

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

ДРУЗЮК РОМАН БОГДАНОВИЧ

УДК 612.015.1/.017.1:616.127:577.175.522]:616-089.87-092.9(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

**РОЛЬ ОКСИДАТИВНИХ, ІМУНО-ЦИТОКІНОВИХ ПРОЦЕСІВ У
МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ
МІОКАРДА ЩУРІВ ПРИ СТРЕСІ ТА КАСТРАЦІЇ**

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

_____ Друзюк Р.Б.

Науковий керівник: Денефіль Ольга Володимирівна, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Друзюк Р. Б. Роль оксидативних, імунно-цитокінових процесів у механізмах розвитку адреналінового пошкодження міокарда щурів при стресі та кастрації. – 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, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Дисертація присвячена з'ясуванню патогенетичної ролі оксидативних і імунно-цитокінових порушень у механізмах розвитку метаболічної кардіоміопатії у щурів-самців унаслідок кардіотоксичної дії адреналіну, гіпогонадизму, стресу та їх поєднання.

Усі тварини були поділені на 4 експериментальні серії: 1 – контроль (інтактні тварин), 2 – щури, які зазнали тривалого гіподинамічного стресу, 3 – тварини з гіпогонадизмом, який моделювали шляхом кастрації, 4 – щури-самці з поєднаною патологією, яким моделювали гіпогонадизм і гіподинамічний стрес. Для моделювання метаболічної кардіоміопатії тваринам вводили внутрішньочеревно 0,18 % розчин адреналіну гідротартрату з розрахунку 0,5 мг/кг маси тіла та досліджували перебіг оксидативних та імунно-цитокінових процесів через 1 добу, 3 доби, 7 діб, 14 діб і 28 діб з часу введення кардіотоксичної дози адреналіну. Усі дослідження проводили відразу після завершення зазначеного терміну експерименту.

На підставі експериментального дослідження встановлено закономірності патоморфологічних та метаболічних порушень, що характеризують розвиток пошкодження міокарда.

Тривалий гіподинамічний стрес у щурів-самців сприяє розвитку оксидативного та нітро-оксидативного стресу (у сироваті крові дієнові кон'югати зростають у 2,1 раза ($p < 0,001$); ТБК-активні продукти – у 2,8 раза ($p < 0,001$), вміст нітрит-аніону – на 89,2 % ($p < 0,001$)), підвищенню активності каталази, вмісту церулоплазміну. Подібний характер змін даних показників виникає у крові тварин з гіпогонадізмом, а при поєднанні кастрації і стресу відбувається розвиток карбонільного стресу (збільшуються у 3,3 раза ($p < 0,001$) альдегідо- і кетон-динітро-фенілгідрозони нейтрального характеру, у 3,4 раза ($p < 0,001$) – кетон-динітро-фенілгідрозони основного характеру, у 2,3 раза ($p < 0,001$) – альдегід-динітрофенілгідрозони нейтрального характеру, підвищується активність каталази, вміст інтерлейкіну-10). При цьому у серці дієнові кон'югати збільшуються після стресу в 2,1 раза ($p < 0,001$), ТБК-активні продукти – у 2,0 рази ($p < 0,001$), активність супероксиддисмутази знижується у щурів після стресового впливу і поєднанні патології, а каталази – підвищується внаслідок стресового впливу і гіпогонадізму, але зменшується при поєднаній патології. Окисно модифіковані протеїни підвищуються тільки у серці тварин з поєднаною патологією. Порушуються імунно-цитокінові процеси: у щурів, які зазнали стресу і гіпогонадізму підвищується вміст інтерлейкінів 1 β , 4, 10, фактора некрозу пухлин альфа; вміст С-реактивного протеїну зростає в усіх щурів. У всіх тварин розвивається ендогенна інтоксикація: у сироватці крові збільшується вміст циркулюючих імунних комплексів, молекул середньої маси.

У процесі розвитку експериментального адреналінового пошкодження міокарда у крові та серці щурів активуються процеси пероксидації ліпідів (найбільше виражено у серці щурів, які зазнали стресу, і гонадектомованих тварин зростають дієнові, трієнові кон'югати, ТБК-активні продукти через 1 добу, а починаючи з 7 доби – у тварин контрольної серії). Найвищі показники ТБК-активних продуктів відзначаються у крові щурів, які зазнали стресу, і у контрольній серії тварин. Найбільший ступінь зростання окисної модифікації

протеїнів проявляється у щурів з гіпогонадизмом, а найвищі їх показники – у щурів, які зазнали поєднаної патології. Вміст нітрит-аніону у крові зростає в усіх тварин, з найвищими показниками у щурів, які зазнали стресу, протягом усього експерименту та кастрованих тварин, після 7 доби.

Активність антиоксидантної системи у міокарді та крові на різних етапах розвитку адреналінового пошкодження змінюється відповідно до формування метаболічних та запально-дистрофічних процесів у серці. Протягом усіх термінів дослідження у крові контрольної серії підвищується активність супероксиддисмутази та каталази, до 7 доби зростає вміст церулоплазміну. У тварин, які зазнали стресу, підвищується активність супероксиддисмутази і вміст церулоплазміну, знижується активність каталази. У щурів із гіпогонадизмом підвищується активність каталази і супероксиддисмутази, вміст церулоплазміну. У самців із поєднаною патологією підвищується тільки активність супероксиддисмутази, а активність каталази і вміст церулоплазміну зростає тільки через 1 і 3 доби. У серці щурів контрольної серії протягом розвитку адреналінової кардіоміопатії знижується антиоксидантна активність (у тварин, які зазнали стресу, та у гонадектомованих щурів збільшується активність супероксиддисмутази, але знижується активність каталази, при поєднаній патології супероксиддисмутазна і каталазна активності – підвищуються).

Суттєвим патогенетичним маркером пошкодження міокарда є розвиток запалення, що супроводжується найбільшим зростанням у всі досліджувані терміни С-реактивного протеїну у тварин контрольної серії, щурів з гіпогонадизмом, та самців з поєднаною патологією, а у тварин, які зазнали стресу він значно підвищується тільки через 7 діб. Вміст інтерлейкіну-1 β збільшується в усі досліджувані терміни (у тварин контрольної серії і щурів з поєднаною патологією; при стресі він підвищений до 7 доби, при гіпогонадизмі – до 3 доби). Вміст фактора некрозу пухлин альфа підвищується в усі досліджувані терміни (у тварин контрольної серії; при

стресі він зростає до 3 доби, при гіпогонадізмі – через 1 добу, у щурів, які зазнали кастрації та стресу; – до 7 доби). Зміни інтерлейкіну-2 при розвитку адреналінової кардіоміопатії мають різноспрямований характер, а інтерлейкіну-10 – не виявляються у щурів, які зазнали гіпогонадізму і при поєднаній патології.

Розвиток адреналінової кардіоміопатії супроводжується ендогенною інтоксикацією з підвищенням вмісту циркулюючих імунних комплексів і молекул середньої маси, що залежить від вихідного стану щурів (у тварин контрольної серії найбільше накопичення циркулюючих імунних комплексів відмічається з 3 до 14 доби, у тварин, які зазнали стресу, – протягом усього експерименту, у гонадектомованих щурів – з 7 до 28 доби, у щурів з поєднаною патологією – з 3 до 7 доби). Найбільше накопичення фракцій молекул середньої маси відбувається у тварин контрольної серії: $\lambda = 238$ нм через 14 діб – у 9,2 раза ($p < 0,001$), $\lambda = 254$ нм через 3 доби – у 10,3 раза ($p < 0,001$), $\lambda = 280$ нм через 3 доби – у 8,1 раза ($p < 0,001$) та у тварин, які попередньо зазнали стресу, $\lambda = 260$ нм через 14 діб збільшилися у 9,3 раза ($p < 0,001$).

У початковому періоді розвитку експериментальної кардіоміопатії під впливом адреналіну запускається каскад функціональних нейрорегуляторних реакцій, про що свідчать результати аналізу кардіоінтервалометрії (через 1 і 3 доби підвищується тонус парасимпатичної іннервації і знижується – симпатичної, що спричинює порушення автоматизму синоатріального вузла (зменшується частота серцевих скорочень) і провідності імпульсів передсердями (збільшується тривалість інтервалу PQ). У тварин, що попередньо зазнали впливу стресу, через 1 і 3 доби зростає тонус симпатичного і знижується – парасимпатичного відділу автономної нервової системи. Такі зміни спричинюють порушення реполяризації шлуночків, розвиток гіпоксії (зростає амплітуда зубця T). У щурів з гіпогонадізмом через 1 добу підвищується тонус парасимпатичної іннервації і знижується –

симпатичної. Адреналінове ушкодження серця спричинює різке зниження регуляторних механізмів (у щурів контрольної серії – через 1 добу; у тварин, які зазнали стресу, – через 28 діб; у самців з гіпогонадизмом – через 1 добу; у щурів, які зазнали кастрації та стресу, – через 7 і 28 діб).

Адреналінове ушкодження серця щурів супроводжується порушеннями тинкторіальних властивостей серцевого м'яза з розладами мікроциркуляції, розвитком некротичних змін у кардіоміоцитах, порушенням цілісності ендотелію судин, системи зсідання крові, вираженим набряком кардіоміоцитів, строми, судинної стінки, дифузним запальним процесом, розростанням фіброзної тканини з поступовим наростанням тяжкості змін до 28 доби дослідження. Найбільш значні структурні порушення відмічено у тварин, які попередньо зазнали поєднання кастрації та стресу.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі комплексних експериментальних досліджень визначено патогенетичні ланки розвитку метаболічної кардіоміопатії під впливом адреналіну, стресу, гіпогонадизму та при їх поєднанні, що включають фазу метаболічно-деструктивних змін, запально-дистрофічного процесу, проліферативно-дегенеративних розладів.

Уперше доведено, що розвиток запально-деструктивних процесів у міокарді залежить від порушень нейрорегуляторних процесів, цитокінових реакцій, проявів оксидативного стресу, патогенетичних взаємозв'язків між ними та патоморфологічною перебудовою, що характеризують розвиток даного патологічного процесу.

Уперше визначені при стресі, гіпогонадизмі та їх поєднанні особливості змін у крові та серці щурів оксидативних процесів, ендогенної інтоксикації. Разом з тим встановлено, що тривалий стрес та гіпогонадизм у них спричинюють розвиток нітро-оксидативного стресу, вираженість якого більша при стресі, а їх поєднання викликає переважний розвиток карбонільного стресу.

Уперше визначено періоди найбільшого накопичення продуктів пероксидації ліпідів (через 1 добу – у щурів, які зазнали стресу і кастрації, а починаючи з 7 доби – у тварин контрольної серії). При цьому встановлено, що найвищі показники ТБК-активних продуктів відзначаються у крові щурів, які зазнали стресу, і контрольної серії тварин. У тварин з гіпогонадизмом проявляється найбільший ступінь зростання окисної модифікації протеїнів, але найвищі їх показники – у щурів, які зазнавали поєднаної патології.

Уперше встановлено закономірності змін супероксиддисмутазної та каталазної активності, вмісту церулоплазміну у тварин з адреналіновою кардіоміопатією, які зазнали кастрації та стресу.

Уперше встановлено закономірності змін цитокінового профілю у тварин з адреналіновою кардіоміопатією, які зазнали кастрації, стресу та їх поєднання.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених досліджень доповнюють існуючі уявлення щодо механізмів розвитку та особливостей формування метаболічної кардіоміопатії внаслідок дії токсичної дози адреналіну, гіпогонадизму, стресу та при їх поєднанні.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у практику наукових досліджень і навчальний процес на кафедрі патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедрі патофізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Івано-Франківського національного медичного університету, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Полтавського державного медичного університету, Буковинського державного медичного університету, кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В. В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету.

Отримані результати зможуть стати теоретичною основою для розробки засобів раннього виявлення, діагностики та лікування захворювань

пов'язаних із пошкодженням міокарда в осіб, які мають захворювання, пов'язані зі зменшенням тестостерону, зазнали тривалого стресу чи при їх поєднанні.

Результати досліджень можуть бути використані у навчальному процесі та науковій роботі на кафедрах патологічної фізіології, біохімії, патологічної анатомії, ендокринології, андрології, кардіології, терапії медичних закладів вищої освіти України.

Ключові слова: адреналінове пошкодження серця, стрес, гіподинамія, кастрація, пероксидне окиснення ліпідів, окисна модифікація протеїнів, антиоксиданти, ендогенна інтоксикація, кардіоінтервалографія, морфологія, міокард, запалення, інтерлейкіни, електрокардіограма.

ANNOTATION

Druziuk R. B. The role of oxidative, immuno-cytokine processes in the mechanisms of development of adrenaline damage to the myocardium of rats under stress and castration. – Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

The dissertation is devoted to elucidating the pathogenetic role of oxidative and immuno-cytokine disorders in the mechanisms of development of metabolic cardiomyopathy in male rats as a result of the cardiotoxic effect of adrenaline, hypogonadism, stress and their combination.

All animals were divided into 4 experimental series: 1 – control (intact animals), 2 – rats that experienced prolonged hypodynamic stress, 3 – animals with hypogonadism, as modeled by castration, 4 – male rats with combined pathology,

which modeled hypogonadism and hypodynamic stress. To simulate metabolic cardiomyopathy, animals were injected intraperitoneally with a 0.18 % solution of adrenaline hydrochloride at the rate of 0.5 mg/kg of body weight and the course of oxidative and immuno-cytokine processes was studied after 1 day, 3 days, 7 days, 14 days and 28 days in time after injection of a cardiotoxic dose of adrenaline. All studies were conducted immediately after the end of the additional term of the experiment.

On the basis of experimental research, regular pathomorphological and metabolic disorders characterizing the development of myocardial damage have been established.

Prolonged hypodynamic stress in male rats contributes to the development of oxidative and nitro-oxidative stress (in blood serum, diene conjugates increase by 2.1 times ($p < 0.001$); TBA-active products – by 2.8 times ($p < 0.001$), nitrite anion content - by 89.2 % ($p < 0.001$)), increased catalase activity, ceruloplasmin content. A similar pattern of changes in these parameters occurs in the blood of animals with hypogonadism, and when castration and stress are combined, carbonyl stress develops (aldehyde- and ketone-dinitro-phenylhydrazones of a neutral character increase by 3.3 times ($p < 0.001$), by 3.4 times ($p < 0.001$) – ketone-dinitro-phenylhydrazones of a basic character, by 2.3 times ($p < 0.001$) – aldehyde-dinitrophenylhydrazones of a neutral character, catalase activity and interleukin-10 content also increases). At the same time, in the heart, diene conjugates increase after stress by 2.1 times ($p < 0.001$), TBA-active products – by 2.0 times ($p < 0.001$), superoxide dismutase activity decreases in rats after stress exposure and a combination of pathology, and catalase increases as a result of stress and hypogonadism, but decreases with the combined pathology. Oxidatively modified proteins increase only in the heart of animals with combined pathology. Immune-cytokine processes are disturbed: the content of interleukins 1 β , 4, 10, tumor necrosis factor alpha increases in rats that have experienced stress and hypogonadism; the content of C-reactive protein increases in all rats. Endogenous

intoxication develops in all animals: the content of circulating immune complexes and middle mass molecules increases in blood serum.

During the development of experimental adrenaline damage of the myocardium, the processes of lipid peroxidation are activated in the blood and heart of rats (diene, triene conjugates, TBA-active products increase most pronouncedly in the heart after 1 day in rats that have experienced stress and gonadectomized animals, and starting after 7 days – in animals of the control series). The highest indicators of TBA-active products are noted in the blood of rats that have experienced stress and in the control series of animals. The greatest degree of increase in the oxidative modification of proteins is manifested in rats with hypogonadism, and their highest indicators are in rats that have experienced the combined pathology. Blood nitrite anion content increases in all animals, with the highest values in stressed rats throughout the experiment and in castrated animals after 7 days.

The activity of the antioxidant system in the myocardium and blood at different stages of the development of adrenaline damage changes according to the formation of metabolic and inflammatory-dystrophic processes in the heart. During all periods of the study, the activity of superoxide dismutase and catalase increases in the blood of the control series, and the content of ceruloplasmin increases to 7 days. In animals that have experienced stress, the activity of superoxide dismutase and the content of ceruloplasmin increases, and the activity of catalase decreases. In rats with hypogonadism, the activity of catalase and superoxide dismutase, the content of ceruloplasmin increases. In males with the combined pathology, only the activity of superoxide dismutase increases, and the activity of catalase and the content of ceruloplasmin increases only after 1 and 3 days. In the heart of rats of the control series during the course of adrenaline cardiomyopathy, antioxidant activity decreases (in stressed animals and in gonadectomized rats, superoxide dismutase activity increases, but catalase activity decreases, with combined pathology, superoxide dismutase activity and catalase activity increase.

An essential pathogenetic marker of myocardial damage is the development of inflammation, which is accompanied by the greatest increase in C-reactive protein in all investigated periods (in animals of the control series, rats with hypogonadism, and males with combined pathology, and in animals that have experienced stress, it significantly increases only after 7 days). The content of interleukin-1 β increases in all studied periods (in animals of the control series and rats with combined pathology; in stress it is increased up to 7 days, in hypogonadism – up to 3 days). The content of tumor necrosis factor alpha increases in all investigated periods (in animals of the control series; under stress it increases up to 3 days, in hypogonadism – after 1 day, in rats that underwent castration and stress; – up to 7 days). Changes in interleukin-2 in the development of epinephrine cardiomyopathy have a multidirectional nature, and anti-inflammatory cytokines, in particular interleukin-4 and interleukin-10, are not manifested in rats that have undergone hypogonadism and with the combined pathology.

The development of adrenaline cardiomyopathy is accompanied by endogenous intoxication with an increase in the content of circulating immune complexes and molecules of middle mass, which depends on the initial state of the rats (in animals of the control series, the greatest accumulation of circulating immune complexes is observed from 3 to 14 days, in animals that have experienced stress, in all determined days, in gonadectomized rats – from 7 to 28 days, in rats with combined pathology – from 3 to 7 days). The greatest accumulation of fractions of the middle mass molecule occurs in animals of the control series: $\lambda = 238$ nm after 14 days – by 9.2 times ($p < 0.001$), $\lambda = 254$ nm after 3 days – by 10.3 times ($p < 0.001$), $\lambda = 280$ nm after 3 days increased by 8.1 times ($p < 0.001$), and in animals that had previously experienced stress, $\lambda = 260$ nm after 14 days increased by 9.3 times ($p < 0.001$).

In the initial period of the development of experimental cardiomyopathy, under the influence of adrenaline, a cascade of functional neuroregulatory reactions

is triggered, as evidenced by the results of cardiointervalometry analysis (after 1 and 3 days, the tonus of parasympathetic innervation increases and the tonus of sympathetic innervation decreases, which causes a violation of the automaticity of the sinoatrial node (heart rate decreases) and conduction impulses by the atria (the duration of the PQ interval increases). In animals previously exposed to stress, after 1 and 3 days, the sympathetic tonus of the autonomic nervous system increases and the parasympathetic tonus – decreases. Such changes cause a violation of ventricular repolarization, the development of hypoxia (the amplitude of the T wave increases). In rats with hypogonadism, the tonus of parasympathetic innervation increases after 1 day and the tonus of sympathetic innervation decreases. Adrenaline damage to the heart causes a sharp decrease in regulatory mechanisms (in rats of the control series – after 1 day; in animals exposed to stress – after 28 days; in males with hypogonadism – after 1 day; in rats that were castrated and stressed – after 7 and 28 days).

Adrenaline damage to the heart of rats is accompanied by violations of the tinctorial properties of the heart muscle with microcirculation disorders, the development of necrotic changes in cardiomyocytes, a violation of the integrity of the endothelium of vessels, the blood coagulation system, pronounced swelling of cardiomyocytes, stroma, and the vascular wall, a diffuse inflammatory process, the growth of fibrous tissue with gradual increase severity of changes up to the 28th day of the study. The most significant structural disorders were noted in animals that had previously undergone a combination of castration and stress.

The practical significance of the results obtained. On the basis of complex experimental studies, the pathogenetic links of the development of metabolic cardiomyopathy under the influence of adrenaline, stress, hypogonadism and their combination, which include the phase of metabolic-destructive changes, inflammatory-dystrophic process, proliferative-degenerative disorders, have been determined.

At the first time it was proved, that the development of inflammatory and destructive processes in the myocardium depends on disturbances of neuroregulatory processes, cytokine reactions, manifestations of oxidative stress, pathogenetic relationships between them and pathomorphological changes that characterize the development of this pathological process.

At the first time were determined the peculiarities of changes in the blood and heart of rats of oxidative processes and endogenous intoxication during stress, hypogonadism and their combination. At the same time, it was established, that long-term stress and hypogonadism in rats cause the development of nitro-oxidative stress, the expression of which is greater during stress, and their combination causes the predominant development of carbonyl stress.

At the first time, the periods of the greatest accumulation of lipid peroxidation products were determined (after 1 day – in rats that were subjected to stress and castration, and starting from 7 days – in animals of the control series). At the same time, it was established that the highest levels of TBA-active products are noted in the blood of rats that have experienced stress and a control series of animals. Animals with hypogonadism show the greatest degree of increase in oxidative modification of proteins, but their highest rates are found in rats that have undergone combined pathology.

At the first time regularities of changes in superoxide dismutase and catalase activity, ceruloplasmin content in animals with epinephrine cardiomyopathy that underwent castration and stress were established.

