вміст NaCl у питній воді потенціює негативну дію дексаметазону, переважно в самців. L-карнітин зменшує депресію антиоксидантної системи при тривалій дії дексаметазону: активність супероксиддисмутази у тварин обох статей під дією L-карнітину повністю відновлюється; у самок активність каталази відновлюється до рівня інтактних тварин (навіть за умов підвищеного рівня NaCl у питній воді), у самців високий рівень солі (4 %) у питній воді перешкоджає повному відновленню активності каталази.
- Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Харківського національного медичного університету.
- Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологія серцево-судинної системи”, “Патофізіологія ендокринної системи”.
- Результати впровадження:** Використання результатів роботи Свередюк Ю.А. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про особливості активності супероксиддисмутази та каталази у міокарді тварин різної статі при тривалій дії дексаметазону за умов підвищеного вмісту NaCl у питній воді та корекції порушень L-карнітином.
- Термін впровадження:** 2020 рік.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
- Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри патологічної фізіології
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького
доктор медичних наук, професор



M.S. Perega

ДОДАТОК В.3

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перша проректорка Івано-Франківського
національного медичного університету
д.біол.н., професор Ерстенюк Г.М.

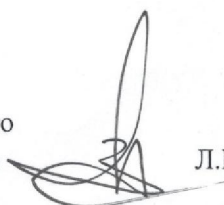
„03” вересня 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

- Назва пропозиції для впровадження:** Вплив тривалого застосування дексаметазону, високого рівня NaCl у питній воді та L-карнітину на активність супероксиддисмутази та каталази у міокарді щурів.
 - Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра патологічної фізіології. Аспірант - Ю.А. Свередюк.
 - Джерела інформації:**
Свередюк Ю.А. Вплив тривалого застосування дексаметазону, високого рівня NaCl у питній воді та L-карнітину на активність супероксиддисмутази та каталази у міокарді щурів. Клінічна та експериментальна патологія. 2020; 19(1):80-84. doi: [10.24061/1727-4338.XIX.1.71.2020.316](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.1.71.2020.316).
- Встановлено, що тривале застосування дексаметазону супроводжується значною депресією ферментів антиоксидантного захисту в серці. Підвищений вміст NaCl у питній воді потенціє негативну дію дексаметазону, переважно в самців. L-карнітин зменшує депресію антиоксидантної системи при тривалій дії дексаметазону: активність супероксиддисмутази у тварин обох статей під дією L-карнітину повністю відновлюється; у самок активність каталази відновлюється до рівня інтактних тварин (навіть за умов підвищеного рівня NaCl у питній воді), у самців високий рівень солі (4 %) у питній воді перешкоджає повному відновленню активності каталази.
- Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету.
 - Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами "Патофізіологія серцево-судинної системи", "Патофізіологія ендокринної системи".
 - Результати впровадження:** Використання результатів роботи Свередюк Ю.А. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про особливості активності супероксиддисмутази та каталази у міокарді тварин різної статі при тривалій дії дексаметазону за умов підвищеного вмісту NaCl у питній воді та корекції порушень L-карнітином.
 - Термін впровадження:** 2020 рік.
 - Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
 - Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патологічної фізіології
Івано-Франківського національного медичного
університету, доктор медичних наук, професор



Л.М.Заяць

ДОДАТОК В.4

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перша проректорка Івано-Франківського
національного медичного університету
д.біол.н., професор Ерстенюк Г.М.

„03” вересня 2020р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості холінергічної регуляції серця щурів різної статі при пошкодженні міокарда дексаметазоном та застосуванні L-карнітину для корекції даного стану.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра патологічної фізіології. Аспірант – Ю.А. Свередюк.
3. **Джерела інформації:**
Пелих В.Є., Свередюк Ю.А. Особливості холінергічної регуляції серця щурів різної статі при пошкодженні міокарда дексаметазоном та застосуванні L-карнітину для корекції даного стану. *Здобутки Клінічної і Експериментальної Медицини* 2019:117–20. doi:10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10060.

Встановлено, що дексаметазон (у дозі 350 мкг/кг маси тварини per os) і – зменшує чутливість холінорецепторів синусового вузла серця щурів різної статі.. На фоні дії дексаметазону холінореактивність синусового вузла тварин різної статі та при введенні L-карнітину (в дозі 200 мг/кг маси тварини per os) змінюється по-різному, зокрема, у самок чутливість холінорецепторів різко знижується при компенсаторному зростанні інтенсивності вивільнення нейромедіатора у пресинаптичну щілину; у самців чутливість холінорецепторів залишається низькою при помірному зменшенні інтенсивності вивільнення ацетилхоліну.