At the first time patterns of cytokine profile changes in animals with epinephrine cardiomyopathy that underwent castration, stress, and their combination were established.

Practical significance of the obtained results. The results of the conducted research complement the existing ideas about the mechanisms of development and features of the formation of metabolic cardiomyopathy due to the action of a toxic dose of adrenaline, hypogonadism, stress and their combination.

The materials of the dissertation work are implemented in the practice of scientific research and the educational process at the department of pathological physiology of Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, department of pathophysiology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ivano-Frankivsk National Medical University, O. O. Bogomolets National Medical University, Poltava State Medical University, Bukovyna State Medical University, Department of General and Clinical Pathological Physiology of Odesa National Medical University.

The obtained results can become a theoretical basis for the development of means of early detection, diagnosis and treatment of diseases associated with myocardial damage in individuals who have diseases associated with a decrease in testosterone, have experienced long-term stress, or their combination.

Research results can be used in the educational process and scientific work at the departments of pathological physiology, biochemistry, pathological anatomy, endocrinology, andrology, cardiology, therapy of medical institutions of higher education of Ukraine.

Key words: adrenaline damage to the heart, stress, hypodynamia, castration, lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, antioxidants, endogenous intoxication, cardiointervalography, morphology, myocardium, inflammation, interleukins, electrocardiogram.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. Етіологія та патогенез гіпогонадізму в чоловіків у сучасних умовах. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 4. С. 150–157. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11665

2. Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. Зміни вмісту молекул середньої маси у щурів-самців, які зазнали кастрації і стресу, в процесі розвитку адреналінового пошкодження серця. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 2. С. 80–85. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13210

3. Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. Зміни вмісту інтерлейкінів у щурів-самців, які зазнали кастрації і стресу при розвитку адреналінового пошкодження серця. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 3. С. 55-61. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i3.13375

4. Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. Зміни показників варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів-самців, які зазнали кастрації та стресу при розвитку адреналінового пошкодження серця. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 4. С. 8–13. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.4.13318

5. Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. Вплив кастрації на розвиток адреналінового ушкодження серця в щурів, які зазнали хронічного гіподинамічного стресу. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2022. № 4. С. 35-44. DOI: 10.11603/2414-4533.2022.4.13607

6. Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. Розвиток оксидативного стресу при адреналіновому пошкодженні серця в щурів-самців, які зазнали кастрації і гіподинамії. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 4. С. 67–73. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i4.13575

7. The peculiarities of biochemical and morphological changes in the heart of the castrated rats in the development of adrenalin damage of heart / O. V. Denefil, R. B. Druziuk, M. I. Medynskyi, L. Ya. Fedoniuk, Z. M. Nebesna. *Wiadomosci Lekarskie*. 2023. Vol. 76, № 2. P. 274–284. SCOPUS <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/2023/04/WLek2023021.pdf>

8. Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у процесі розвитку адреналінового пошкодження серця у щурів-самців, які зазнали кастрації і стресу. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2023. № 1–2 (71–72). С. 239–246. DOI: 10.5281/zenodo.7617488

9. Druziuk R. B., Denefil O. V. Changes of electrocardiograms of animals with epinephrine heart damage in influences of stress and castration. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023. Vol.14, № 1. P. 50–58. <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43146>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

10. Друзюк Р. Б. Патогенетичні ланки розвитку тестикулярної недостатності при стресі. *Актуальні питання патології за умов надзвичайних факторів на організм* : тези доп. XII Всеукр. наук.-практ. конф., 29-30 жовтня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 152.

11. Друзюк Р. Б. Протекторна роль антиоксидантів у механізмах адреналінового пошкодження міокарда у щурів-самців. *Інновації в медицині та фармації* : тези доп. 91-ї наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю, 24-26 березня 2022 р. Ів.-Франківськ, 2022. С. 113.

12. Друзюк Р. Б. Роль оксидативного стресу у механізмах адреналінового пошкодження міокарда у щурів-самців. *Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13–15 квітня 2022 р. : матеріали конгресу. Тернопіль : Укрмедкнига, 2022. С. 250.

13. Друзюк Р. Б. Зміни вмісту молекул середньої маси при розвитку адреналінового пошкодження міокарда у щурів-самців, які зазнали стресу і гіпогонадізму. *Довкілля і здоров'я* : матеріали XXII всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 21–23 квітня 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 67.

14. Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. Морфологічні зміни у міокарді щурів, які зазнали хронічного стресу, в динаміці розвитку адреналінового пошкодження серця. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022. Вип. 2 (164), додаток. С. 23–24.

15. Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. Роль запалення в динаміці розвитку адреналінового пошкодження серця у щурів, які зазнали хронічного стресу та гіпогонадізму. *XXI-ї читання ім. В.В.Підвисоцького* : бюлетень матеріалів наук. конф., 23-24 червня 2022 р. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2022. С. 128.

16. Друзюк Р. Б. Роль оксидативних механізмів у розвитку адреналінового пошкодження міокарда у щурів-самців, які зазнали стресу і кастрації. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19*: матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів, 15–17 вересн. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 106.

17. Друзюк Р. Б. Зміни автономної регуляції серцевого ритму при розвитку адреналінового пошкодження міокарда у щурів-самців, які зазнали стресу і кастрації. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : тези доп. XIII Всеукр. наук.-практ. конф., 26-28 жовтня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 96.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	20
Вступ	22
Розділ 1 Патогенез катехоламінового пошкодження серця при кастрації та стресі (огляд літератури)	29
1.1 Патогенез катехоламінового пошкодження організму	29
1.2 Гіпогонадизм: епідеміологія, етіологія, патогенез. Механізм розвитку серцево-судинної патології при гіпогонадизмі	37
1.3 Роль стресу у патогенезі серцево-судинних хвороб	44
Розділ 2 Матеріал та методи дослідження	50
2.1 Загальна характеристика експериментальної моделі	51
2.2 Методи дослідження та їх обґрунтування	53
2.2.1 Дослідження показників перекисного окиснення ліпідів у гомогенаті серця і сироватці крові тварин	53
2.2.2 Дослідження показників антиоксидантної системи у гомогенаті серця та сироватці крові	57
2.2.3 Дослідження цитокінового статусу	59
2.2.4 Визначення показників ендогенної інтоксикації	60
2.3 Визначення показників функціонального стану організму	61
2.4 Морфологічне дослідження серця	62
2.4 Статистичні методи дослідження	63
Розділ 3 Біохімічні зміни в крові та серці тварин, які зазнали гонадектомії і стресу, при розвитку метаболічної кардіоміопатії	64
3.1 Роль оксидативних механізмів у розвитку метаболічної кардіоміопатії	64
3.2 Зміни активності антиоксидантів у крові та серці щурів	95
3.3 Розвиток запалення при метаболічній кардіоміопатії	107

3.4 Розвиток ендогенної інтоксикації в організмі щурів при метаболічній кардіоміопатії	118
Розділ 4 Зміни біоелектричних процесів у серці тварин, які зазнали стресу і кастрації, при метаболічній кардіоміопатії	133
4.1 Зміни показників варіаційної кардіоінтервалографії	133
4.2 Зміни електрокардіограм при метаболічній кардіоміопатії	142
Розділ 5 Морфологічні зміни в серці тварин, які зазнали стресу і кастрації, при метаболічній кардіоміопатії	148
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	164
Висновки	182
Список використаних джерел	186
Додатки	226

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АСЕ – ангіотензинперетворювальний фермент;
АМо – амплітуда моди;
АМФ – аденозин монофосфат;
АНС – автономна нервова система;
АПС – адреналінове пошкодження серця;
АР – адренергічні рецептори;
АТФ – аденозин трифосфат;
АФК – активні форми кисню;
ВПР – вегетативний показник ритму;
ВР – варіаційний розмах кардіоінтервалів;
ВРГ – високорезистентні до гіпоксії щури;
ГГСС – гіпоталамо-гіпофізарно-статева система;
ГГЯ – гіпоталамус-гіпофіз-яєчка;
ДК – дієнові кон'югати;
ІВР – індекс вегетативної рівноваги;
ІЛ – інтерлейкін;
ІН – індекс напруження;
Кат – каталазна активність;
Мо – мода;
МСМ – молекули середньої маси;
НРГ – низькорезистентні до гіпоксії щури;
ОМП – окисна модифікація протеїнів;
ОШ – основи Шиффа;
ПАПР – показник адекватності процесів регуляції;
ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів;
САС – симпато-адреналова система;
СОД – супероксиддисмутазна ативність;

СРП – С-реактивний протеїн;

ССЗ – серцево-судинні захворювання;

ТБК-ап – речовини, що реагують з тіобарбітуровою кислотою;

ТК – трієнові кон'югати;

ЧСС – частота серцевих скорочень;

цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат;

цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат;

ЦК – циркулюючі імунні комплекси;

ЦНС – центральна нервова система;

ЦП – церулоплазмін;

ФНП- α – фактор некрозу пухлин альфа.

ВСТУП

Актуальність теми. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) на даний час є однією з основних проблем, що загрожують здоров'ю людини. Незважаючи на значний прогрес у їх дослідженні, залишаються і не вирішені проблеми. Серцево-судинній системі для підтримки нормальної структури та функціонування притаманний гомеостаз між виробленням клітин і їх загибеллю [1]. При загибелі клітин, зокрема шляхом піроптозу, активуються каспази, формуються канали порової мембрани, і клітинна мембрана розривається з вивільненням запальних цитокінів [2], що відіграє важливу роль у запаленні судин і розвитку ССЗ, таких як атеросклероз, ішемічно-реперфузійне пошкодження міокарда, діабетична кардіоміопатія і серцева недостатність [3, 4, 5, 6]. При такому запаленні виділяється велика кількість інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) [7, 8]. Також зростання концентрації фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α), ІЛ-8, С-реактивного протеїну у пацієнтів вказує на тяжкий перебіг ССЗ, з розвитком серцевої недостатності [9, 10, 11]. Регулятором і активатором запалення при цьому є активні форми кисню, які спричинюють розвиток окиснювального стресу з пошкодженням ліпідів, білків і ДНК [12, 13], що також спричинює як загибель клітин, так і може опосередковувати запальні зміни [14, 15, 16]. Клінічні та експериментальні дослідження вказують на те, що окислювальний стрес, який визначається як порушення балансу між активними формами кисню (АФК) і антиоксидантами, посилюється при серцевій недостатності і, як наслідок, сприяє ремоделюванню серця та серцевій недостатності [17]. Підвищене нагромадження АФК, і у такий спосіб посилення оксидативного стресу, спричинюють розвиток ССЗ у людей і тварин [10, 18]. Запобігти розвитку оксидативного стресу, запаленню і загибелі клітин можуть антиоксиданти [19, 20].

До активації окиснювальних процесів призводить і стрес, який тісно пов'язаний із сучасним стилем життя переважної більшості людей як

України, так і всього світу [21, 22, 23]. Надмірне психоемоційне перевантаження веде до виділення катехоламінів та призводить до змін у міокарді, формування кардіосклерозу, інвалідизації та смертності [24, 25]. З іншого боку, стресом для населення всього світу була пандемія COVID-19 [26, 27], що також спричинювало у хворих розвиток оксидативного стресу [28]. Частими ускладненнями COVID-19 були ССЗ [29, 30, 31]. Також у хворих на COVID-19 чоловіків відмічено порушення репродуктивної функції з розвитком гіпогонадізму [32, 33, 34, 35, 36]. При цьому існує двобічний зв'язок між гіпогонадізмом і ССЗ. Низький рівень тестостерону корелює з тяжкістю серцевої недостатності [37].

Зазначені проблеми засвідчують про необхідність проведення поглиблених досліджень у даному напрямку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України на тему «Патогенетичні особливості системних та органних порушень за дії надзвичайних факторів на організм» (номер державної реєстрації 0121U100071)». Автор є співвиконавцем вказаної НДР.

Мета дослідження: з'ясувати патогенетичну роль оксидативних та імуно-цитокінових порушень у механізмах розвитку метаболічної кардіоміопатії у тварин внаслідок кардіотоксичної дії адреналіну, гіпогонадізму, стресу та їх поєднання.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості впливу гонадектомії, стресу та їх поєднання на розвиток оксидативного стресу, запалення, ступінь ендогенної інтоксикації, зміни антиоксидантної активності та автономної регуляції серцевим ритмом у щурів-самців.

2. Дослідити особливості порушень процесів ліпідної пероксидації, окисної модифікації протеїнів, вмісту нітрит-аніону у тканинах серця та крові щурів, які зазнали впливу гонадектомії, стресу та їх поєднання, при розвитку метаболічної кардіоміопатії.

3. Визначити активність ферментної та неферментної ланок антиоксидантної системи у тканинах серця та крові щурів з адреналіновою кардіоміопатією, які попередньо зазнали впливу гонадектомії, стресу та їх поєднання.

4. Проаналізувати особливості змін показників цитокінового профілю у сироватці крові щурів з адреналіновою кардіоміопатією, які попередньо зазнали впливу кастрації, стресу та їх поєднання.

5. Провести дослідження ступеня ендогенної інтоксикації у сироватці крові щурів з адреналіновою кардіоміопатією, які попередньо зазнали впливу гонадектомії, стресу та їх поєднання.

6. Визначити характер функціональних змін у діяльності серця та механізми її регуляції у щурів-самців, які зазнали кастрації, стресу та їх поєднання при розвитку адреналінового пошкодження.

7. Дослідити структурні зміни міокарда у тварин, які зазнали гонадектомії, стресу та їх поєднання при розвитку адреналінового пошкодження.

Об'єкт дослідження: метаболічна кардіоміопатія у щурів, що розвинулася внаслідок дії адреналіну, гонадектомії, стресу та їх поєднання.

Предмет дослідження: динаміка показників ліпопероксидації та антиоксидантної системи, окисної модифікації протеїнів, вмісту стабільного метаболіту оксиду нітрогену, цитокінового профілю, С-реактивного протеїну, вмісту молекул середньої маси, концентрації циркулюючих імунних комплексів, показників електрокардіограми, кардіоінтервалографії (оцінка регуляторних процесів з боку автономної нервової системи),

морфологічні зміни в міокарді щурів-самців при дії токсичної дози адреналіну за умови гонадектомії, стресу та їх поєднання.

Методи дослідження: експериментальні (моделювання гіпогонадизму, стресу, адреналінової кардіоміопатії); біохімічні (визначення в тканинах серця та сироватці крові показників прооксидантної системи за вмістом дієнових і трієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів, основ Шиффа; антиоксидантної системи за активністю супероксиддисмутази, каталази, вмістом церулоплазміну; окисної модифікації протеїнів; показників метаболіту оксиду нітрогену – нітрит-аніону; концентрації циркулюючих імунних комплексів; С-реактивного протеїну, молекул середньої маси); імунологічні (визначення інтерлейкінів 1 β , 2, 4, 10, фактора некрозу пухлин альфа); функціональні (реєстрація та аналіз показників електрокардіограм і кардіоінтервалограм); морфологічні (встановлення характеру морфологічної перебудови серця та ступеня його пошкодження); статистичні (для статистичної обробки отриманих результатів).

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі комплексних експериментальних досліджень визначено патогенетичні ланки розвитку метаболічної кардіоміопатії під впливом адреналіну, стресу, гіпогонадизму та при їх поєднанні, що включають фазу метаболічно-деструктивних змін, запально-дистрофічного процесу, проліферативно-дегенеративних розладів.

Уперше доведено, що розвиток запально-деструктивних процесів у міокарді залежить від порушень нейрорегуляторних процесів, цитокінових реакцій, проявів оксидативного стресу, патогенетичних взаємозв'язків між ними та патоморфологічною перебудовою, що характеризують розвиток даного патологічного процесу.

Уперше визначені при стресі, гіпогонадизмі та їх поєднанні особливості змін у крові та серці щурів оксидативних процесів, ендогенної інтоксикації. Разом з тим встановлено, що тривалий стрес та гіпогонадизм у них спричинюють розвиток нітро-оксидативного стресу, вираженість якого

більша при стресі, а їх поєднання викликає переважний розвиток карбонільного стресу.

Уперше визначено періоди найбільшого накопичення продуктів пероксидації ліпідів (через 1 добу – у щурів, які зазнали стресу і гонадектомії, а починаючи з 7 доби – у тварин контрольної серії). При цьому встановлено, що найвищі показники ТБК-активних продуктів відзначаються у крові щурів, які зазнали стресу, і контрольної серії тварин. У тварин з гіпогонадизмом проявляється найбільший ступінь зростання окисної модифікації протеїнів, але найвищі їх показники – у щурів, які зазнавали поєднаної патології.

Уперше встановлено закономірності змін супероксиддисмутазної та каталазної активності, вмісту церулоплазміну у тварин з адреналіновою кардіоміопатією, які зазнали гонадектомії та стресу.

Уперше встановлено закономірності змін цитокінового профілю у тварин з адреналіновою кардіоміопатією, які зазнали гонадектомії, стресу та їх поєднання.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених досліджень доповнюють існуючі уявлення щодо механізмів розвитку та особливостей формування метаболічної кардіоміопатії внаслідок дії токсичної дози адреналіну, гіпогонадизму, стресу та при їх поєднанні.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у практику наукових досліджень і навчальний процес на кафедрі патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедрі патофізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Івано-Франківського національного медичного університету, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Полтавського державного медичного університету, Буковинського державного медичного університету,

кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В. В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету.

Отримані результати зможуть стати теоретичною основою для розробки засобів раннього виявлення, діагностики та лікування захворювань пов'язаних із пошкодженням міокарда в осіб, які мають захворювання, пов'язані із зменшенням тестостерону, зазнали тривалого стресу чи при їх поєднанні.

Результати досліджень можуть бути використані у навчальному процесі та науковій роботі на кафедрах патологічної фізіології, біохімії, патологічної анатомії, ендокринології, андрології, кардіології, терапії медичних закладів вищої освіти України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз науково-медичної інформації за темою дисертаційної роботи, здійснено виконання лабораторних досліджень. Робота виконана на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Морфологічні дослідження тканин виконано за технічною допомогою працівників імуногістохімічної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Здобувач самостійно провів статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, написав усі розділи дисертації. Разом із науковим керівником розроблено програму, визначено мету та завдання дослідження, методичні підходи до проведення досліджень, сформульовано висновки.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал власних досліджень, участь в аналізі та узагальненні отриманих даних, підготовка праць до друку.

Апробація результатів роботи. Основні положення та результати досліджень оприлюднені на науково-практичних конференціях «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2020, 2022); науково-практичній конференції «Інновації в медицині та фармації» (Івано-Франківськ, 2022); XXVI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2022), науково-практичній конференції «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль, 2022); Першому міжнародному морфологічному симпозіумі «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» (Полтава, 2022); науковій конференції «XXI-і читання ім. В. В. Підвисоцького» (Одеса, 2022); пленумі Українського наукового товариства патофізіологів «Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19» (Тернопіль, 2022).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, у тому числі 7 статей у фахових виданнях України, 2 – в іноземних періодичних виданнях (з них 1 – у виданні, що індексується у базі SCOPUS), 8 тез у наукових збірниках, матеріалах наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 236 сторінках, ілюстрована 15 таблицями і 47 рисунками. Робота складається з вступу, огляду літератури, описів матеріалу та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел літератури, що містить 288 найменувань, та додатків. Бібліографічний опис використаних літературних джерел і додатки викладено на 50 сторінках.

РОЗДІЛ 1

ПАТОГЕНЕТЕЗ КАТЕХОЛАМІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ

СЕРЦЯ ПРИ КАСТРАЦІЇ ТА СТРЕСІ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Патогенез катехоламінового пошкодження організму

ССЗ, які включають ішемічну хворобу серця, інсульт, серцеву недостатність, захворювання периферичних артерій та інші серцеві та судинні захворювання, є основною причиною смерті в усьому світі. За оцінками, у 2017 році від серцево-судинних захворювань померло 17,8 мільйона людей [38, 39]. Це становить 15-20 % усіх смертей у світі [40, 41].

Згідно зі статистикою, від ССЗ у 1990 році померло приблизно 350 тисяч українців, а в 2019 році – близько півмільйона, що свідчить про збільшення смертності за цей період на 8 %. Серцево-судинна смертність в Україні серед дорослих у період з 2018 по 2019 рік знижувалась, а з 2019 року – значно зросла і досягла понад 400 тисяч випадків на рік у 2020 році, що пов'язують із COVID-19. Серцево-судинна патологія складає основну причину передчасної смерті, інвалідизації та захворюваності дорослого населення [42]. ССЗ ускладнювали перебіг COVID-19, спричинюючи зростання смертності серед населення [43].

Соціальні детермінанти здоров'я, які охоплюють економічні, соціальні, екологічні та психосоціальні фактори, відіграють значну роль у розвитку факторів ризику ССЗ станом на 2022 рік залишаються недостатньо вивченими і неповністю зрозумілими [44].

Робота усіх внутрішніх органів, у тому числі діяльність серця регулюється нервовою системою та гуморальними факторами. Поряд з поширеними коронарогенними патологіями, діяльність серця може порушуватися через некоронарогенні ураження. Однією з причин появи некрозів є надмірна активація симпато-адреналової системи (САС), що

поєднує вплив катехоламінів та посилення дії симпатичного відділу автономної нервової системи (АНС). Це спостерігається при стресі надмірної сили чи високої частоти. При цьому посилюється робота серця, а в клітинах запускається каскад реакцій, пов'язаних із розвитком гіпоксії [45]. У результаті зменшується напруження кисню в органах і тканинах, виникає дефіцит аденозинтрифосфату, іони кальцію накопичуються у клітинах та позаклітинному просторі, що викликає пошкодження, підвищується активність фосфорилаз, відбувається роз'єднання процесів окиснення і фосфорилування, при зростанні енергодефіциту та накопиченні іонів кальцію настає загибель клітин [45, 46]. При впливі катехоламінів і гіпоксії в організмі посилюються процеси пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) і зростає окисна модифікація протеїнів (ОМП), що залежить від рівня метаболізму, ступеня активації системи антиоксидантного захисту, зокрема антиоксидантних ензимів (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази) та природних антиоксидантів (токоферолу, аскорбінової кислоти), які сповільнюють окисні процеси в організмі [45, 46]. Розвиток адреналінового пошкодження серця залежить від статі [47]. Так, вища вихідна активність антиоксидантної системи в самиць запобігає значному пошкодженню міокарда [47].

У серці симпатична нервова система здійснює свою діяльність головним чином через зв'язування катехоламінів з β -адренергічними рецепторами (β -АР) [48]. Хоча стимуляція β -АР спочатку може компенсувати знижений серцевий викид, хронічна гіперактивація β -АР є головним фактором розвитку та прогресування серцевої недостатності, оскільки вона сприяє апоптозу кардіоміоцитів, прозапальній передачі сигналів і фіброзу міокарда [49]. У той же час, і глибоке зниження адренергічної підтримки з надмірною блокадою симпатичного відділу АНС може призвести до несприятливих наслідків серцевої недостатності [48].

Однак, хоча нейрогормональні антагоністи допомагають стабілізувати симптоми серцевої недостатності та сприяють зворотному ремоделюванню лівого шлуночка, «ремісія» серцевої недостатності є самообмежувальною та з часом повторюється [49]. Так як серцева недостатність пов'язана з порушенням метаболічних процесів у всьому організмі, вона посилює згубний вплив і на сам міокард.

Розподіл β -АР неоднаковий по всьому міокарду. Він має просторову організацію з концентрацією на верхівці серця [50]. Виявлено, що концентрація β_1 -АР у міокарді людини майже в чотири рази перевищує концентрацію β_2 -АР. При нормальних концентраціях адреналіну β_1 - і β_2 -АР функціонують через шлях $G_{\alpha s}$, що призводить до подальшої активації аденілатциклази та збільшення циклічного аденозин монофосфату (АМФ), що призводить до збільшення інотропного, хронотропного та луситропного ефектів [51]. Однак при вищих концентраціях циркулюючого адреналіну, рецептор сигналізує через шлях $G_{\alpha i}$, що викликає інгібування активності $G_{\alpha s}$ і призводить до негативного інотропного, хронотропного та луситропного ефектів [50]. Вважається, що це сприяє гіпокінезії верхівки серця.

Катехоламіни, разом з натрійуретичними пептидами, підвищують експресію та потужно активують через β_3 -АР жирову тригліцеридну ліпазу. Відповідно до її ключової ролі у вивільненні жирних кислот, будь-яка модуляція активності жирової тригліцеридної ліпази (у тому числі за участі катехоламінів) прямо та/або опосередковано впливає на активацію у серці рецепторів, активованих пероксисомами. Патолофізіологічні наслідки зниження жирової тригліцеридної ліпази найбільш згубні для серця через масивне нагромадження тригліцеридів у міокарді, що призводить до передчасної летальності у мишей і людей [52]. Разом з тим натрійуретичні пептиди (передсердний, мозковий, С-типу) мають захисний вплив на серцево-судинну систему. Через видоспецифічні рецептори генерується внутрішньоклітинний циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ), що супроводжується різними моле-

кулярними ефектами, включаючи активацію цГМФ-залежних протеїнкіназ, що генерує різноманітні цитопротекторні дії в кардіоміоцитах, а також у серцевих фібробластах. Натрійуретичний пептид С-типу дає негативну інотропну та позитивну лужитропну відповіді як на моделях нормального серця, так і на моделях щурів із серцевою недостатністю [53, 54].

Крім безпосереднього впливу жирової тригліцеридної ліпази на процеси ліполізу у самому міокарді через вплив на β_3 -АР, інгібування активності жирової тригліцеридної ліпази виключно у жировій тканині також покращує серцеву функцію при катехоламіновому пошкодженні серця, зокрема його діастолічні параметри [55].

При вивченні катехоламін-індукованої кардіоміопатії у хворих на феохромоцитому було показано, що резекція феохромоцитомою призводить до полегшення перебігу кардіоміопатії у 96 %, тоді як відсутність резекції асоціювалася зі смертю або трансплантацією серця у 44 % випадків [56].

Не до кінця встановлені основні етіологічні та патогенетичні механізми розвитку синдрому Такоцубо, ключовим патогенетичним механізмом якого є катехоламінове пошкодження міокарда очевидно без такого супутнього фактору ризику, як дисліпідемія [57]. Цитокіни ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-8, інтерферон, ФНП- α , ІЛ-10 зростають і можуть залишатися підвищеними протягом кількох місяців після початку виникнення синдрому Такоцубо як маркери запалення. Рівень серцевого тропоніну при синдромі Такоцубо підвищений та нагадує той, що характерний для інфаркту міокарда без елевації ST-сегмента, та є нижчим, ніж при інфаркті міокарда з елевацією ST-сегмента. ЕКГ ознаками синдрому Такоцубо визначаються подовжений ST-сегмент та зубець Т з подовженням QTc [57].

Вивчалися механізми цитокінового шторму при поєднанні COVID-19 та синдрому Такоцуба. За однією гіпотезою, викид у кров прозапальних цитокінів і хемокінів при COVID-19, а саме ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-1 β , викликають порушення в міокарді, яке може призвести до синдрому

Такоцубо [58]. Інші автори вказують, що разом із цитокіновим штормом відбувається посилення активності симпатичного відділу АНС, що спричиняє оглушення міокарда, викликане катехоламінами і призводить до розвитку стрес-індукованої кардіоміопатії [59]. Літературні джерела також вказують на патофізіологічний зв'язок між тривогою, запаленням та розвитком синдрому Такоцубо через активацію симпатичного відділу АНС [60]. Підвищений адренергічний тонус здатний викликати повторну ішемію через гіпоглікемію [61, 62].

Порівнюючи вплив адреналіну та норадреналіну, відзначається наступне. Обидва катехоламіни викликають тахікардію. Норадреналін спричиняє гіршу дисфункцію, ніж адреналін. І адреналін, і норадреналін призводять до зростання експресії тропоніну Т і коннексину 43 у шлуночках, яка посилюється при поєднаній їх дії. Норадреналін викликає вираженіше серцево-легеневе ураження і смертність. Обидва знижують експресію рецепторів кінцевих продуктів глікації та підвищення рівня коннексину 43 у легенях. Правий шлуночок більш вразливий до передозування катехоламінів, ніж лівий. Передозування катехоламінів викликає гострі ураження легень і шлуночкову кардіоміопатію [63].

При експериментальному інфаркті міокарда індукованому 0,1 % розчином адреналіну в дозі 0,2 мл на 100 г маси тіла через 48 годин підвищуються показники маркерних ферментів (аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази та креатинфосфокінази). При морфологічному дослідженні, формування лейкоцитарно-еритроцитарних тромбів обумовлює порушення кровопостачання, дистрофію кардіоміоцитів, зміни структури вставних дисків, пікноз ядер, набряк кардіоміоцитів та строми, накопичення PAS-позитивного матеріалу навколо некротизованих кардіоміоцитів та сульфатованих глікозаміногліканів навколо судин [64].

Активация α_2 -адренорецепторів тромбоцитів катехоламінами призводять до зростання їх агрегації, у той час як стимуляція β_2 -АР локалізованих

на мембранах тромбоцитів здійснює протилежний ефект. Навіть після отримання антитромбоцитарної терапії при коронарному синдромі, у значній кількості пацієнтів розвивається залишкова тромбоцитарна активність [65]. Усе це ускладнює перебіг ССЗ, у тому числі зумовленого катехоламінами. Така залишкова тромбоцитарна активність спричинюється тривалою дією саме на α_2 -АР тромбоцитів, які по своїй потужності і тривалості переважають протилежну антиагрегантну дію, спричинену стимуляцією β_2 -АР на мембранах тромбоцитів [66, 67]. Доведено, що неселективні β -антагоністи ефективніше знижують залишкову реактивність тромбоцитів порівняно з тими пацієнтами, хто отримував селективні β_1 -антагоністи [68, 69].

Підвищення катехоламінів викликає в організмі порушення і в інших органах і системах, що може за механізмом «зачарованого кола» викликати погіршення функціонування серцево-судинної системи. Так, великі за площею і глибиною ураження опіки, що перевищують 30 %, викликають сильну реакцію на стрес [70], що призводить до значного та постійного підвищення рівня гормонів стресу, зокрема катехоламінів [71, 72, 73]. При таких опіках характерним є постійне підвищення рівнів катехоламінів у організмі. Гіперметаболізм, викликаний сильним опіком, включає значний катаболізм, резистентність до інсуліну з гіперглікемією та ліполізмом. Так, норадреналін і адреналін переважно пригнічують ангіогенний процес у шкірних ранах [74]. Викид катехоламінів викликає ішемію периферичних тканин, уповільнене загоєння ран, гіперметаболізм та імуносупресію [71, 74, 75]. Крім того, викид катехоламінів може викликати пошкодження печінки [76, 77] і набряк легень, головним чином через опосередковане порушення серцево-судинної системи [78]. Активація катехоламінами β_2 -АР спричиняє інгібування здатності до мобілізації, проліферації та формування трубок термального ендотелію, інгібування секреції фактора росту фібробластів 2 типу з мікросудинних ендотеліальних клітин шкіри людини і судинний ендотеліальний фактор росту кератиноцитів [79]. Очевидно, що зміни

можуть стосуватися і серцево-судинної системи в цілому. На клітинному рівні стрес ендоплазматичного ретикулума може бути основним клітинним механізмом стійкого гіперметаболізму [73]. Такий стан може викликати дефіцит енергопостачання з розвитком гіпоксії та ішемії різних органів та систем. Гіперметаболізм при опіку може зберігатися протягом року [71].

Одним з найвідоміших ефектів катехоламінів є їх здатність індукувати глікогеноліз і глюконеогенез у відповідь на стрес, щоб генерувати енергетичні субстрати і печінка є основним органом, який бере участь у цій реакції. Залежно від виду можуть бути задіяні α_1 -АР, β_2 -АР або обидва АР. У гепатоцитах людини катехоламіни шляхом стимуляції глікогенфосфорилази активують глікогеноліз. У відповідь на стрес вони полегшують β -окислення у гепатоцитах з метою вироблення аденозинтрифосфату (АТФ) і кетонових тіл. Адреналін також пригнічує секрецію тригліцеридів у гепатоцитах [76].

β_3 -рецептори можуть взаємозамінно з'єднуватися як зі стимулюючими, так і з інгібуючими білками G. Вони збільшують окислення жиру, витрату енергії та опосередковане інсуліном поглинання глюкози [81].

Симпатична система та норадреналін зумовлюють фіброз печінки, впливають на зірчасті клітини, здійснюючи вплив на α_1 -АР. Норадреналін призводить до збільшення трансформуючого фактора росту- β і колагену I- α_1 типу. Норадреналін збільшує виробництво кількох прозапальних хемокинів, таких як RANTES та ІЛ-8, у зірчастих клітинах [76].

З іншого боку відомо, що нервова іннервація в печінці є переважно симпатичною. При порушених метаболічних процесів, при гіперліпемії, відмічається глибока та оборотна втрата симпатичної іннервації, спричинена фактором некрозу пухлин альфа (ФНП- α) [81].

Щодо впливу симпато-адреналової системи на нирки, то симпатична ренальна денервація не призводить до суттєвої зміни катехоламінів та альдостерону, але знижує активність реніну плазми [82, 83].

Активация β_2 -АР у макрофагах виявляє імуносупресивні властивості, зменшує прозапальну відповідь через цАМФ-залежну протеїнкіназу [84, 85]. Катехоламіни активують АР, а при блокаді β_2 -АР зростає резистентність до інфекційних хвороб [86]. Досліджено, що сигнали β_2 -АР, що контролюють вироблення інтерферону- γ і сприйнятливність організму до кишачого цитомегаловірусу, не індуюються через катехоламінергічну іннервацію, у той час як катехоламіни, що виробляються наднирковими залозами та системно виділяються в кров, діють на негематопоеетичні клітини в тканинах через β_2 -АР, щоб модулювати прозапальні сигнали. Ці прозапальні сигнали важливі для активації природних кіллерів [86].

Активация β_2 -АР норадреналіном не тільки знижує продукцію прозапальних цитокінів ФНП- α , ІЛ-12 і хемотаксинів, але також збільшує продукцію ІЛ-10 при гострому ураженні легень [87].

Жирова тканина також бере участь у патогенезі катехоламінівого ураження організму [88], але її резистентність до катехоламінів усе ще залишається вивченою не достатньо. Експресія β_3 -АР в адипоцитах є на порядки вищою порівняно з іншими ізоформами. Зниження щільності β_3 -АР також відбувається після годування їжею з високим вмістом жиру, викликаючи одночасно резистентність до катехоламінів і запалення. Таке зниження регуляції спостерігається *in vitro* при впливі ФНП- α [89]. Жирова тканина демонструє підвищене вивільнення жирних кислот, частково через підвищені рівні прозапального цитокіну ІЛ-6, що сприяє ожирінню [88, 90].

ССЗ супроводжуються зростанням пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Активация ПОЛ розглядається як універсальна відповідь живої системи на дію екстремальних факторів. ПОЛ має місце при запальних реакціях, що пов'язані із ССЗ, включаючи інфаркт міокарда [91, 92, 93, 94]. Оксидативний стрес розвивається при будь-якій патології, у тому числі серцево-судинній. Вільно-радикальне пероксидне окислення практично на всіх етапах свого перебігу утворює ряд продуктів, які є результатом взаємодії

вільних радикалів як між собою, так і з біологічними макромолекулами. Активні форми кисню (АФК) є одними з найпоширеніших окиснювачів у клітинах. АФК утворюються шляхом часткового відновлення молекулярного кисню до супероксиду, перекису водню, пероксидів ліпідів або відповідних гідроксильних і пероксильних радикалів [95], що обов'язково спостерігається при запальних процесах та стресі [96]. Окислювальний стрес особливо негативно впливає на кровоносну, дихальну та нервову системи [96]. Пероксид водню, поряд із гідроксильним радикалом та супероксидним аніоном, має високу хімічну активність і вступає в реакцію з ненасиченими жирними кислотами ліпідів мембран, порушуючи їх структуру. Пероксидне окислення мембранних фосfolіпідів є одним з найпоширеніших механізмів деструкції мембранних структур, не залежно від факторів індукції ПОЛ. АФК та різні форми перекисів утворюються у плазматичних і ядерних мембранах, пероксисомах та лізосомах, цитозолі. Їх вміст регулюється роботою ферментних і неферментних систем [97].

1.2 Гіпогонадизм: епідеміологія, етіологія, патогенез. Механізм розвитку серцево-судинної патології при гіпогонадизмі

Чоловіче безпліддя є багатофакторним патологічним станом, яким страждає приблизно 7 % населення [98]. Гіпогонадизм, встановлений після народження, протягом дитинства, зазвичай не проявляється до пубертатного віку; у цей момент гіпогонадизм проявляється у вигляді затримки статевого дозрівання [99]. Поширеність затримки статевого дозрівання в загальній популяції детально не оцінена. Проте, попередні дослідження показують поширеність затримки статевого дозрівання <2 % серед хлопчиків у Сполучених Штатах Америки віком до 14 років [99]. Однак реальна поширеність, ймовірно, вища, оскільки транзиторні форми (такі як конституційна затримка росту та статевого дозрівання або оборотні форми

вродженого ізольованого вторинного гіпогонадизму) можуть залишатися не діагностованими [99]. У осіб до 16 років функціональний гіпогонадизм є рідкісним, його частота становить від 1 на 10 000 до 1 на 100 000 на рік [99].

Щодо дорослого населення, гіпогонадизм у чоловіків після 40 років має місце від 2 до 15 % випадків, що часто корелює з супутніми патологіями, такими як ожиріння, метаболічний синдром та цукровий діабет 2 типу [100, 101]. Крім того, потрібно враховувати, що частина чоловічого населення приймає профілактичні та терапевтичні дози тестостерону; дослідження показів, протипоказів до цього тривають постійно [102, 103, 104].

Особливе місце у вивченні поширеності гіпогонадизму займає вплив COVID-19, оскільки COVID-19 здійснює як пряме ураження яєчок завдяки дії вірусу на їх ангіотензинперетворювальний фермент 2 (ACE₂)-рецептори [104, 105, 106], так і через складні опосередковані механізми.

Внутрішньоклітинне окисне пошкодження сперматозоїдів відбувається внаслідок ПОЛ мембрани сперматозоїдів, пошкодження ДНК сперматозоїдів, а також індукування апоптотичного шляху в сперматозоїдах [107, 108, 109]. Під час інфекцій SARS-CoV надмірне продукування АФК може запускати, здебільшого, ядерний фактор, що підсилює каппа-легкий ланцюг, шляхи активованих В-клітин (NF-κB)-толл-подібних рецепторів (в основному TLR-4) [110]. Це додатково стимулює вивільнення цитокінів, викликаючи посилення запальних реакцій [110].

Проте, не виявлено доказів наявності вірусу SARS-CoV-2 в яєчках у більшості (90 %) випадків за допомогою RT-PCR тесту і в жодному випадку за допомогою електронної мікроскопії. Проте спостерігається значне пошкодження клітин Сертолі та сім'яних каналців, зменшення кількості клітин Лейдіга та помірні запальні інфільтрати в інтерстиції [111].

Тривалий час вважалося, що гендерна різниця в несприятливих подіях і загрозливих для життя наслідках парадигматично пов'язана з вищою концентрацією тестостерону в сироватці крові у чоловіків, ніж у жінок.

Проте, нормальні рівні тестостерону в сироватці є важливими для підтримки здоров'я чоловіків. Навпаки, низькі рівні тестостерону у сироватці крові, які можуть бути пов'язані зі старінням, ожирінням та іншими хронічними захворюваннями, призводять до системного запалення, ендотеліальної дисфункції та підвищеної активності тромбоцитів, сприяючи тромбозу та тромбоемболії, розвитку атеросклерозу та ССЗ [112, 113]. У чоловіків із захворюваннями легень виявляється більша поширеність гіпогонадізму. Крім того, тестостерон схиляє чоловіків до менш ефективної імунної відповіді проти інфекційних агентів [114, 115], а чоловічий гіпогонадізм може спровокувати згубну дисфункцію цитокінів, включаючи високі циркулюючі рівні ІЛ-6, ФНП-альфа та ІЛ-1 β , відповідальні за несприятливий прогноз при COVID-19 [116, 117, 118, 119]. Крім того, андрогени посилюють експресію TMPRSS2, таким чином, зумовлюючи базову схильність до більшого поширення SARS-CoV-2 в організмі чоловіків, що зумовлює більшу схильність чоловіків до важчого клінічного перебігу COVID-19. SARS-CoV-2 може інфікувати яєчка, потенційно впливаючи на секрецію тестостерону також у молодих чоловіків і безпосередньо викликаючи (первинний гіпогонадізм) або посилюючи існуючий стан гіпогонадізму у чоловіків, які вже схильні до цього [120].

У сукупності наявні дані свідчать про те, що роль тестостерону в COVID-19 – це палиця з двома кінцями. Деякі дослідження свідчать про те, що низький рівень тестостерону захищає чоловіків у певних ситуаціях, але більшість доказів свідчать про те, що нижчий рівень тестостерону в чоловіків асоціюється з підвищеною тяжкістю та смертністю від COVID-19 [121, 122]. Однак відсутність доказів щодо впливу циркулюючого тестостерону до інфікування, суперечливі звіти про вплив андрогенної терапії на SARS-CoV-2 та неповне розуміння основних біологічних механізмів ускладнюють висновок, чи є тестостерон маркером чи медіатором тяжкості COVID-19 [123]. Оксидативний стрес є важливою причиною чоловічого безпліддя. Його

оцінка надає важливу інформацію, яка може скеровувати стратегії лікування, спрямовані на покращення репродуктивного потенціалу чоловіків [108, 109]. Гіпогонадизм призводить до недостатності тестостерону, що посилює цитокіновий шторм. Тобто, впливи оксидативного стресу та гіпогонадизму є взаємообумовленими та взаємопов'язаними [124].

Поки що немає остаточних даних для відстеження репродуктивних функцій у чоловіків, які одужали від COVID-19. У тому числі порівняно із загальною тенденцією зниження чоловічої фертильності в світі вцілому, що є головною загрозою для людства [107]. Частково цю проблему висвітлюють новітні спостереження, які показали, що кількість госпіталізованих чоловіків з гіпогонадизмом, які захворіли COVID-19, була в 2,4 рази вищою порівняно з чоловіками, які мали нормальні рівні тестостерону [34].

Карантинні заходи в усьому світі сприяли малорухомому способу життя, що підвищує ризик розвитку метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу, а відтак є тригером до розвитку власне гіпогонадизму [125, 126, 127]. Тому і цей фактор доцільно врахувати як певну поправку у зростанні кількості осіб, що мають гіпогонадизм.