4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологія серцево-судинної системи”, “Патофізіологія ендокринної системи”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Свередюк Ю.А. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про особливості холінергічної регуляції серця щурів різної статі при пошкодженні міокарда дексаметазоном та корекції порушень L-карнітином.
7. **Термін впровадження:** 2020 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патологічної фізіології
Івано-Франківського національного медичного
університету, доктор медичних наук, професор

Л.М.Заяць

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Харківського національного
 медичного університету
 д. мед. н. професор В. Д. Марковський

« _____ » _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив тривалого застосування дексаметазону, високого рівня NaCl у питній воді та L-карнітину на активність супероксиддисмутази та каталази у міокарді щурів.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра патологічної фізіології. Аспірант – Ю.А. Свередюк.
3. **Джерела інформації:**
 Свередюк Ю.А. Вплив тривалого застосування дексаметазону, високого рівня NaCl у питній воді та L-карнітину на активність супероксиддисмутази та каталази у міокарді щурів. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(1):80-84. doi:10.24061/1727-4338.XIX.1.71.2020.316.
4. **Встановлено, що тривале застосування дексаметазону супроводжується значною депресією ферментів антиоксидантного захисту в серці. Підвищений вміст NaCl у питній воді потенціє негативну дію дексаметазону, переважно в самців. L-карнітин зменшує депресію антиоксидантної системи при тривалій дії дексаметазону: активність супероксиддисмутази у тварин обох статей під дією L-карнітину повністю відновлюється; у самок активність каталази відновлюється до рівня інтактних тварин (навіть за умов підвищеного рівня NaCl у питній воді), у самців високий рівень солі (4 %) у питній воді перешкоджає повному відновленню активності каталази.**
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Харківського національного медичного університету.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологія серцево-судинної системи”, “Патофізіологія ендокринної системи”.
9. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Свередюк Ю.А. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про особливості активності супероксиддисмутази та каталази у міокарді тварин різної статі при тривалій дії дексаметазону за умов підвищеного вмісту NaCl у питній воді та корекції порушень L-карнітином.
6. **Термін впровадження:** 2020 рік.
7. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
10. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедри патологічної
 фізіології Харківського національного
 медичного університету
 д. мед. н. професорка



О.В. Ніколаєва

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Харківського національного
медичного університету
д. мед. н. професор В.Д. Марковський



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості холінергічної регуляції серця щурів різної статі при пошкодженні міокарда дексаметазоном та застосуванні L-карнітину для корекції даного стану.
 2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра патологічної фізіології.
Аспірант – Ю.А. Свередюк.
 3. **Джерела інформації:**
Пелих В.Є., Свередюк Ю.А. Особливості холінергічної регуляції серця щурів різної статі при пошкодженні міокарда дексаметазоном та застосуванні L-карнітину для корекції даного стану. *Здобутки Клінічної і Експериментальної Медицини* 2019;117–20. doi:10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10060.
- Встановлено, що дексаметазон (у дозі 350 мкг/кг маси тварини per os) і – зменшує чутливість холінорецепторів синусового вузла серця щурів різної статі.. На фоні дії дексаметазону холінореактивність синусового вузла тварин різної статі та при введенні L-карнітину (в дозі 200 мг/кг маси тварини per os) змінюється по-різному, зокрема, у самок чутливість холінорецепторів різко знижується при компенсаторному зростанні інтенсивності вивільнення нейромедіатора у пресинаптичну щілину; у самців чутливість холінорецепторів залишається низькою при помірному зменшенні інтенсивності вивільнення ацетилхоліну.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Харківського національного медичного університету.
 5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологія серцево-судинної системи”, “Патофізіологія ендокринної системи”.
 6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Свередюк Ю.А. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про особливості холінергічної регуляції серця щурів різної статі при пошкодженні міокарда дексаметазоном, та корекції порушень L-карнітином.
 7. **Термін впровадження:** 2020 рік.
 8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
 9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедри патологічної
фізіології Харківського національного
медичного університету
д. мед. н. професорка

О.В. Ніколаєва