Гіпогонадизм у чоловіків розвивається в результаті дисбалансу в гіпоталамо-гіпофізарно-статевій системі (ГГСС) або рецепторних порушень в органах-мішенях [128, 129, 130]. Залежно від рівня ураження системи розрізняють: первинний або гіпергонадотропний гіпогонадизм (яєчка); вторинний або гіпогонадотропний гіпогонадизм (гіпоталамус і гіпофіз); віковий гіпогонадизм (тестостеронова недостатність; гіпоталамус/гіпофіз і яєчка); андрогенорезистентність [128]. Отже, гіпогонадизм у чоловіків розвивається у результаті вроджених або набутих аномалій розвитку яєчок, що є причиною первинного гіпогонадизму, або порушень центральної нервової системи (ЦНС) і гіпоталамо-гіпофізарних структур, що є причиною вторинного гіпогонадизму [128, 131, 132]. Вроджені аномалії розвитку перерахованих вище ланок ГГСС у більшості випадків зумовлені

хромосомними дефектами та генними мутаціями [128, 133, 134]. Набуті форми первинного гіпогонадизму розвиваються внаслідок інфекційних та аутоімунних захворювань яєчок, променевої та хіміотерапії, прийому протипухлинних препаратів, наркотиків, токсичних речовин, пухлин гіпоталамо-гіпофізарної ділянки та ЦНС, травм, хірургічних втручань із приводу пухлин гіпофіза [135]. Окреме місце серед причин набутого гіпогонадизму займають стресові фактори через їх вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчкову вісь [58].

Замісна терапія тестостероном покращує якість життя літніх чоловіків, що мають гіпогонадизм [136]. В основі первинного гіпогонадизму лежить ураження яєчок, що призводить до порушення їх здатності продукувати статеві гормони, зниження рівнів тестостерону в крові й, відповідно, до механізму зворотного зв'язку гіперстимуляції аденогіпофіза, що зумовлює підвищення рівнів гонадотропних гормонів [128, 137]. В основі вторинного гіпогонадизму лежать пошкодження ЦНС і структур гіпоталамо-гіпофізарної системи, що призводять до зниження здатності гіпоталамуса секретувати гонадоліберин або гіпофізарний лютеїнізуючий та фолікулостимулюючий гормони, зумовлюючи зменшення продукції гормонів яєчками [128, 138]. Окрім згаданих гормонів гіпоталамуса, різні стресори у людей і всіх вищих тварин індукують зміни секреції і інших гормонів та нейромедіаторів - кортикотропін-релізінг гормон, вазопресин, бета-ендорфіни, соматостатин, вазоактивний інтестинальний поліпептид, пролактин, тиреостимулюючий гормон, дофамін, серотонін, нейропептид Y, адрено-кортикотропний гормон, мелатонін, глюкокортикостероїди, катехоламіни й андрогени [124, 139].

Ожиріння, поширеність якого зростає в усьому світі, є клінічним станом, який найбільше пов'язаний зі зниженими концентраціями тестостерону у чоловіків [140]. У той час як низькі концентрації загального тестостерону в крові при помірному ожирінні в основному відображають знижені концентрації глобуліну, що зв'язує статеві гормони, більш виражене

ожиріння може призвести до справжнього пригнічення осі гіпоталамус-гіпофіз-яєчка (ГГЯ). Пригнічення осі ГГЯ, ймовірно, опосередковується через прозапальні цитокіни та нерегульовану передачу сигналів лептину та посилюється супутніми захворюваннями. Хоча зв'язок між ожирінням і гіпогонадізмом є двонаправленим, вплив ожиріння на концентрацію тестостерону більш суттєвий, ніж вплив тестостерону на ожиріння [141, 142].

Досліджено, що молоді чоловіки з вродженим гіпогонадізмом, що не отримували відповідного лікування, мали підвищений статус окисного стресу [143]. Існує тісний взаємозв'язок гіпогонадізму, тестостеронової недостатності та розвитку ССЗ [37, 144].

Показано, що низькі рівні тестостерону суттєво корелюють із факторами ризику ССЗ, а також із частотою випадків ССЗ та ризиком смертності [145]. Так, кілька досліджень показали, що низький рівень тестостерону є маркером зменшення тривалості життя. Протягом 25-річного періоду спостереження чоловіки віком до 50 років з рівнем тестостерону нижче 5 перцентилів зазнали удвічі більшої смертності, ніж ті, у яких цей рівень був нормальним, і ССЗ були найважливішою окремою причиною підвищення рівня смертності [146, 147]. Збільшення ССЗ при гіпогонадізмі було пов'язане з медичними супутніми факторами, особливо ожирінням, діабетом і гіпертонією, гіпотиреозом, а не самим віком людини [129, 148, 149]. З віком зростає не тільки кількість і важкість цих супутніх факторів, а й відсоток чоловіків з низьким і субнормальним рівнем тестостерону. Так, у чоловіків з гіпотиреозом частота андрогенного дефіциту і його клінічних ознак була в 5 разів вище, ніж у чоловіків без гіпотиреозу [150]. Тому важливо шукати гіпогонадізм у чоловіків із факторами ризику ССЗ і, навпаки, ССЗ при виявленні гіпогонадізму. Існує не вирішена дилема: чи є низький рівень тестостерону при ССЗ позитивним наслідком того, що організм намагається зменшити непотрібну енергію шляхом зменшення репродуктивних витрат, щоб вижити, чи він є патофізіологічним фактором

тієї ж хвороби [151]. Так, дефіцит тестостерону асоційований з підвищеним рівнем запалення, про що свідчать зміни показників високочутливого С-реактивного протеїну (СРП) та трансаміназ, причому введення тестостерону полегшували ознаки запалення [152]. Також було показано, що терапевтичне призначення тестостерону є безпечним, якщо усунути інші супутні захворювання [144, 153, 154]. Лікування гіпогонадізму у літніх чоловіків призводить до суперечливих результатів щодо його впливу на ССЗ [151].

Розвиток адреналінового пошкодження серця залежить від статі. Вища вихідна активність антиоксидантної системи запобігає значному пошкодженню міокарда в самиць, що відмічалось протягом усього експерименту [47]. Очевидно, що естрогени мають потужніші антиоксидантні властивості, ніж андрогени [155].

Загалом опубліковані дослідження щодо зв'язку чоловічого гіпогонадізму і ССЗ надзвичайно неоднорідні, часто не дотримуються рекомендацій щодо гіпогонадізму та страждають від багатьох внутрішніх методологічних неточностей, тому дані надають лише докази низької якості [37, 71]. Порівнювати перебіг ССЗ у чоловіків з гіпогонадізмом та жінками складно в силу того, що етіопатогенетичні чинники у різних форм чоловічого гіпогонадізму мають відмінності. Проте, частково дані є при вивченні ризиків серцево-судинних захворювань у трансгендерних людей, у яких дані транспопуляцій порівнювалися з даними жінок у постменопаузі та чоловіків з гіпогонадією [156]. У порівнянні з цисгендерними особами з поправкою на вік трансгендерні люди мають підвищений ризик інфаркту міокарда та смерті внаслідок ССЗ [157]. У дослідженнях трансгендерних людей, які отримували гормональну терапію, частота інфаркту міокарда та інсульту була постійно вищою серед трансгендерних жінок, ніж трансгендерних чоловіків. Існують переконливі докази того, що терапія естрогеном для транс-жінок підвищує ризик венозної тромбоемболії більш ніж у 5 разів [156].

Терапія тестостероном підвищує гемоглобін у транс-чоловіків, а зниження рівня тестостерону у транс-жінок має протилежний ефект. Що стосується артеріального тиску, вплив гормональної терапії на систолічний артеріальний тиск у транс-жінок є суперечливим, причому більшість досліджень показують підвищення. У транс-чоловіків терапія тестостероном постійно підвищує систолічний артеріальний тиск і може підвищувати діастолічний артеріальний тиск. Що стосується ліпідів, гормональна терапія може підвищити рівень тригліцеридів як у транс-жінок, так і у чоловіків [158]. У транс-чоловіків терапія тестостероном також може підвищити рівень холестеролу ліпопротеїдів низької щільності і знизити рівень холестеролу ліпопротеїдів високої щільності [156].

У чоловіків-трансгендерів нижчий ризик ССЗ порівняно із звичайними чоловіками, ймовірно, через введення тестостерону в більш пізньому віці та можливий захисний ефект ендогенних естрогенів перед отриманням тестостерона [158, 159, 160]. З іншого боку, у чоловіків-трансгендерів вищий ризик інфаркту міокарда порівняно з жінками, про що вказує порушення ліпідного профілю та збільшення кількості гомоцистеїну та лейкоцитів, а також вища середня та максимальна загальна товщина інтими-медіа після 12 місяців отримання тестостерону [161]. Очевидним є і факт впливу стресу психо-соціального походження на трансгендерних людей [162]. Ожиріння та гіпогонадізм також взаємопов'язані та взаємообумовлені [113, 163].

1.3 Роль стресу у патогенезі серцево-судинних хвороб

До модифікованих факторів ризику ССЗ з-поміж інших відносять і стрес [164]. Значна кількість доказів свідчить про те, що гострі та хронічні стресори (наприклад, дитяча травма, стрес на роботі, соціальна ізоляція) та негативні емоційні стани (наприклад, депресія, тривога) можуть впливати на розвиток ССЗ та провокацію серцево-судинних подій незалежно від

класичних факторів ризику ССЗ [165, 166, 167]. Вважається, що стрес у дорослих відіграє впливову роль в якості тригера ССЗ і не є безпосередньою їх причиною [23]. Психосоціальний стрес також діє як прогностичний фактор, що впливає на перебіг, прогресування та наслідки ССЗ. Крім того, стрес негативно впливає на традиційні фактори ризику ССЗ, включаючи гіпертонію, діабет, ожиріння, куріння і відсутність фізичної активності [168]. Опосередкована стресом активація паравентрикулярного ядра гіпоталамуса викликає секрецію кортикотропін-релізінг-фактора. Це викликає секрецію адренкортикотропного гормону з передньої частки гіпофіза. У відповідь кортизол вивільняється в кров з кори надниркових залоз. Негативний зворотний зв'язок кортизолу з гіпоталамусом і передньою долею гіпофіза підтримує контроль над віссю. Хронічний стрес призводить до дисбалансу в цій регуляції через кумулятивне підвищення базального рівня кортизолу через вісь гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози [169, 170]. Клінічні дослідження показали, що цей дисбаланс може призвести до утворення атеросклеротичних бляшок, гіпертензії, резистентності до інсуліну, центрального ожиріння або їх комбінацій [171]. Таким чином, при хронічному стресі початковими патогенетичними чинниками, які відповідальні за низку патофізіологічних порушень є гіперглікемія, гіперліпідемія, а також активація перекисно-окислювального метаболізму [172]. Вище наводилося, що як гіпогонадізм, так і ССЗ тісно пов'язані з цукровим діабетом 2 типу, ожирінням, метаболічним синдромом [100, 101, 125, 126]. Вплив стресу на організм та ССЗ зокрема багатогранний. Найсучасніші дослідження доводять, що психологічний стрес є безпосередньо етіологічним фактором і фактором ризику виникнення цукрового діабету.

Стрес є провідним етіологічним фактором виникнення гіпертонічної хвороби і артеріальної гіпертензії [173, 174, 175], які не тільки самі є складовою ССЗ, а й зумовлюють різні порушення власне серцевої діяльності

[176]. Так, при гіпертонічній хворобі розвивається гіпертрофія лівого шлуночка. На відміну від функціональної гіпертрофії лівого шлуночка у спортсменів, для пацієнтів з гіпертонічною хворобою характерний значно більший ступінь діастолічної дисфункції з подальшим розвитком і систолічної дисфункції, загибелі кардіоміоцитів, що призводить до посилення напруги стінки міокарда та зміни фенотипу дилатаційної кардіоміопатії. У подальшому артеріальний тиск може навіть парадоксально знижуватися внаслідок зниження фракції викиду [177, 178]. Досліджено, що частота серцевої недостатності зростає з віком і що всі підтипи гіпертензії пов'язані із збільшенням її частоти в усіх вікових групах [179].

Тісно пов'язаний із ССЗ, цукровим діабетом, ожирінням, раком та багатьма іншими захворюваннями, а також передчасною смертю, малорухливий спосіб життя [180]. Загальний щоденний сидячий час і час перегляду телевізора корелюють із підвищеним ризиком смертності від усіх причин [181]. У дослідженні, що аналізувало показники смертності людей, які сиділи більше 10 годин і менше 5 годин на день, час сидіння суттєво корелював зі смертністю від усіх причин [182], ризик смертності зростає при перегляді телевізора понад 6, і навіть понад 4 години на день [183, 184].

Таким чином, існує складний патогенетичний взаємозумовлюючий зв'язок між COVID-19, гіпокінетичним стресом, цукровим діабетом, метаболічним синдромом та ССЗ [185, 186, 187, 188, 189, 190].

Існує багато різновидів стресу для людини, проте вивчення саме гіпокінетичного стресу є найбільш оптимальним, так як воно має численні переваги. Так, гіпокінетичний стрес у вигляді малорухомого способу життя серед людей має місце при зростанні густоти населення в різних регіонах планети, розвитку штучного інтелекту та комп'ютерних технологій з можливостями дистанційної діяльності протягом тривалого часу, вимушеного епідеміологічного режиму через COVID-19 та ін. Посперечатися із поширеністю гіпокінетичного стресу може психологічний стрес з його

соціально-детермінованими аспектами, але через різноманітність його форм є складнощі у моделюванні та відтворенні такого стресу та подальшій інтерпретації отриманих результатів, і, як наслідок, куди гірші можливості щодо покращення системного підходу.

Вченими напрацьовані результати численних досліджень при застосуванні хронічної іммобілізації. Причому види такої хронічної іммобілізації застосовувалися різні. Так, при одних експериментах піддослідні тварини знерухомлювалися на 2 годин на добу протягом 6 тижнів [191], при інших – на 6 годин на добу протягом 30 днів [192], по 45 хвилин 1 та 2 рази на добу протягом 7 днів [193], по 1 годині протягом 4 діб [194]. У деяких випадках застосовувалися моделі з наростанням часу іммобілізації починаючи від 2 годин на добу, збільшуючи цей час на 30 хвилин щодоби протягом 14 днів [195] або разова 6-годинна іммобілізація [196]. Також є експерименти із застосуванням постійного гіпокінетичного хронічного стресу, при якому тварини утримуються в клітках з обмеженням простору для руху [197, 198, 199].

Хронічний стрес, викликаний 2-годинним щодобовим знерухомленням протягом 6 тижнів, викликав зміни яєчок у щурів і до, і після статевого дозрівання. Зміни були більш значущими, коли стресові стимули були викликані в дорослому віці, проте яєчка щурів майже повністю відновилися після закінчення стимулів, що викликають стрес. З іншого боку, у щурів, які зазнали стресу до настання статевого дозрівання, зміни яєчок виявилися більш постійними і, здавалося, посилювалися навіть після закінчення дії стресових подразників [191].

При стресі, викликаному 6-годинним щодобовим 30-денним знерухомленням, рівень глюкози в крові натще, інсулін у плазмі натще, і кортикостерон у плазмі натще станом на 15-у добу були значно вищими в групі стресу порівняно з першим і 30-м днями в групі контролю. Стрессова група виявила значно вищі значення ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , малонового диальдегіду, нітрит-аніону та сироваткових амілази і ліпази, і значно нижчі

показники відновленого глутатіону, супероксиддисмутази (СОД) та каталази порівняно з контрольною групою [192].

В експериментах виявлено достовірні кореляційні зв'язки, що свідчать про індивідуальні особливості адаптації щурів до іммобілізаційного стресу, які залежать від стійкості до гіпоксії та статі [194]. Так, у високорезистентних до гіпоксії (ВРГ) самців при часто повторюваних епізодах стресу наростання оксидативного стресу позитивно корелює з активністю СОД, каталази і церулоплазміном (ЦП), а у низькорезистентних до гіпоксії (НРГ) щурів з накопиченням циркулюючих імунних комплексів (ЦК) підвищується відновлений глутатіон [194]. При стресі, що повторюється рідко у ВРГ тварин активуються каталаза та СОД, у НРГ – каталаза та ЦП. У ВРГ самиць при часто повторюваному стресі адаптація відбувається за рахунок активації СОД і пероксидази крові, у НРГ при накопиченні ЦК зростають пероксидазна активність і глутатіоредуктаза. Коли стрес повторюється кожні 72 години, каталаза та глутатіоредуктаза в основному активуються у ВРГ самиць, у НРГ – СОД, пероксидаза та ЦП [194].

При разовій 6-годинній іммобілізації щурів значно зростає відновлений глутатіон, речовини, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-ап), аспаратамінотрансфераза, аланінтрансаміназа, лужна фосфатаза, глюкоза, сечова кислота, СОД, каталаза і глутатіон-S-трансфераза. Проте ферментативна активність СОД, каталази і відновленого глутатіону показала різке зниження [196].

Підсумовуючи, відзначається наступне: 1) хронічний стрес має більш довготривалий і негативний вплив у щурів більш молодшого віку, навіть при пренатальному впливі; 2) більш тривала дія хронічного стресу викликає сильніші негативні зміни (посилення оксидативного стресу, виснаження антиоксидантної системи); 3) жіноча стать більш стійка до впливу стресу, головним чином за рахунок антиоксидантної дії естрогенів; 4) високо резистентні до гіпоксії щурі мають більшу адаптацію до дії стресу.

На основі проведеного літературного аналізу можна зробити резюме:

1. Захворювання серцево-судинної системи, продовжують залишатися провідними причинами захворюваності та смертності у світі. Серед факторів їх ризику є стрес, підвищення впливу катехоламінів, малорухомий спосіб життя.

2. На сьогодні, у зв'язку з ускладненнями COVID-19 на репродуктивну функцію чоловіків, набуває значення вивчення гіпогонадізму при розвитку ССЗ, зумовлених надмірними дозами катехоламінів.

3. На даний час недостатньо вивчено патогенез розвитку адреналінової кардіоміопатії в динаміці, починаючи з пошкодження, закінчуючи розвитком кардіосклерозу, комплексне вивчення ролі порушень оксидативних процесів, системи антиоксидантного захисту, цитокіногенезу, ендогенної інтоксикації, регуляції з боку автономної нервової системи. Не вивченими у цьому контексті залишаються вплив кастрації та тривалого гіподинамічного стресу.

3. Існуючі дані щодо структурно-функціональної перебудови міокарда при розвитку некротично-проліферативних процесів на фоні кастрації та стресу не в повній мірі пояснюють закономірності розвитку деструктивних явищ при даній патології, ролі запалення в патогенезі їх розвитку, а тому потребують дослідження метаболічних і цитокінових механізмів.

За результатами наукових досліджень, відображених у даному розділі, опубліковано наукові праці автора [200, 201].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (завідувачка лабораторією – старший науковий співробітник, к. біол. наук Н. Є. Лісничук) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (свідоцтво про технічну компетентність № 001/18 від 26.09.2018 р. до 25.09.2023 р.). Гістологічні дослідження та мікрофото зйомку здійснено на кафедрі гістології та ембріології під керівництвом проф. З. М. Небесної, за що автор висловлює їй щире подяку.

Усі експерименти проводили у першій половині дня в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18-22 °С, відносній вологості 40-60 % і освітленості 250 лк. Досліди виконано з дотриманням основних положень GLP (1981 р.), правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин (2002 р.), норм Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.), Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження” (14.03.2006 р.), етичного кодексу ученого України (2009 р.), Біоетичної експертизи доклінічних та інших наукових досліджень, що використовуються на тваринах (Київ, 2006 р.), Рекомендації Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (ICMJE), Директиви Європейського Союзу 2010/10/63E4. Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 72 від 06 січня 2023 р.) порушень етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

2.1 Загальна характеристика експериментальної моделі

Дослідження виконано на 240 білих щурах-самцях лінії Вістар, яких утримували в одному приміщенні на стандартних раціоні та режимі віварію. Усіх тварин поділили на 4 серії: 1 – контроль; 2 – стрес; 3 – гіпогонадизм (кастрація); 4 – гонадектомія і стрес (поєднана патологія). Тваринам моделювали метаболічну кардіоміопатію, спричинену адреналіновим пошкодженням серця (АПС). Перша серія вважалася контрольною при розвитку АПС. Розподіл тварин за серіями подано у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Розподіл експериментальних тварин, використаних в досліджах

№ серії	Група спостереження	Кількість тварин
I Контроль	Інтактні білі щури (Контроль), через 1, 3, 7, 14 і 28 діб з часу введення адреналіну (АПС)	60
II Стрес	Контроль 2 (Стрес), через 1, 3, 7, 14 і 28 діб з часу введення адреналіну (АПС)	60
III Кастрація	Контроль 3 (Кастрація), через 1, 3, 7, 14 і 28 діб з часу введення адреналіну (АПС)	60
IV Кастрація + Стрес	Контроль 4 (Кастрація + Стрес), через 1, 3, 7, 14 і 28 діб з часу введення адреналіну (АПС)	60
Усього		240

Моделювання стресу у щурів

Стрес у щурів викликали з 2,5- до 4-місячного віку, що відповідає віку людини 10–15 років. Тварин постійно утримували у клітках з обмеженням життєвого простору вдвічі протягом 1,5 місяця (з розрахунку норми для дорослих щурів 8-10 см² на одну тварину) [202].

Моделювання зменшення рівня чоловічих статевих гормонів (кастрації) у щурів

Експериментальне моделювання зменшення рівня статевих гормонів (гіпогонадизму) у тварин 2,5 місячного віку здійснювали за допомогою кастрації під тіопентал-натрієвим знечуленням (40 мг/кг) хірургічно за методом Я. Д. Кіршенבלата через серединний розтин передньої черевної стінки [203, 204].

Тваринам 4 серії у віці 2,5 місяці провели гонадектомію, і відразу відсадили в клітки з обмеженим життєвим простором для викликання протягом 1,5 місяці гіподинамічного стресу. Щурів взяли в експеримент для моделювання метаболічної кардіоміопатії у віці 4 місяці. Тваринам 3 серії також у віці 2,5 місяці провели гонадектомію, а через 1,5 місяці взяли в експеримент для моделювання метаболічної кардіоміопатії.

Моделювання метаболічної кардіоміопатії у щурів

Для відтворення АПС щурам вводили одноразово внутрішньочеревно 0,18 % розчин адреналіну гідротартрату з розрахунку 0,5 мг/кг маси (фармацевтична фірма “Дарниця”, Україна) [205]. Така доза адреналіну спричинює достовірні регуляторні зміни функціонування серцево-судинної системи за будь-яких умов зовнішнього середовища вже через 1 год після введення препарату, не викликаючи летальності серед тварин.

На момент початку відтворення АПС усі тварини мали 4 місяці. Після введення адреналіну гідротартрату у відповідних до маси тіла об’ємах, через 1, 3, 7, 14 і 28 діб під тіопентал-натрієвим знечуленням, здійснювали евтаназію щурів. Летальності серед тварин експериментальних груп не було.

Вибрані терміни дослідження відповідають наступним процесам. Згідно даних літератури через 1 добу після введення адреналіну зростає кількість некротизованих кардіоміоцитів, збільшується парез судин [206, 207], наростає інтенсивність дифузної клітинної інфільтрації строми [208], об’ємна щільність колагену (більше лівого шлуночка), знижується об’ємна

щільність кардіоміоцитів [209]. Через 3 доби відмічена нейтрофільна інфільтрація стромы, поява лейкоцитарного валу навколо некротизованих зон [208]. Через 7 діб відмічаються ознаки репаративного процесу, через 14 діб – вогнищево-дифузної проліферації фібробластів [207]. На 2-3 тижні відмічається багатоклітинний інфільтрат, з'являються тонкі, короткі пучки колагенових волокон [208]. Тому було вибрано саме закінчення даного процесу. Також [208] протягом 3-4 тижня новоутворена тканина представлена зрілими колагеновими волокнами, а згідно даних [206, 207] 30 доба дослідження відповідає періоду розвитку кардіосклерозу. Тому й було вибрано термін закінчення цього процесу – по закінченні 28 діб.

Евтаназію щурів у всіх експериментах проводили шляхом тотального кровопускання з серця після попереднього тіопентало-натрієвого наркозу ($60 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ маси тіла тварини внутрішньоочередово).

2.2 Методи дослідження та їх обґрунтування

У день експерименту реєстрували запис електрокардіограми, кардіоінтервалограми, проводили забір крові та серця для біохімічного дослідження і взяття серця для гістологічних досліджень. Досліди проводили в один і той же час доби від 11⁰⁰ до 15⁰⁰ години у спеціальному приміщенні при температурі повітря 18-20 °С.

2.2.1 Дослідження показників перекисного окиснення ліпідів у гомогенаті серця і сироватці крові тварин

Визначення концентрації дієнових (ДК), трієнових (ТК) кон'югатів та основ Шиффа (ОШ)

Концентрацію ДК, ТК і ОШ визначали за методом [210], який ґрунтується на тому, що екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю

гідроперекиси мають відповідний максимум поглинання: ДК при $\lambda = 232$ нм, ТК при $\lambda = 278$ нм, ОШ – при $\lambda = 400$ нм.

Оптичну щільність вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 фірми Ломо при $\lambda = 232$ нм, $\lambda = 275$ нм та $\lambda = 400$ нм.

У якості контролю використовували пробу, яка містила 0,2 мл дистильованої води замість досліджуваного матеріалу. Розрахунок вмісту ДК, ТК та ОШ ліпідів проводили у відносних одиницях за формулою:

$$C = E \cdot V_1/V_2, \quad (2.1)$$

де E – оптична щільність гептанового шару проби,

V_1 – кінцевий об'єм гептанового екстракту (4 мл),

V_2 – об'єм досліджуваного матеріалу (2 мл).

Вміст дієнових та трієнових кон'югатів, шиффових основ виражали в ум.од/кг у гомогенаті серця та ум.од/л у сироватці крові.

Визначення концентрації ТБК-активних продуктів

Принцип методу: в кислому середовищі при високій температурі речовини реагують з тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений комплекс з максимумом поглинання при довжині хвилі 535 нм [210, 211].

У центрифужні пробірки наливали по 1 мл 10 % гомогенату серця чи сироватки крові та додавали 2 мл 30 % розчину трихлороцтової кислоти, 0,1 мл 5М HCl і 2 мл тіобарбітурової кислоти та на 15 хв клали в киплячу водяну баню. Потім їх охолоджували та центрифугували при 3000 об/хв 10 хвилин. Надосадову рідину фотометрували на спектрофотометрі СФ-46 при 535 нм.

Кількість ТБК-ап розраховували, виходячи з коефіцієнта молярної екстинкції забарвленого комплексу, який дорівнює $1,56 \times 10^5 \text{ см}^{-1} \text{ м}^{-1}$ та виражали в мікромолях на кілограм ($\text{мкмоль} \cdot \text{кг}^{-1}$) при визначенні у гомогенаті та в мікромолях на літр ($\text{мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$) при визначенні у сироватці крові.

Дослідження окиснювальної модифікації протеїнів

Метод визначення окисної модифікації протеїнів (ОМП) базується на взаємодії окиснених амінокислотних залишків з 2,4-дінітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ) з утворенням 2,4-дінітрофеніл-гідразонів [210, 212]. Альдегідо- і кетон-динітро-фенілгідразони нейтрального характеру реєструються при $\lambda = 370$ нм (ОМП₃₇₀), кетон-динітро-фенілгідразони основного характеру – при $\lambda = 430$ нм (ОМП₄₃₀), альдегід-динітрофенілгідразони нейтрального характеру – при $\lambda = 530$ нм (ОМП₅₃₀), виражаються у нмоль/мг білка.

Для реєстрації спонтанної окисної модифікації протеїнів до 0,05-0,1 мл плазми (гомогенату) додавали 100 мМ фосфатного буферу (рН = 7,4) до кінцевого об'єму проби 1 мл, інкубували при 37 °С протягом 15 хв. У контрольну пробу додавали 4 мл НСІ, молярна концентрація якої становила 2,5 моль/л, у дослідну – 4 мл 2,4-ДНФГ, з молярною концентрацією 10 ммоль/л, в НСІ, з молярною концентрацією 2,5 моль/л. Інкубацію контрольної та дослідної проб здійснювали при кімнатній температурі протягом однієї години в темряві, перемішували вміст через кожні 15 хв. Потім в кожену пробу додавали по 5 мл льодяної 20 % трихлороцтової кислоти для осадження протеїнів і поміщали на холод на 15 хв. Після цього проби центрифугували 15 хв при 3000 об./хв, супернатант видаляли, осад промивали 4 мл 10 % трихлороцтової кислоти, його центрифугували. Для екстракції ліпідів і видалення 2,4-ДНФГ, що не прореагував з карбонільними групами окислених протеїнів, осад механічно руйнували, промивали 3 рази у 4 мл суміші етанол: етилацетат (1:1). Після цього осад протеїну розчиняли в 2 мл сечовини (молярна концентрація 8 моль/л) і залишали на 1 годину при температурі 37°С постійно перемішуючи. Оптичну щільність дослідної проби вимірювали при 370 нм та 430 нм відносно контрольної проби на спектрофотометрі СФ-46. Оскільки до 10 % протеїнів втрачається на всіх етапах промивання, для визначення фактичного рівня карбонільних груп

значення перераховували в нмоль/мг білка. Вміст протеїну визначали біуретовим методом [210].

Вміст фенілгідразонів розраховували використовуючи коефіцієнт молярної екстинкції ($2,1 \times 10^4 \times M^{-1} \times cm^{-1}$) за формулою:

$$K = 10^3 E / 21 \times C, \quad (2.2)$$

де K – концентрація фенілгідразонів, ммоль/г;

21 – коефіцієнт, який відповідає 1 моль/кг;

C – вміст протеїну в 0,2 мл плазми крові (гомогенату).

Визначення метаболітів нітрогену (II) оксиду – нітрит-аніону

Сумарний вміст метаболітів оксиду нітрогену в гомогенаті серця – нітрит-аніону (NO_2^-), визначали методом фотометрії, використовуючи реактив Грейса (розчин сульфаніламідів та N-нафтил-етилендіамін-дигідрохлорид у 30 % льодяній оцтовій кислоті), який використовували як кольоровий реагент, що дає малинове забарвлення в присутності метаболітів оксиду нітрогену [213, 214].

Для дослідження брали 0,4 мл над осадовою рідиною, яка утворилася при центрифугуванні гомогенату серця протягом 5 хв при 2000 г. До 0,4 мл сироватки додавали 0,8 мл 0,5 N розчину гідроксиду натрію та 0,8 мл 10 % розчину сульфату цинку для осадження білків. Суміш перемішували скляною паличкою, потім центрифугували протягом 15 хв при 900 об./хв.

У пробірку наливали 1,5 мл надосадової рідини і додавали 1,5 мл реактиву Гріса. Суміш інкубували 15 хв при кімнатній температурі.

Після цього вимірювали інтенсивність забарвлення на фотоелектроколориметрі при довжині хвилі 546 нм у кюветі на 1 см порівняно із стандартним розчином нітрит-аніону натрію, в якому 1 мл розчину містить 0,001 125 нітрит-аніону.

Вміст нітрит-аніону розраховували за формулою:

$$X = E_{546} \times 0,067 \times 10^{-3}, \quad (2.3)$$

де X – вміст нітрит-аніону;

E_{546} – екстинція дослідної проби;

$0,067 \times 10^{-3}$ – коефіцієнт молярної екстинції.

Величину нітрит-аніону оцінювали у ммоль/л.

2.2.2 Дослідження показників антиоксидантної системи у гомогенаті серця та сироватці крові

Визначення супероксиддисмутазної активності (СОД, К.Ф.1.15.1.1).

Супероксиддисмутазну активність у гомогенаті серця та сироватці крові визначали за методом [210]. Для дослідження брали 1 мл 10 % гомогенату серця на фосфатному буфері з рН=7,4 чи 1 мл сироватки крові. Проводили попередню обробку досліджуваного матеріалу хлороформ-спиртовою сумішшю і KH_2PO_4 з наступним центрифугуванням при частоті обертання 12000 об/хв протягом 15 хв при температурі 4 °С. До 0,2 мл супернатанту додавали 1,3 мл пірофосфатного буферу (рН = 8,3), молярна концентрація якого 0,1 моль/л, 1 мл розчину нітротетразолію синього, 0,3 мл розчину феназинметасульфату і 2 мл розчину НАДН₂, молярна концентрація якого 0,2 ммоль/л. Проби 10 хв витримували в темноті й фотометрували (СФ-46, при $\lambda = 540$ нм) проти проб, до яких не додавали НАДН₂. Контролем служили проби, в яких замість гомогенату додавали 0,2 мл фосфатного буферу. Активність ензиму розраховували за наступними формулами: спочатку оцінювали його здатність інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Відсоток інгібування розраховували за формулою:

$$T = (E_k - E_d) \times 100 / E_k, \quad (2.4)$$

де T – відсоток інгібування, %;

E_k – екстинція контрольної проби;

E_d – екстинція дослідної проби.

Після чого розраховували активність ензиму за формулою:

$$A_{\text{сод}} = T / (100 \% - T), \quad (2.5)$$

де $A_{\text{сод}}$ – активність супероксиддисмутази;

T – відсоток інгібування.

Активність даного ензиму виражали в умовних одиницях на 1 мг маси серця і 1 мл сироватки крові.

Визначення каталазної активності (К.Ф.1.11.1.6).

Каталазну активність (Кат) у гомогенаті серця та сироватці крові визначали за методом [210]. Принцип методу полягає у здатності пероксиду гідрогену утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс.

На холоді готували 10 % гомогенат на тріс-буфері (рН = 7,8), молярна концентрація якого 0,05 моль/л. Реакцію запускали додаванням 0,1 мл гомогенату або сироватки крові до 2 мл 0,03 % розчину пероксиду гідрогену. Паралельно готували холосту пробу, в яку замість досліджуваного матеріалу вносили 0,1 мл дистильованої води. Через 10 хв реакцію зупиняли додаванням 1 мл 4 % молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення вимірювали на СФ-46 при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби, в яку замість пероксиду водню додавали 2 мл води. Активність каталази розраховували за формулою:

$$A = (E_x - E_d) \cdot V \cdot t \cdot k, \quad (2.6)$$

де A – активність каталази;

E_x і E_d – екстинкції холостої і дослідної проб;

V – об'єм досліджуваної проби, мл;

t – час інкубації, с;

k – коефіцієнт молярної екстинкції пероксиду гідрогену, який дорівнює $22,2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Визначення вмісту церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові

Принцип методу [210] базується на здатності п-фенілендіаміну в присутності церулоплазміну окислюватись з утворенням забарвлених сполук рожевого кольору. Вміст церулоплазміну пропорційний інтенсивності забарвлення.

Оптичну щільність дослідної проби проти контрольної визначали на спектрофотометрі СФ-46 при 530 нм. Розрахунок проводили за формулою:

$$C = E \times 87,5, \quad (2.7)$$

де С – вміст церулоплазміну в мг/л сироватки крові;

Е – екстинкція проби.

2.2.3 Дослідження цитокінового статусу

Активність системного запального процесу оцінювали за параметрами фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α), інтерлейкіну-1 бета (ІЛ-1 β), інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) [215]. Визначення цитокінів базувалося на імуноферментному методі з використанням стандартних реагентів, адаптованих для білих щурів «Enzyme-linked Immunosorbent Assay; Kits for Rat» на аналізаторі STAT FAX 303 plus.

Принцип методу визначення інтерлейкінів базується на твердофазовому «сендвіч»-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами наборів були моноклональні антитіла до кожного з тих інтерлейкінів, що визначали, сорбовані на поверхні лунок розбірного планшету, кон'югати поліклональних антитіл до відповідних інтерлейкінів з біотином та калібрувальні зразки, що містять інтерлейкін. Інтенсивність кольорової реакції з використанням субстрату пероксидази хрому – перекису водню та хромогену – тетраметилбензидину пропорційна вмісту інтерлейкінів у досліджуваних зразках.

Концентрацію інтерлейкінів ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 у зразках визначали за калібрувальним графіком та виражали у пг/мл.

Визначення вмісту С-реактивного протеїну

Принцип методу ґрунтується на турбідиметричному вимірюванні. Мутність викликається утворенням нерозчинних імунокомплексів антиген антитіло [216, 217]. Утворення комплексів пришвидшується та збільшується

поліетиленгліколем. У пробірки, які містили ряд калібрувальних розчинів (60 мкл), та у пробірки з різними контрольними розчинами (60 мкл), а також у дослідні проби (60 мкл) доливали по 900 мкл буферного розчину. Перемішували та знімали оптичну щільність (A1) при 340 нм. Після цього у всі пробірки додавали по 75 мкл реагенту антитіл. Перемішували, інкубували 5 хв при 37° С. Знімали оптичну щільність (A2) при 340 нм. Вираховували різницю між A1 та A2.

Розрахунок проводили за калібрувальним графіком, побудованим з використанням С-РП калібратора, розведеного 1:2 ізотонічним розчином натрію хлориду. Вміст С-реактивного протеїну виражали в мг/л.

2.2.4 Визначення показників ендогенної інтоксикації

Стан ендогенної інтоксикації оцінювали при визначенні молекул середньої маси.

Методики визначення показників ендогенної інтоксикації

Для виявлення ендотоксемії у сироватці крові визначали вміст молекул середньої маси (МСМ).

Вміст МСМ визначали за методикою [218, 219], що ґрунтується на осадженні білків сироватки крові 10 % трихлороцтовою кислотою, вимірювали оптичну щільність супернатанту на спектрофотометрі СФ-26 при довжині хвилі 280 нм, 260, 254 та 238 нм (МСМ₂₈₀, МСМ₂₆₀, МСМ₂₅₄, МСМ₂₃₈). Вміст виражали в одиницях екстинкції.

Визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК)

Вміст циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові визначали преципітацією їх розчином поліетиленгліколю-6000 [220].

До 0,3 мл сироватки додавали 0,6 мл 0,1 М боратного буферу (рН = 8,4). Суміш розливали в дві пробірки по 0,3 мл і додавали до 1-ї пробірки 2,7 мл того ж боратного буферу, а до 2-ї – 2,7 мл розчину поліетиленгліколю-6000 (10 г поліетиленгліколю в 240 мл боратного

буферу). Проби інкубували 60 хв за кімнатної температури і фотометрували на спектрофотометрі СФ-46 при 450 нм. Розрахунок вмісту ЦК проводили за формулою:

$$\text{ум. од.} = (E_d - E_k) \times 1000, \quad (2.8)$$

де E_d – екстинкція вмісту 2-ої пробірки;

E_k – екстинкція вмісту 1-ої пробірки.

2.3 Визначення показників функціонального стану організму

Варіаційна кардіоінтервалометрія

Для дослідження варіабельності серцевого ритму було використано метод варіаційної кардіоінтервалометрії [221], який дає можливість кількісно оцінити баланс активності холінергічної та адренергічної ланок автономної нервової системи у регуляції синусового вузла та визначити стан регуляторних систем. Для реєстрації також використовували пристрій “Кардіолаб” (Харків, Україна). Проводили запис 1000 послідовно розташованих кардіоінтервалів R–R. З допомогою комп’ютерної програми проводився розрахунок наступних показників:

- а) частота серцевих скорочень (ЧСС);
- б) варіаційний розмах кардіоінтервалів (ΔX , с) – різниця між найбільшими і найменшими значеннями тривалості інтервалу R–R;
- в) мода (M_o , с) – тривалість інтервалу R–R, який на досліджуваному відрізку електрокардіограми зустрічається найчастіше;
- г) амплітуда моди (AM_o , %) – кількість кардіоінтервалів, які відповідають значенню моди;
- д) індекс напруження (ІН) – показник, який відображає ступінь централізації управління серцевим ритмом і обчислюється за формулою $ІН = AM_o / (2 \cdot \Delta X \cdot M_o)$;

е) індекс вегетативної рівноваги (ІВР) – показник, який кількісно характеризує співвідношення між адренергічними та холінергічними впливами на серце, визначається за формулою $ІВР = АМо/ΔХ$;

є) вегетативний показник ритму (ВПР) визначається за формулою $ВПР = 1/(Мо·ΔХ)$ і дає можливість оцінити роль тонузу *n. vagus* у формуванні ритму: чим менша ця величина, тим більше автономний тонус зміщений у бік парасимпатичного відділу регуляції та навпаки;

ж) показник адекватності процесів регуляції (ПАПР) – відображає відповідність між функціонуванням сино-атріального вузла і впливами на нього симпатичного відділу автономної нервової системи. Його визначали за формулою $ПАПР = АМо/Мо$.

Електрокардіографія

У занаркотизованих тіопентало-натрієвим наркозом ($40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ маси тіла тварини внутрішньоочеременно) щурів реєстрували ЕКГ за допомогою пристрою “Кардіолаб СЕ” (Харків, Україна). Проводили запис 100 послідовно розташованих кардіоінтервалів R–R з точністю до 0,001 с (частота дискретизації 1000 Гц). З допомогою комп’ютерної програми проводився розрахунок тривалості інтервалів, зубців та амплітуди останніх. У роботі враховували тривалості інтервалів PQ (мс), QT (мс), відхилення сегменту ST від ізолінії (мВ), амплітуд зубя T (мВ). Для аналізу інтервалів і зубців брали показники II стандартного відведення [222].

2.4 Морфологічне дослідження серця

Поперечні зрізи серця на рівні обох шлуночків та часточки печінки одразу ж після декапітації тварини забирали і фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну. Не раніше, ніж через два тижні препарати промивали у проточній водопровідній воді і проводили у спиртах, заливали в

парафінові блоки. Зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином та Азан трихомом і розглядали під світлооптичним мікроскопом [223].

2.5 Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення програми BioStat, AnalystSoft Inc. (ліцензійна версія комп'ютерної програми BioStat, AnalystSoft Inc., версія 6 (США)). Обрахунки проводили за допомогою непараметричних методів – критерію Крускала-Уоліса та непараметричного варіанту критерію Ньюмена-Кейлса [224], визначали середнє арифметичне (M), стандартну похибку середнього арифметичного (σ). Відмінність між середніми арифметичними величинами вважали достовірною при значенні $p \leq 0,05$.

РОЗДІЛ 3

БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ В КРОВІ ТА СЕРЦІ ТВАРИН, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ГОНАДЕКТОМІЇ І СТРЕСУ, ПРИ РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ

3.1 Роль оксидативних механізмів у розвитку метаболічної кардіоміопатії

Неспецифічною реакцією організму на стрес є активація пероксидного окиснення ліпідів, яка спричинює пошкодження клітинних мембран. Не дивлячись на те, що патологію ми викликали у серці, адреналін, як відомо, спричинює зміни в інших органах і системах, викликаючи їх пошкодження. Тому в першу чергу ми аналізували зміни ПОЛ у крові тварин, які зазнали попередньо стресу і кастрації, при розвитку адреналінового пошкодження серця.

Зміни продуктів пероксидного окиснення ліпідів у крові подано в таблиці 3.1. Серед контрольних тварин значення ДК достовірно змінювалися так: Контроль 4 < Контроль 1 < Контроль 3 < Контроль 2. Порівняно з інтактним контролем 1 серії показники ДК були більші після стресу в 2,1 раза ($p < 0,001$), після кастрації – на 47,6 % ($p < 0,001$), при поєднанні стресу і кастрації вони зменшилися на 27,6 % ($p < 0,001$). Значення ТК достовірно змінювалися так: Контроль 4 < Контроль 1 < Контроль 2 = Контроль 3. Порівняно з інтактним контролем ТК були більші після стресу на 79,6 % ($p < 0,001$), після кастрації – на 84,2 % ($p < 0,001$), при поєднанні стресу і кастрації вони зменшилися на 25,0 % ($p < 0,001$). Значення ОШ достовірно зросли у 3 серії, порівняно з 1, на 19,7 % ($p < 0,001$), і зменшилися у 4 серії на 16,1 % ($p < 0,001$). У 4 серії тварин вони були меншими, порівняно з 2 і 3 серіями, відповідно на 33,9 % ($p < 0,001$) і на 42,6 % ($p < 0,001$).

Таблиця 3.1 – Зміни вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів у крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії ($M \pm \sigma$, $n=10$)

Група	Показник			
	ДК, ум.од./мл	ТК, ум.од./мл	ОШ, ум.од./мл	ТБК-ап, мкмоль/л
1	2	3	4	5
Серія 1 – Контроль				
Контроль 1 (Інтактні)	1,70 ± 0,18	1,52 ± 0,13	1,37 ± 0,13	1,52 ± 0,15
1 доба АПС	2,18 ± 0,20 *	2,37 ± 0,30 *	1,52 ± 0,18	5,79 ± 0,27 *
3 доби АПС	2,66 ± 0,18 ^{*,**}	2,40 ± 0,15 *	1,67 ± 0,14 *	6,58 ± 0,61 *
7 діб АПС	3,31 ± 0,21 ^{*,**}	3,21 ± 0,16 ^{*,**}	1,09 ± 0,10 ^{*,**}	10,41 ± 0,82 ^{*,**}
14 діб АПС	3,88 ± 0,14 ^{*,**}	3,63 ± 0,23 ^{*,**}	0,80 ± 0,16 ^{*,**}	10,82 ± 0,86 *
28 діб АПС	2,75 ± 0,12 ^{*,**}	2,80 ± 0,23 ^{*,**}	0,59 ± 0,05 ^{*,**}	9,78 ± 0,89 *
Серія 2 – Стрес				
Контроль 2 (Стрес)	3,55 ± 0,19 [#]	2,73 ± 0,16 [#]	1,54 ± 0,18	4,32 ± 0,12 [#]
1 доба АПС	4,62 ± 0,22 ^{*,#}	4,61 ± 0,26 ^{*,#}	1,22 ± 0,11 ^{*,#}	6,17 ± 0,19 *
3 доби АПС	2,16 ± 0,17 ^{*,**,#}	3,79 ± 0,21 ^{*,**,#}	2,60 ± 0,19 ^{*,**,#}	6,45 ± 0,33 *
7 діб АПС	2,08 ± 0,14 ^{*,#}	2,02 ± 0,12 ^{*,**,#}	1,01 ± 0,09 ^{*,**}	7,44 ± 0,18 ^{*,**,#}
14 діб АПС	2,38 ± 0,17 ^{*,#}	2,90 ± 0,15 ^{**,#}	1,09 ± 0,09 ^{*,#}	8,00 ± 0,21 ^{*,**,#}
28 діб АПС	1,98 ± 0,11 ^{*,**,#}	2,21 ± 0,14 ^{*,**,#}	0,78 ± 0,11 ^{*,**,#}	7,00 ± 0,41 ^{*,**,#}

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5
Серія 3 – Кастрація				
Контроль 3 (Кастрація)	2,51 ± 0,25 ^{#,##}	2,80 ± 0,15 [#]	1,64 ± 0,16 [#]	3,56 ± 0,25 ^{#,##}
1 доба АПС	4,08 ± 0,17 ^{*,#,##}	4,11 ± 0,17 ^{*,#,##}	1,00 ± 0,16 ^{*,#}	4,23 ± 0,18 ^{*,#,##}
3 доби АПС	1,65 ± 0,15 ^{*,**,#,##}	1,94 ± 0,13 ^{*,**,#,##}	0,96 ± 0,08 ^{*,#,##}	4,55 ± 0,18 ^{*,#,##}
7 діб АПС	1,67 ± 0,12 ^{*,#,##}	1,92 ± 0,14 ^{*,#}	0,94 ± 0,12 [*]	5,34 ± 0,18 ^{*,**,#,##}
14 діб АПС	2,52 ± 0,12 ^{**,#}	2,50 ± 0,10 ^{*,**,#,##}	1,09 ± 0,09 ^{*,#}	5,92 ± 0,16 ^{*,**,#,##}
28 діб АПС	2,12 ± 0,15 ^{*,**,#}	2,21 ± 0,15 ^{*,**,#}	1,02 ± 0,10 ^{*,#,##}	4,95 ± 0,24 ^{*,**,#,##}
Серія 4 – Кастрація+Стрес				
Контроль 4 (Кастрація+Стрес)	1,23 ± 0,11 ^{#,##,###}	1,14 ± 0,10 ^{#,##,###}	1,15 ± 0,09 ^{#,##,###}	2,26 ± 0,16 ^{#,##,###}
1 доба АПС	1,53 ± 0,11 ^{*,#,##,###}	1,48 ± 0,11 ^{*,#,##,###}	1,65 ± 0,17 ^{*,#,##,###}	4,35 ± 0,26 ^{*,#,##}
3 доби АПС	0,93 ± 0,12 ^{*,**,#,###}	0,81 ± 0,16 ^{*,**,#,##,###}	1,09 ± 0,13 ^{*,**,#,##}	3,85 ± 0,11 ^{*,**,#,##,###}
7 діб АПС	1,18 ± 0,11 ^{**,#,##,###}	1,16 ± 0,11 ^{**,#,##,###}	3,71 ± 0,26 ^{*,**,#,##,###}	3,55 ± 0,32 ^{*,#,##,###}
14 діб АПС	1,89 ± 0,11 ^{*,**,#,##,###}	1,91 ± 0,12 ^{*,**,#,##,###}	1,25 ± 0,12 ^{**,#}	2,89 ± 0,10 ^{*,**,#,##,###}
28 діб АПС	0,40 ± 0,03 ^{*,**,#,##,###}	0,49 ± 0,02 ^{*,**,#,##,###}	0,48 ± 0,08 ^{*,**,#,##,###}	2,67 ± 0,24 ^{*,#,##,###}
Примітки. Тут і в наступних таблицях розділу: 1. * – вірогідні відмінності з контролем в межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.				

Значення ТБК-ап достовірно змінювалися так: Контроль 1 < Контроль 4 < Контроль 3 < Контроль 2. Порівняно з інтактним контролем показники ТБК-ап були більші після стресу у 2,8 раза ($p < 0,001$), після кастрації – у 2,3 раза ($p < 0,001$), при поєднанні стресу і кастрації – на 48,7 % ($p < 0,001$). Отримані дані вказують на найбільшу активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів в організмі щурів після тривалого стресу.

При аналізі показників у 1 серії щурів через 1 добу після ін'єкції адреналіну, порівняно з контролем 1 серії, відмічено збільшення ДК на 28,2 % ($p < 0,001$), ТК – на 55,9 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 3,8 раза ($p < 0,001$). Через 3 доби АПС, порівняно з контролем, показники ДК підвищилися на 56,5 % ($p < 0,001$), ТК – на 57,9 % ($p < 0,001$), ОШ – на 21,9 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 4,3 раза ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, тільки ДК були більшими на 22,0 % ($p < 0,001$). Через 7 діб від початку АПС, порівняно з контролем, показники ДК зросли на 94,7 % ($p < 0,001$), ТК – у 2,1 раза ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 6,8 раза ($p < 0,001$), а ОШ зменшилися на 20,4 % ($p < 0,001$). При порівнянні з результатами, отриманими через 3 доби АПС, ДК були більшими на 24,4 % ($p < 0,001$), ТК – на 33,7 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 58,2 % ($p < 0,001$), ОШ – меншими на 34,7 % ($p < 0,001$). Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем серії, ДК були більшими у 2,3 раза ($p < 0,001$), ТК – у 2,4 раза ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 7,1 раза ($p < 0,001$). ОШ – меншими на 41,6 % ($p < 0,001$). Показники були більшими, порівняно з результатами, отриманими через 7 діб після ін'єкції адреналіну: ДК на 17,2 % ($p < 0,001$), ТК – на 13,1 % ($p < 0,001$), а ОШ – меншими на 36,2 % ($p < 0,001$). Через 28 діб АПС, порівняно з контролем серії, ДК виявилися підвищеними на 61,8 % ($p < 0,001$), ТК – на 84,2 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 6,4 раза ($p < 0,001$), а ОШ – меншими на 56,9 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, отриманими через 14 діб АПС, ДК були меншими на 29,1 % ($p < 0,001$), ТК – на 22,9 % ($p < 0,001$), ОШ – на 26,2 % ($p < 0,001$).

При аналізі показників у 2 серії щурів через 1 добу після ін'єкції адреналіну, порівняно з контролем другої серії, відмічено зростання ДК на 30,1 % ($p < 0,001$), ТК – на 68,9 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 42,8 % ($p < 0,001$), зменшення ОШ на 20,8 % ($p < 0,001$). Через 3 доби АПС, порівняно з контролем 2 серії, зменшилися тільки показники ДК на 39,1 % ($p < 0,001$), але збільшилися ТК – на 38,8 % ($p < 0,001$), ОШ – на 68,8 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 49,3 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, ДК були меншими на 53,2 % ($p < 0,001$), ТК – на 17,8 % ($p < 0,001$), а ОШ більшими в 2,1 раза ($p < 0,001$). Через 7 діб АПС, порівняно з контролем серії, зменшилися показники ДК на 41,4 % ($p < 0,001$), ТК – на 26,0 % ($p < 0,001$), ОШ – на 34,4 % ($p < 0,001$), ТБК-ап зросли на 72,2 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, отриманими через 3 доби АПС, ТК були менші на 46,7 % ($p < 0,001$), ОШ – на 61,1 % ($p < 0,001$), показники ТБК-ап були більші на 15,3 % ($p < 0,001$). Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем 2 серії, ДК зменшилися на 33,0 % ($p < 0,001$), ОШ – на 29,2 % ($p < 0,001$), ТБК-ап зросли на 85,2 % ($p < 0,001$), ТК – не відрізнялися від контролю даної серії. Тільки частина показників була збільшена, порівняно з результатами, отриманими через 7 діб після ін'єкції адреналіну: ТК – на 43,6 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 7,5 % ($p < 0,05$). Через 28 діб АПС, порівняно з контролем 2 серії, ДК були меншими на 44,2 % ($p < 0,001$), ТК – на 19,0 % ($p < 0,001$), ОШ – на 49,3 % ($p < 0,001$), а ТБК-ап збільшилися на 62,0 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, отриманими після 14 діб АПС, були меншими ДК на 16,8 % ($p < 0,001$), ТК – на 23,8 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 12,5 % ($p < 0,01$).

При аналізі показників у 3 серії щурів через 1 добу після ін'єкції адреналіну, порівняно з контролем третьої серії, відмічено збільшення ДК на 62,5 % ($p < 0,001$), ТК – на 46,8 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 18,8 % ($p < 0,001$), зменшення ОШ на 39,0 % ($p < 0,001$). Через 3 доби АПС, порівняно з контролем серії, зменшилися ДК на 34,3 % ($p < 0,001$), ТК – на 30,7 %

($p < 0,001$), ОШ – на 41,5 % ($p < 0,001$), але збільшилися ТБК-ап на 27,8 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, ДК були меншими на 59,6 % ($p < 0,001$), ТК – на 52,8 % ($p < 0,001$). Через 7 діб АПС, порівняно з контролем серії, зменшилися показники ДК на 33,5 % ($p < 0,001$), ТК – на 30,7 % ($p < 0,001$), ОШ – на 42,7 % ($p < 0,001$), але зросли ТБК-ап на 50,0 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, отриманими через 3 доби після АПС, ДК, ТК, ОШ не відрізнялися, ТБК-ап були збільшені на 17,4 % ($p < 0,001$). Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем серії, ДК не відрізнялися від контролю даної серії, ТК зменшилися на 10,7 % ($p < 0,01$), ОШ – на 33,5 % ($p < 0,001$), ТБК-ап зросли на 66,3 % ($p < 0,001$), ТК – не відрізнялися від контролю даної серії. Виявлено збільшення, порівняно з результатами, отриманими через 7 діб після ін'єкції адреналіну ДК на 50,9 % ($p < 0,001$), ТК – на 30,2 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 10,9 % ($p < 0,01$). Через 28 діб АПС, порівняно з контролем серії, ДК були меншими на 15,5 % ($p < 0,001$), ТК – на 21,1 % ($p < 0,001$), ОШ – на 37,8 % ($p < 0,001$), а ТБК-ап збільшилися на 39,0 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, отриманими після 14 діб АПС, були меншими ДК на 9,1 % ($p < 0,05$), ТК – на 11,6 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 16,4 % ($p < 0,001$).

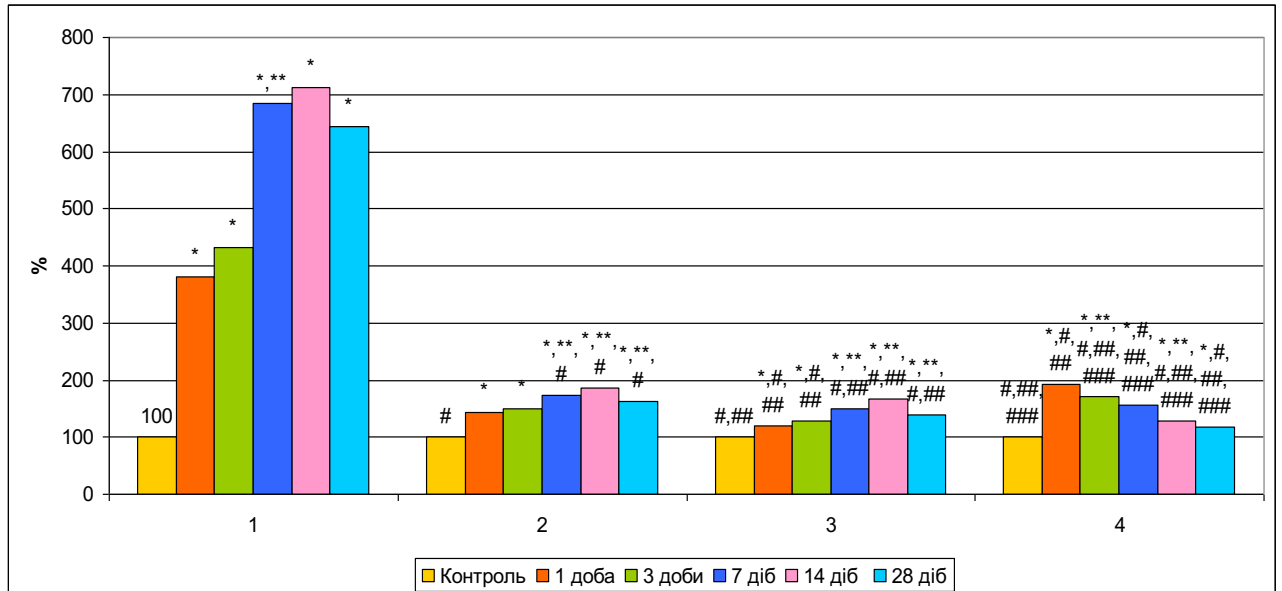
При аналізі показників у 4 серії щурів через 1 добу після ін'єкції адреналіну, порівняно з контролем четвертої серії, відмічено зростання ДК на 24,4 % ($p < 0,001$), ТК – на 29,8 % ($p < 0,001$), ОШ – на 43,5 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 92,5 % ($p < 0,001$). Через 3 доби АПС, порівняно з контролем серії, показники ДК зменшилися на 24,4 % ($p < 0,001$), ТК – на 28,9 % ($p < 0,001$), ОШ не змінилися, а ТБК-ап підвищилися на 70,3 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, ДК були меншими на 39,2 % ($p < 0,001$), ТК – на 45,3 % ($p < 0,001$), ОШ – на 33,9 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 11,5 % ($p < 0,001$). Через 7 діб АПС, порівняно з контролем серії, показники ДК і ТК не відрізнялися, а ОШ були більшими у 3,2 раза ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 57,1 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами,

отриманими через 3 доби після АПС, ДК були збільшені на 26,9 % ($p < 0,001$), ТК – на 43,2 % ($p < 0,001$), ОШ – у 3,4 раза ($p < 0,001$), показники ТБК-ап не відрізнялися. Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем серії, ДК зросли на 53,7 % ($p < 0,001$), ТК – на 67,5 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 27,9 % ($p < 0,001$), ОШ – не відрізнялися від контролю даної серії. Частина показників були збільшені, порівняно з результатами, отриманими через 7 діб після ін'єкції адреналіну: ДК на 60,2 % ($p < 0,001$), ТК – на 67,5 % ($p < 0,001$), а частина – зменшені: ОШ – на 66,3 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 18,6 % ($p < 0,001$). Через 28 діб АПС, порівняно з контролем серії, ДК були меншими в 3,1 раза ($p < 0,001$), ТК – на 57,0 % ($p < 0,001$), ОШ – на 58,3 % ($p < 0,001$), а ТБК-ап збільшилися на 18,1 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, отриманими через 14 діб після АПС, ДК були меншими на 78,8 % ($p < 0,001$), ТК – на 74,3 % ($p < 0,001$), ОШ – на 61,6 % ($p < 0,001$).

Коли порівняли результати усіх серій, побачили, що через 1 добу після ін'єкції адреналіну, найбільший вміст продуктів ПОЛ (ДК, ТК, ТБК-ап) був у другій серії щурів, через 3 доби після ін'єкції адреналіну – у 1 і 2, через 7, 14 і 28 діб – у першій. У щурів, які зазнали кастрації і стресу вміст продуктів ПОЛ зменшувався. При аналізі показників відносно контролю кожної серії відмічено зокрема найбільший приріст ТБК-ап у 1 серії тварин (рис. 3.1). АПС у 2 і 3 серіях вказує на наростання ТБК-ап аж до 15 доби, а далі зменшується. У 4 серії щурів вже через 3 доби відмічається зменшення ТБК-ап.

З отриманих даних випливає, що кастрація і стрес, спричинює менше накопичення продуктів пероксидного окиснення ліпідів в організмі тварин, порівняно з інтактними щурами. Загальновідомо, що жінки мають знижений серцево-судинний ризик і кращий прогноз. Очевидно, що кастрація спричинила переважання естрогенів, які у молодому віці мають кардіопротекторний вплив при стресовій ситуації, а в даному експерименті – при гіподинамії, і стрес у такому випадку сприймається організмом як допороговий подразник. При введенні адреналіну з метою пошкодження

серцевого м'язу також зберігається такий ефект (менше накопичення продуктів пероксидного окиснення ліпідів у 4 серії щурів).



Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.1 – Динаміка змін ТБК-активних продуктів у сироватці крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; #### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

Зміни вмісту продуктів ПОЛ у гомогенаті серця подано у таблиці 3.2. Серед контрольних тварин значення ДК мали такі зміни: Контроль 4 < Контроль 1 < Контроль 3 < Контроль 2. Порівняно з інтактним контролем показники ДК були більші після стресу в 2,1 раза ($p < 0,001$), після кастрації – на 56,3 % ($p < 0,001$), при поєднанні стресу і кастрації вони зменшилися на 39,2 % ($p < 0,001$). Значення ТК достовірно змінювалися так: Контроль 4 < Контроль 1 < Контроль 2 = Контроль 3. Порівняно з інтактним контролем показники ТК були більші після стресу на 84,3 % ($p < 0,001$), після кастрації – на 88,6 % ($p < 0,001$), при поєднанні кастрації і стресу вони зменшилися на 57,9 % ($p < 0,001$).

Таблиця 3.2 – Зміни вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів у гомогенаті серця щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії (M ± σ, n=10)

Група	Показник			
	ДК, ум.од./мг	ТК, ум.од./мг	ОШ, ум.од./мг	ТБК-ап, мкмоль/кг
1	2	3	4	5
Серія 1 – Контроль				
Контроль 1 (Інтактні)	1,58 ± 0,15	1,40 ± 0,12	1,28 ± 0,12	1,82 ± 0,10
1 доба АПС	2,04 ± 0,20 *	2,01 ± 0,14 *	1,00 ± 0,05 *	3,17 ± 0,25 *
3 доби АПС	1,42 ± 0,17 **	1,11 ± 0,21 **	0,69 ± 0,12 **	3,58 ± 0,25 *
7 діб АПС	2,42 ± 0,22 **	2,40 ± 0,18 **	0,37 ± 0,02 **	2,67 ± 0,22 **
14 діб АПС	3,46 ± 0,27 **	3,47 ± 0,15 **	0,49 ± 0,02 **	7,42 ± 0,49 **
28 діб АПС	2,74 ± 0,21 **	2,73 ± 0,21 **	0,58 ± 0,03 **	4,64 ± 0,24 **
Серія 2 – Стрес				
Контроль 2 (Стрес)	3,30 ± 0,25 #	2,58 ± 0,11 #	1,79 ± 0,07 #	3,67 ± 0,10 #
1 доба АПС	4,46 ± 0,22 *,#	4,54 ± 0,22 *,#	1,20 ± 0,04 *,#	4,00 ± 0,24 *,#
3 доби АПС	1,70 ± 0,13 **	3,51 ± 0,22 **,#	2,40 ± 0,10 **,#	4,57 ± 0,16 **,#
7 діб АПС	1,79 ± 0,10 *,#	1,29 ± 0,12 **,#	0,86 ± 0,02 **,#	5,50 ± 0,15 **,#
14 діб АПС	2,03 ± 0,11 **,#	2,89 ± 0,20 **,#	1,00 ± 0,02 **,#	6,45 ± 0,24 **,#
28 діб АПС	1,88 ± 0,13 *,#	2,38 ± 0,16 **	0,89 ± 0,02 **,#	5,74 ± 0,25 **,#

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5
Серія 3 – Кастрація				
Контроль 3 (Кастрація)	2,47 ± 0,22 ^{###}	2,64 ± 0,23 [#]	1,65 ± 0,11 [#]	2,74 ± 0,14 ^{###}
1 доба АПС	3,52 ± 0,27 ^{*,###}	3,59 ± 0,27 ^{*,###}	0,99 ± 0,03 ^{*,###}	3,22 ± 0,32 ^{*,###}
3 доби АПС	1,46 ± 0,26 ^{**,*}	1,57 ± 0,15 ^{**,*,###}	0,62 ± 0,04 ^{**,*,###}	3,73 ± 0,25 ^{*,###}
7 діб АПС	1,28 ± 0,12 ^{**,*,###}	1,36 ± 0,13 ^{*,#}	0,90 ± 0,03 ^{**,*,#}	4,44 ± 0,25 ^{**,*,###}
14 діб АПС	2,21 ± 0,13 ^{**,#}	2,26 ± 0,11 ^{**,*,###}	1,01 ± 0,03 ^{**,*,#}	4,85 ± 0,22 ^{*,###}
28 діб АПС	1,81 ± 0,12 ^{**,*,#}	1,81 ± 0,12 ^{**,*,###}	0,87 ± 0,02 ^{**,*,#}	4,34 ± 0,31 ^{*,###}
Серія 4 – Кастрація+Стрес				
Контроль 4 (Кастрація+Стрес)	0,96 ± 0,06 ^{###,###}	0,59 ± 0,04 ^{###,###}	1,74 ± 0,16 [#]	3,38 ± 0,11 ^{###,###}
1 доба АПС	0,72 ± 0,04 ^{*,###,###}	1,18 ± 0,10 ^{*,###,###}	0,44 ± 0,03 ^{*,###,###}	5,77 ± 0,24 ^{###,###}
3 доби АПС	0,38 ± 0,07 ^{**,*,###,###}	0,38 ± 0,02 ^{**,*,###,###}	0,48 ± 0,02 ^{*,###,###}	4,32 ± 0,12 ^{**,*,###,###}
7 діб АПС	0,65 ± 0,04 ^{**,*,###,###}	0,78 ± 0,06 ^{**,*,###,###}	0,39 ± 0,03 ^{**,*,###,###}	3,84 ± 0,12 ^{**,*,###}
14 діб АПС	1,68 ± 0,14 ^{**,*,###,###}	3,07 ± 0,30 ^{**,*,###}	1,21 ± 0,06 ^{**,*,###,###}	4,13 ± 0,13 ^{**,*,###,###}
28 діб АПС	0,35 ± 0,03 ^{**,*,###,###}	0,71 ± 0,10 ^{**,*,###,###}	0,51 ± 0,04 ^{**,*,###,###}	3,39 ± 0,33 ^{**,*,###,###}

Значення ОШ були найменш у 1 серії тварин, і достовірно зросли у 2 серії на 39,8 % ($p < 0,001$), у 3 серії – на 28,9 % ($p < 0,001$), у 4 серії – на 35,9 % ($p < 0,001$). Значення ТБК-ап достовірно змінювалися так: Контроль 1 < Контроль 3 < Контроль 4 < Контроль 2. Порівняно з інтактним контролем показники ТБК-ап були більші після стресу у 2,0 раза ($p < 0,001$), після кастрації – на 50,5 % ($p < 0,001$), при поєднанні стресу і кастрації – на 85,7 % ($p < 0,001$). Отримані дані вказують на найбільшу активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів після тривалого стресу.

При аналізі показників у 1 серії щурів через 1 добу після ін'єкції адреналіну порівняно з контролем відмічено збільшення ДК на 29,1 % ($p < 0,001$), ТК – на 43,6 % ($p < 0,001$), але зниження ОШ на 21,9 % ($p < 0,001$) і збільшення ТБК-ап на 74,2% ($p < 0,001$). Через 3 доби АПС, порівняно з контролем, показники ДК і ТК не змінилися, ОШ знизилися на 46,1 % ($p < 0,001$), ТБК-ап підвищилися на 96,7 % ($p < 0,001$). ДК, ТК, ОШ зменшилися через 3 доби, порівняно з результатами через 1 добу. Через 7 діб АПС порівняно з контролем показники ДК зросли на 53,2 % ($p < 0,001$), ТК на 71,4 % ($p < 0,001$), ТБК-ап на 46,7 % ($p < 0,001$), ОШ достовірно знизилися на 71,1 % ($p < 0,001$). ДК і ТК були збільшені, але ОШ і ТБК-ап зменшилися у цей час, порівняно з результатами, отриманими через 3 доби АПС. Через 14 діб, порівняно з контролем, найбільш вірогідно зросли показники: ДК – у 2,2 раза ($p < 0,001$), ТК – у 2,5 раза ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 4,1 раза ($p < 0,001$), показники ОШ зменшилися на 61,7 % ($p < 0,001$). Усі значення були більші, порівняно з результатами отриманими через 7 діб після АПС. Через 28 діб АПС, порівняно з контролем, показники ДК, ТК та ТБК-ап зросли на 73,4 % ($p < 0,001$), на 95,0 % ($p < 0,001$) та у 2,5 рази ($p < 0,001$) відповідно; ОШ зменшилися на 54,7 % ($p < 0,001$). ДК, ТК і ТБК-ап були знижені, а ОШ збільшені порівняно з результатами, отриманими через 14 діб після введення щурам адреналіну.

При аналізі показників у 2 серії щурів через 1 добу після ін'єкції адреналіну, порівняно з контролем серії, відмічено збільшення ДК на 35,1 % ($p < 0,001$), ТК – на 76,0 % ($p < 0,001$), ТБК-ап на 9,0 % ($p < 0,05$) і зниження ОШ на 33,0 % ($p < 0,001$). Через 3 доби АПС, порівняно з контролем серії, показники ДК зменшилися на 48,5 % ($p < 0,001$), ТК зросли на 36,0 % ($p < 0,001$), ОШ збільшилися на 34,1 % ($p < 0,001$), ТБК-ап підвищилися на 24,5 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані у попередній термін дослідження, ДК були меншими у 2,6 рази ($p < 0,001$), ТК – на 22,7 % ($p < 0,001$), а інші показники – більшими: ОШ – у 2,0 рази ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 14,2 % ($p < 0,001$). Через 7 діб АПС, порівняно з контролем серії, значення ДК зменшилися на 45,8 % ($p < 0,001$), ТК – у 2,0 рази ($p < 0,001$), ОШ – у 2,1 рази ($p < 0,001$), ТБК-ап збільшилися на 49,9 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, які отримали через 3 доби після АПС, ТК були збільшені у 2,7 рази ($p < 0,001$), ОШ – у 2,8 рази ($p < 0,001$), ТБК-ап зросли на 20,3 % ($p < 0,001$). Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем серії, ДК були меншими на 38,5 % ($p < 0,001$), ОШ – на 44,1 % ($p < 0,001$), а ТК збільшилися на 12,0 % ($p < 0,05$), ТБК-ап – на 75,7 % ($p < 0,001$). Усі показники були підвищені, порівняно з результатами, отриманими через 7 днів після ін'єкції адреналіну: ДК на 13,4 % ($p < 0,001$), ТК – у 2,2 рази ($p < 0,001$), ОШ – на 16,3 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 17,3 % ($p < 0,001$). Через 28 діб АПС, порівняно з контролем серії, ДК були меншими на 43,0 % ($p < 0,001$), ОШ – у 2,0 рази ($p < 0,001$), а ТБК-ап збільшилися на 56,4 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами отриманими через 14 діб після АПС, ТК були меншими на 17,6 % ($p < 0,001$), ОШ – на 11,0 % ($p < 0,001$), і ТБК-ап – на 11,0 % ($p < 0,001$).

Аналізуючи показники у 3 серії щурів через 1 добу після АПС, порівняно з контролем 3 серії, відмічено підвищення ДК, ТК і ТБК-ап відповідно на 42,5 % ($p < 0,001$), 36,0 % ($p < 0,001$) та 17,5 % ($p < 0,05$), зниження показників ОШ – на 40,0 % ($p < 0,001$). Через 3 доби від початку АПС,

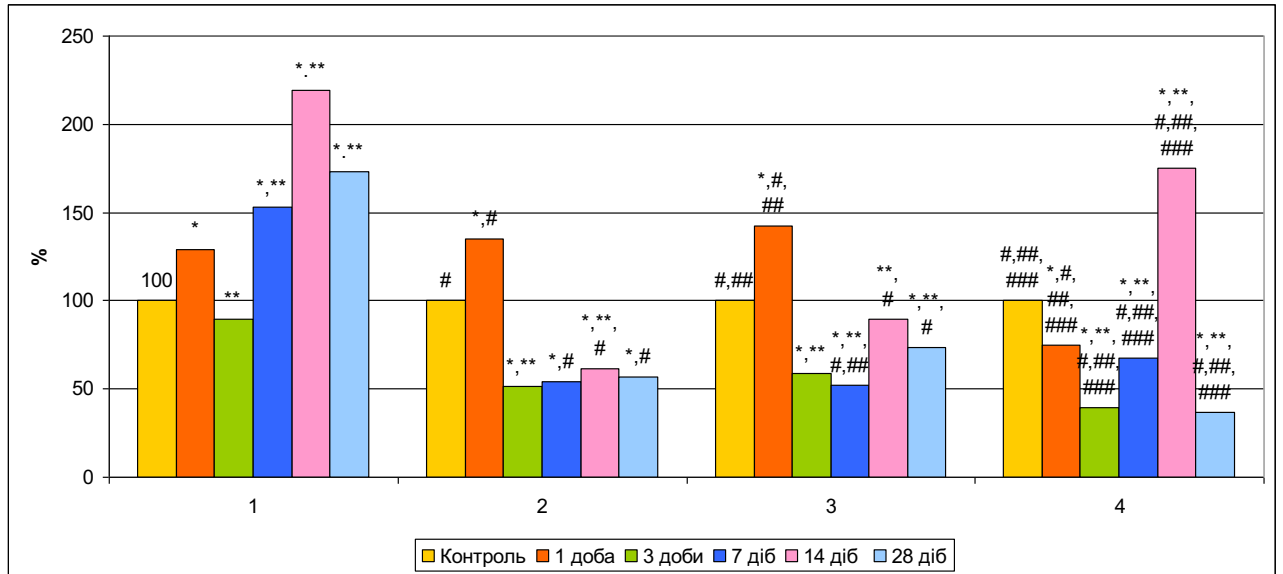
порівняно з кастраційним контролем 3 серії, показники ДК знизилися на 40,9 % ($p < 0,001$), ТК – на 40,5 % ($p < 0,001$), ОШ – на 62,4 % ($p < 0,001$), але значення ТБК-ап збільшилися на 36,1 % ($p < 0,001$). ДК, ТК і ОШ зменшилися, порівняно з результатами, отриманими через 1 день після одноразового введення адреналіну. Через 7 діб від початку АПС, порівняно з контролем 3 серії, достовірно зменшилися показники ДК на 48,2 % ($p < 0,001$), ТК – на 48,5 % ($p < 0,001$), ОШ – на 45,5 % ($p < 0,001$), підвищилися ТБК-ап на 62,0 % ($p < 0,001$). ДК і ТК були знижені, але ОШ і ТБК-ап були збільшені, порівняно з результатами, отриманими через 3 доби від початку АПС. Через 14 діб АПС, порівняно з контролем 3, ДК достовірно не змінилися порівняно з контролем 3 серії, показники ТК та ОШ знизилися на 14,4 % ($p < 0,01$) і 38,8 % ($p < 0,001$) відповідно, тоді як ТБК-ап збільшилися на 77,0 % ($p < 0,001$). ДК, ТК і ОШ були збільшені, порівняно з результатами отриманими через 7 днів після АПС. Через 28 діб АПС порівняно з контролем 3 серії показники ДК, ТК і ОШ були меншими на 26,7 % ($p < 0,01$), 31,4 % ($p < 0,001$) та 47,3 % ($p < 0,001$) відповідно, а ТБК-ап зросли на 58,4 % ($p < 0,001$). Порівняно з 14 днями після АПС значення ДК, ТК і ОШ були меншими.

При аналізі показників у 4 серії щурів через 1 добу після ін'єкції адреналіну, порівняно з контролем серії, відмічено зменшення ДК на 25,0 % ($p < 0,001$), збільшення ТК – у 2,0 рази ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 70,7 % ($p < 0,001$), зниження ОШ на 74,7 % ($p < 0,001$). Через 3 доби АПС, порівняно з контролем 4 серії, показники ДК зменшилися на 60,4 % ($p < 0,001$), ТК – на 35,6 % ($p < 0,001$), ОШ – на 72,4 % ($p < 0,001$), ТБК-ап підвищилися на 27,8 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, ДК були меншими на 47,2 % ($p < 0,001$), ТК – на 67,8 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 25,1 % ($p < 0,001$). Через 7 діб АПС, порівняно з контролем серії, показники ДК зменшилися на 32,3 % ($p < 0,001$), ОШ – на 77,6 % ($p < 0,001$), ТК збільшилися – у 2,0 рази ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 13,6 %

($p < 0,001$). Порівняно з результатами, отриманими через 3 доби після АПС, ДК були збільшені на 71,0 % ($p < 0,001$), ТК – у 2,0 рази ($p < 0,001$), ОШ зменшилися на 18,7 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 11,1 % ($p < 0,001$). Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем 4 серії, ДК були більшими на 75,0 % ($p < 0,001$), ТК – у 5,2 рази ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 22,2 % ($p < 0,001$), ОШ зменшилися на 30,5 % ($p < 0,001$). Усі показники були збільшені, порівняно з результатами, отриманими через 7 діб після ін'єкції адреналіну: ДК у 2,6 рази ($p < 0,001$), ТК – у 3,9 рази ($p < 0,001$), ОШ – у 3,1 рази ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 7,5 % ($p < 0,05$). Через 28 діб АПС, порівняно з контролем серії, ДК були меншими на 63,5 % ($p < 0,001$) і ОШ – на 70,7 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, отриманими через 14 діб після ін'єкції адреналіну, ДК були меншими на 63,5 % ($p < 0,001$), ТК – на 76,9 % ($p < 0,001$), ОШ – на 57,8 % ($p < 0,001$), і ТБК-ап – на 17,9 % ($p < 0,001$).

Через 1 добу після введення адреналіну найвищі показники ДК були у 2 серії щурів, хоча й градієнт зростання був найвищим у серії 3. Через 3 доби після введення адреналіну найвищі показники ДК були у 2 серії тварин, через 7, 14 і 28 діб – у 1. У 2 і 3 серіях щурів, починаючи з 3 доби, значення ДК були меншими контролю відповідної серії. У 4 серії щурів тільки через 14 діб відмічено зростання ДК, хоча їх значення були найменшими з усіх серій. Як видно з рисунка 3.2, починаючи з четвертої доби найбільший приріст ДК був у тварин 1 серії, а через 1 добу – щурів 3 серії.

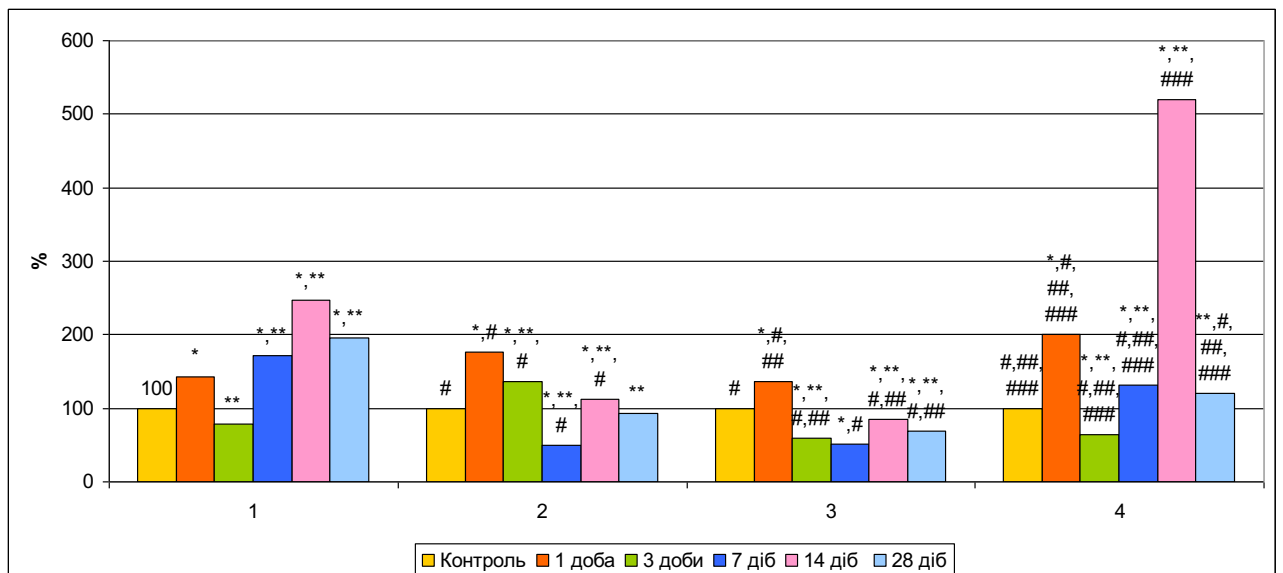
Через 1 і 3 доби після введення адреналіну найвищі показники ТК були у 2 серії щурів, через 7 і 28 діб – у 1. У 4 серії щурів тільки через 14 діб відмічено зростання ТК, і воно не відрізнялося достовірно від значень 1 і 2 серій. Через 28 діб показники були найменшими у щурів, які зазнали кастрації і стресу. На рисунку 3.3 представлено динаміку змін ТК. Найбільше їх накопичення через 1 добу було у 4 серії щурів, через 3 доби – у 2, через 7 діб – у 1, через 14 діб – у 4, через 28 діб – у 1.



Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.2 – Динаміка змін вмісту дієнових кон'югатів у гомогенаті серця щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; #### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

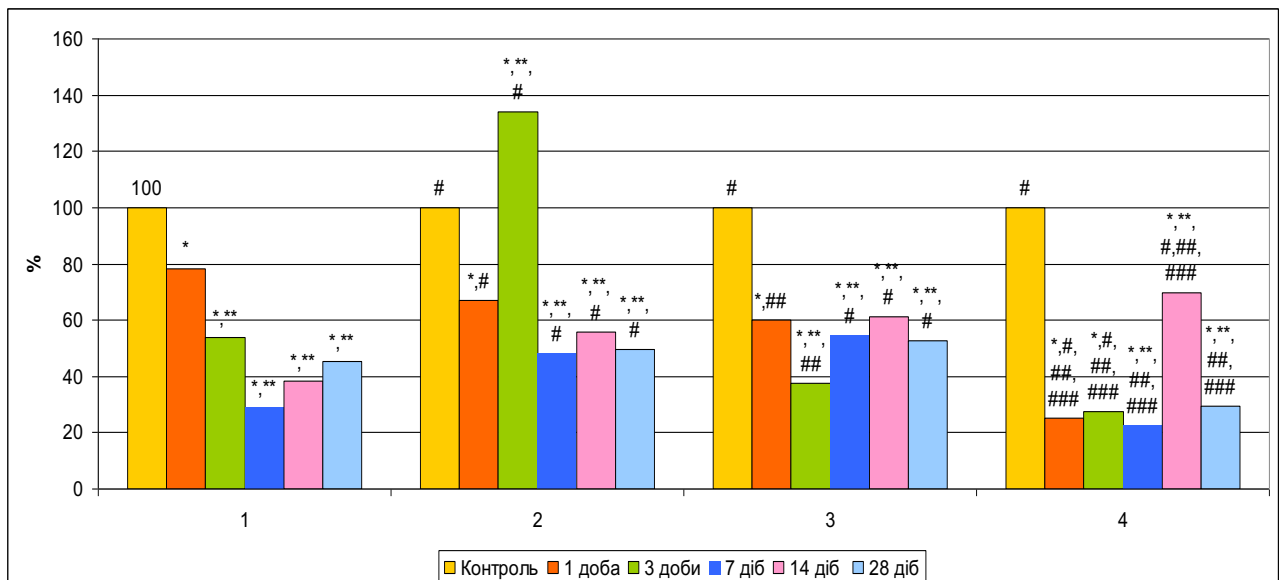


Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.3 – Динаміка змін вмісту трієнових кон'югатів у гомогенаті серця щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; #### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

Значення ОШ через 1 добу після введення адреналіну знижувалися і були найменшими у щурів, які зазнали кастрації і стресу. Тільки через 3 доби вони збільшилися у 2 серії щурів, які зазнали тривалого стресу, де були найвищими. Через 7 діб вони були найменшими у тварин 1 і 4 серій, через 14 діб – 1 серії, через 28 діб – 1 і 4 серій. На рисунку 3.4 представлено динаміку змін ОШ. Найбільше їх зниження через 1 добу було у 4 серії щурів, через 3 доби вони зросли тільки у 2 серії, через 7 діб зменшилися найбільше у 1 і 4 серіях, через 14 діб – у 1 серії, через 28 діб – у 4 серії.



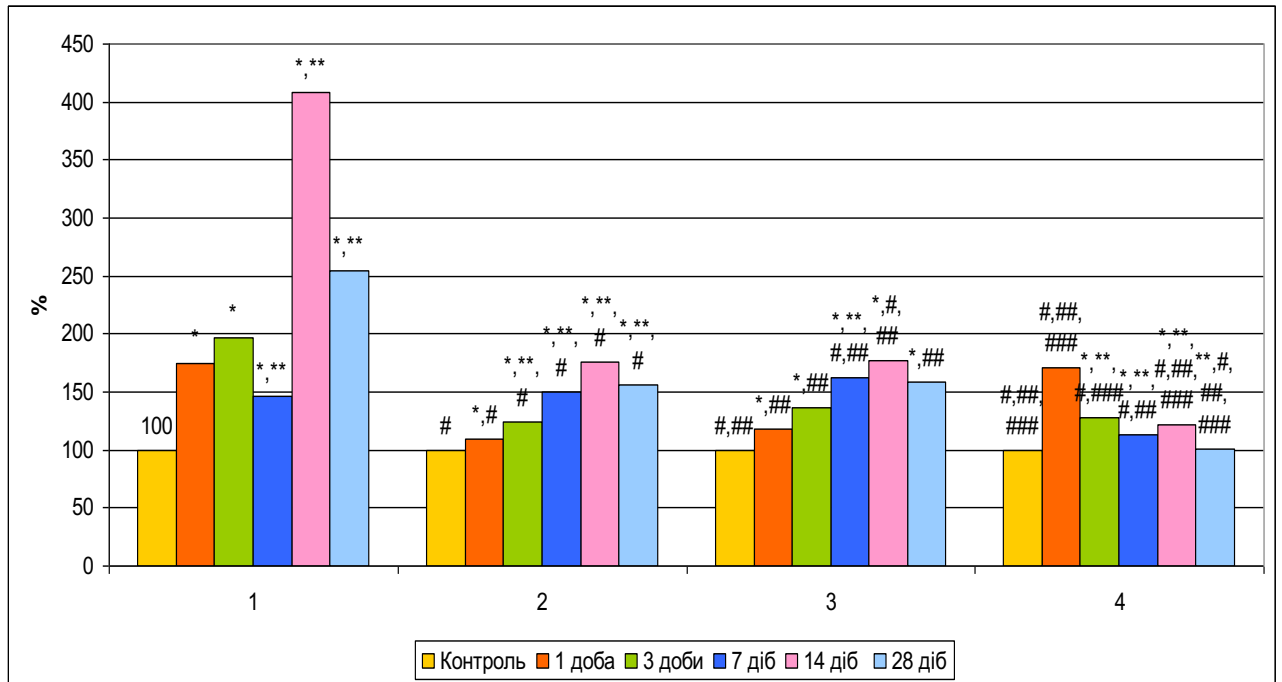
Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4/

Рисунок 3.4 – Динаміка змін вмісту основ Шиффа у гомогенаті серця щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

ТБК-ап через 1 добу після введення адреналіну змінювалися так: Контроль 1 = Контроль 3 < Контроль 2 = Контроль 4; через 3 доби: Контроль 1 = Контроль 3 < Контроль 2 < Контроль 4; через 7 діб: Контроль 1 < Контроль 3 = Контроль 4 < Контроль 2; через 14 діб: Контроль 4 < Контроль 3 < Контроль 2 < Контроль 1; через 28 діб: Контроль 4 < Контроль 3 =

Контроль 1 < Контроль 2. На рисунку 3.5 представлено динаміку змін ТБК-ап у кожній із серій. Найбільше їх накопичення через 1 добу було у 1 серії щурів, через 3 доби – у 1 і 3, через 7 діб – у 3, через 14 діб і 28 діб – у 1 серії.



Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.5 – Динаміка змін ТБК-активних продуктів у гомогенаті серця щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

Як видно з отриманих даних, найбільше накопичення продуктів ПОЛ відмічено через 1 добу і через 14 діб. У тварин, які зазнали кастрації накопичення ПОЛ не виражене так сильно, як у тварин серії 1 і 2.

При дослідженні концентрації нітрит-аніону у сироватці крові тварин (табл. 3.3) виявлено, що порівняно з інтактним контролем 1 серії, у контролі 2 серії щурів він збільшився на 89,2 % ($p < 0,001$), у контролі 3 серії тварин він зріс на 30,0 % ($p < 0,001$), у контролі 4 серії щурів він був меншим на 26,4 % ($p < 0,001$). У тварин 2 серії концентрація нітрит-аніону виявилася

найбільшою серед усіх досліджуваних груп: порівняно з 3 серією на 45,5 % ($p < 0,001$), з 4 серією – у 2,6 раза ($p < 0,001$).

Таблиця 3.3 – Зміни вмісту нітрит-аніону у крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії, ммоль/л ($M \pm \sigma$, $n=10$)

Термін дослідження	Серія			
	1	2	3	4
Контроль	2,50 ± 0,18	4,73 ± 0,11 [#]	3,25 ± 0,11 #,##	1,84 ± 0,12 ###,###
1 доба АПС	5,03 ± 0,11 [*]	6,03 ± 0,12 *,#	5,86 ± 0,14 *,#	3,69 ± 0,26 *,#,###,###
3 доби АПС	5,30 ± 0,27 [*]	6,07 ± 0,19 [*]	6,29 ± 0,12 *,**,#	2,87 ± 0,18 *,**,#,###,###
7 діб АПС	4,58 ± 0,12 ^{*,**}	6,91 ± 0,12 *,**,#	6,67 ± 0,36 *,#	2,91 ± 0,11 *,#,###,###
14 діб АПС	4,83 ± 0,14 [*]	6,86 ± 0,12 *,#	7,21 ± 0,12 *,**,#,###	1,98 ± 0,11 **,#,###,###
28 діб АПС	4,25 ± 0,12 ^{*,**}	5,96 ± 0,18 *,**,#	6,97 ± 0,13 *,#,###	1,93 ± 0,11 ###,###

При аналізі показників у 1 серії щурів через 1 добу після ін'єкції адреналіну, порівняно з контролем даної серії, відмічено збільшення нітрит-аніону у 2,0 рази ($p < 0,001$), через 3 доби – у 2,1 раза ($p < 0,001$), через 7 діб – на 83,2 % ($p < 0,001$), тобто відмічено зниження нітрит-аніону порівняно з попереднім терміном дослідження на 13,6 % ($p < 0,001$), через 14 діб порівняно з контролем показник був меншим на 93,2 % ($p < 0,001$), через 28 діб – на 70,0 % ($p < 0,001$).

При аналізі показників у 2 серії щурів через 1 добу після ін'єкції адреналіну, порівняно з контролем даної серії, відмічено збільшення нітрит-аніону на 27,5 % ($p < 0,001$), через 3 доби – на 28,3 % ($p < 0,001$), через 7 діб – на 46,1 % ($p < 0,001$), тобто відмічено зростання нітрит-аніону порівняно з

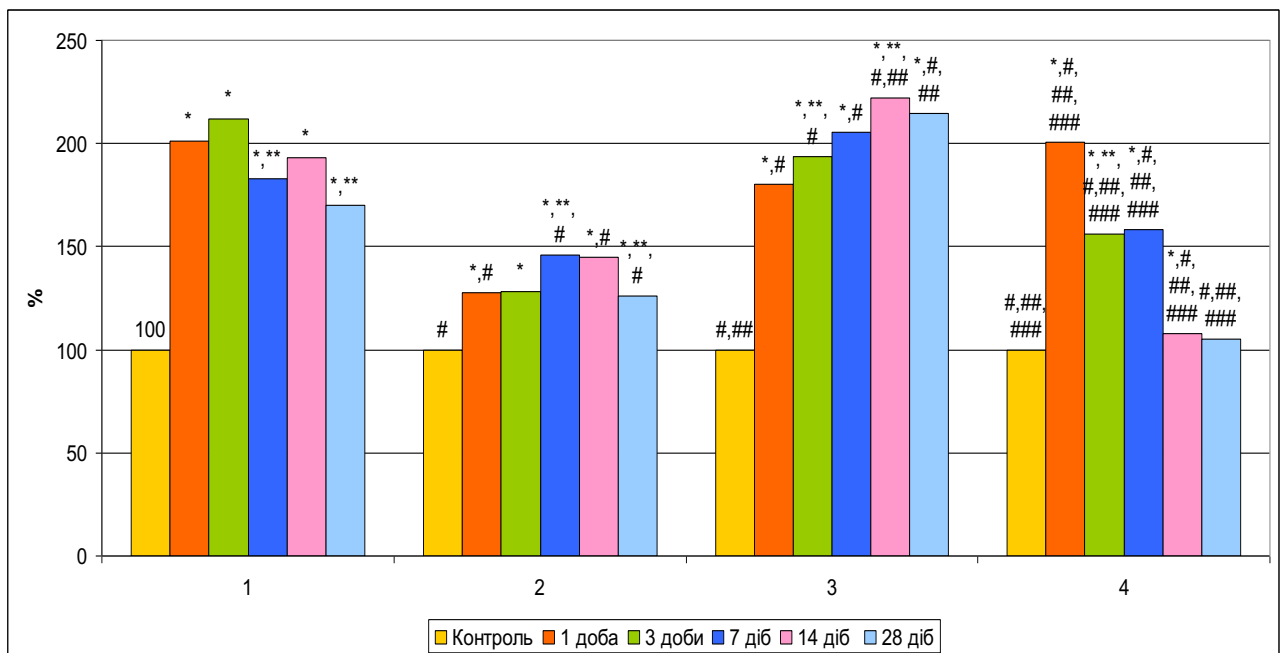
попереднім терміном дослідження на 13,8 % ($p < 0,001$), через 14 діб порівняно з контролем показник був вищим на 45,0 % ($p < 0,001$), через 28 діб – на 26,0 % ($p < 0,001$).

При аналізі показників у 3 серії щурів через 1 добу після ін'єкції адреналіну, порівняно з контролем даної серії, відмічено збільшення нітрит-аніону на 80,3 % ($p < 0,001$), через 3 доби – на 93,5 % ($p < 0,001$), тобто відмічено зростання нітрит-аніону порівняно з попереднім терміном дослідження на 7,3 % ($p < 0,05$), через 7 діб, порівняно з контролем 3 серії, показник був вищим у 2,0 рази ($p < 0,001$), через 14 діб – у 2,2 рази ($p < 0,001$), що було більше, порівняно з попереднім терміном дослідження, на 8,1 % ($p < 0,05$), через 28 діб порівняно з контролем показник був вищим у 2,1 рази ($p < 0,001$).

При аналізі показників у 4 серії щурів через 1 добу після ін'єкції адреналіну, порівняно з контролем даної серії, відмічено збільшення нітрит-аніону у 2,0 рази ($p < 0,001$), через 3 доби – на 56,0 % ($p < 0,001$), тобто відмічено зменшення нітрит-аніону порівняно з попереднім терміном дослідження на 22,2 % ($p < 0,001$), через 7 діб, порівняно з контролем, показник був вищим на 58,1 % ($p < 0,001$), через 14 діб – не відрізнявся від контролю, але був меншим, порівняно з попереднім терміном дослідження, на 32,0 % ($p < 0,001$), через 28 діб показник також не відрізнявся від контролю.

Зміни нітрит-аніону через 1 добу після введення адреналіну були такі: серія 4 < серія 1 < серія 2 = серія 3; через 3 доби: серія 4 < серія 1 < серія 3 (серія 2 достовірно не відрізнялася від показників серії 1 і 3); через 7 діб: серія 4 < серія 1 < серія 3 = серія 2; через 14 діб: серія 4 < серія 1 < серія 2 < серія 3; через 28 діб: серія 4 < серія 1 < серія 2 < серія 3. Отже, відмічено різні зміни нітрит-аніону у щурів досліджуваних серій. Якщо у серії 1 значення зростали вже через 1 добу і були вищі контрольних протягом усього експерименту, то у серії 2 вони наростали до максимуму через 7-14 діб, у серії 3 максимум був через 14-28 діб, а в серії 4 – через 1 добу, з

нормалізацією нітрит-аніону через 14-28 діб. Відсоткові значення зростання нітрит-аніону у серіях показано на рисунку 3.6. Найбільше його накопичення через 1 добу було у 1 і 4 серіях щурів, через 3 доби – у 1 серії, через 7, 14 і 28 діб – у 3 серії.



Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.6 – Динаміка змін нітрит-аніону у крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

При аналізі показників ОМП (табл. 3.4) у контрольних групах усіх чотирьох серій відмічено наступне. У серії 2, порівняно з 1, відбулося зниження показників $ОМП_{370}$, $ОМП_{430}$ і $ОМП_{530}$ відповідно на 45,4 % ($p < 0,001$), 31,8 % ($p < 0,001$) та 40,7 % ($p < 0,001$), так само й у серії 3, порівняно з 1, відповідно на 38,0 % ($p < 0,001$), 43,1 % ($p < 0,001$) та 43,7 % ($p < 0,001$), що свідчить про зниження інтенсифікації окислювальних процесів у цих серіях щурів при порівнянні показників з даними інтактних тварин.

Таблиця 3.4 – Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у сироватці крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії, нмоль/мг білка, (M ± σ, n=10)

Група	Показник		
	ОМП ₃₇₀ , нмоль/мг білка	ОМП ₄₃₀ , нмоль/мг білка	ОМП ₅₃₀ , нмоль/мг білка
1	2	3	4
Серія 1 – Контроль			
Контроль (Інтактні)	0,218 ± 0,012	0,255 ± 0,013	0,455 ± 0,010
1 доба АПС	0,417 ± 0,011 *	0,455 ± 0,017 *	0,656 ± 0,020 *
3 доби АПС	0,472 ± 0,023 **	0,559 ± 0,034 **	0,767 ± 0,028 **
7 діб АПС	0,309 ± 0,014 **	0,380 ± 0,015 **	0,600 ± 0,012 **
14 діб АПС	0,365 ± 0,027 **	0,470 ± 0,026 **	0,688 ± 0,013 **
28 діб АПС	0,285 ± 0,011 **	0,386 ± 0,012 **	0,501 ± 0,012 **
Серія 2 – Стрес			
Контроль (Стрес)	0,119 ± 0,010 #	0,174 ± 0,011 #	0,270 ± 0,012 #
1 доба АПС	0,219 ± 0,011 *,#	0,273 ± 0,014 *,#	0,367 ± 0,015 *,#
3 доби АПС	0,214 ± 0,010 *,#	0,245 ± 0,014 **,#	0,471 ± 0,015 **,#
7 діб АПС	0,228 ± 0,010 *,#	0,263 ± 0,011 *,#	0,433 ± 0,017 **,#
14 діб АПС	0,309 ± 0,012 **,#	0,331 ± 0,023 **,#	0,397 ± 0,014 **,#
28 діб АПС	0,324 ± 0,011 *,#	0,367 ± 0,015 *	0,446 ± 0,025 **,#

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4
Серія 3 – Кастрація			
Контроль (Кастрація)	0,135 ± 0,010 ^{###}	0,145 ± 0,011 ^{###}	0,256 ± 0,018 [#]
1 доба АПС	0,338 ± 0,014 ^{*,###}	0,348 ± 0,013 ^{*,###}	0,556 ± 0,022 ^{*,#}
3 доби АПС	0,404 ± 0,012 ^{**,###}	0,438 ± 0,010 ^{**,###}	0,664 ± 0,011 ^{**,###}
7 діб АПС	0,315 ± 0,010 ^{**,###}	0,364 ± 0,014 ^{**,###}	0,578 ± 0,013 ^{**,###}
14 діб АПС	0,320 ± 0,010 ^{*,#}	0,371 ± 0,011 ^{*,###}	0,544 ± 0,010 ^{**,###}
28 діб АПС	0,334 ± 0,010 ^{*,#}	0,370 ± 0,019 [*]	0,462 ± 0,021 ^{**,#}
Серія 4 – Кастрація + Стрес			
Контроль (Кастрація + Стрес)	0,722 ± 0,025 ^{###,###}	0,866 ± 0,016 ^{###,###}	1,057 ± 0,018 ^{###,###}
1 доба АПС	0,906 ± 0,037 ^{*,###,###}	1,155 ± 0,087 ^{*,###,###}	1,487 ± 0,014 ^{*,###,###}
3 доби АПС	0,686 ± 0,042 ^{**,###,###}	0,967 ± 0,018 ^{**,###,###}	1,172 ± 0,021 ^{**,###,###}
7 діб АПС	0,425 ± 0,038 ^{**,###,###}	0,951 ± 0,018 ^{*,###,###}	1,141 ± 0,021 ^{*,###,###}
14 діб АПС	0,825 ± 0,012 ^{**,###,###}	0,985 ± 0,011 ^{**,###,###}	1,322 ± 0,039 ^{**,###,###}
28 діб АПС	0,735 ± 0,033 ^{**,###,###}	0,873 ± 0,020 ^{**,###,###}	1,116 ± 0,016 ^{**,###,###}

У той же час у серії 4, порівняно з 1, відбулося збільшення ОМП₃₇₀ у 3,3 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ у 3,4 раза ($p < 0,001$), ОМП₅₃₀ у 2,3 раза ($p < 0,001$), що свідчить про підвищення інтенсифікації оксидативних процесів протеїнів навіть без введення розчину адреналіну гідротартрату. Найвищі значення всіх ОМП були у 4 серії щурів.

У першій серії тварин після введення 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату показники ОМП₃₇₀ спочатку збільшилися до четвертої доби, потім знижувалися до 29-ї доби, проте так і не повернулися до початкових значень та мали такі дані: через 1 добу – зросли на 91,3 % ($p < 0,001$), через 3 доби – у 2,2 раза ($p < 0,001$), через 7 діб – тільки на 41,8 % ($p < 0,001$), через 14 діб – на 67,4 % ($p < 0,001$), через 28 діб – на 30,7 % ($p < 0,001$). Збільшення показників ОМП₄₃₀ та ОМП₅₃₀ мали хвилеподібний характер з піками через 3 доби, і показники також не повернулися до вихідних значень контролю. Значення ОМП₄₃₀ збільшувалися так: через 1 добу – на 78,4 % ($p < 0,001$), через 3 доби – у 2,2 раза ($p < 0,001$), через 7 діб – на 49,0 % ($p < 0,001$), через 14 діб – на 84,3 % ($p < 0,001$), через 28 діб – на 51,4 % ($p < 0,001$). Показники ОМП₅₃₀ збільшувалися так: через 1 добу – на 44,2 % ($p < 0,001$), через 3 доби – на 68,6 % ($p < 0,001$), через 7 діб – на 31,9 % ($p < 0,001$), через 14 діб – на 51,2 % ($p < 0,001$), через 28 діб – на 10,1 % ($p < 0,001$). Максимальні значення всіх досліджуваних ОМП виявлено через 3 доби після введення адреналіну.

У серії 2 показники ОМП₃₇₀ поступово наростали так: через 1 добу після введення адреналіну гідротартрату, порівняно з контролем 2 серії, на 84,0 % ($p < 0,001$), через 3 доби – 79,8 % ($p < 0,001$), через 7 діб – 91,6 % ($p < 0,001$), через 14 діб – у 2,6 раза ($p < 0,001$), через 28 діб – у 2,7 раза ($p < 0,001$). Показники ОМП₄₃₀ порівняно з контролем даної серії, зросли через 1, 3 і 7 діб відповідно на 56,9 % ($p < 0,001$), 40,8 % ($p < 0,001$) і 51,1 % ($p < 0,001$), у той час як через 14 та 28 діб відбулося їх більш суттєве підвищення на 90,0 % ($p < 0,001$) та у 2,1 раза ($p < 0,001$). Наростання показників ОМП₅₃₀ мало хвилеподібний характер та вони зросли так: через 1 добу – на 35,9 %

($p < 0,001$), через 3 доби – на 74,4 % ($p < 0,001$), через 7 діб – на 60,4 % ($p < 0,001$), через 14 діб – на 47,0 % ($p < 0,001$), через 28 діб – на 65,2 % ($p < 0,001$). Максимальні значення $ОМП_{370}$ і $ОМП_{430}$ відмічено через 14 і 28 діб, $ОМП_{530}$ – через 3 доби і 28 діб. Також у даній серії щурів у всі терміни розвитку АПС відмічено найменші значення $ОМП$ усіх досліджуваних фракцій серед тварин усіх серій.

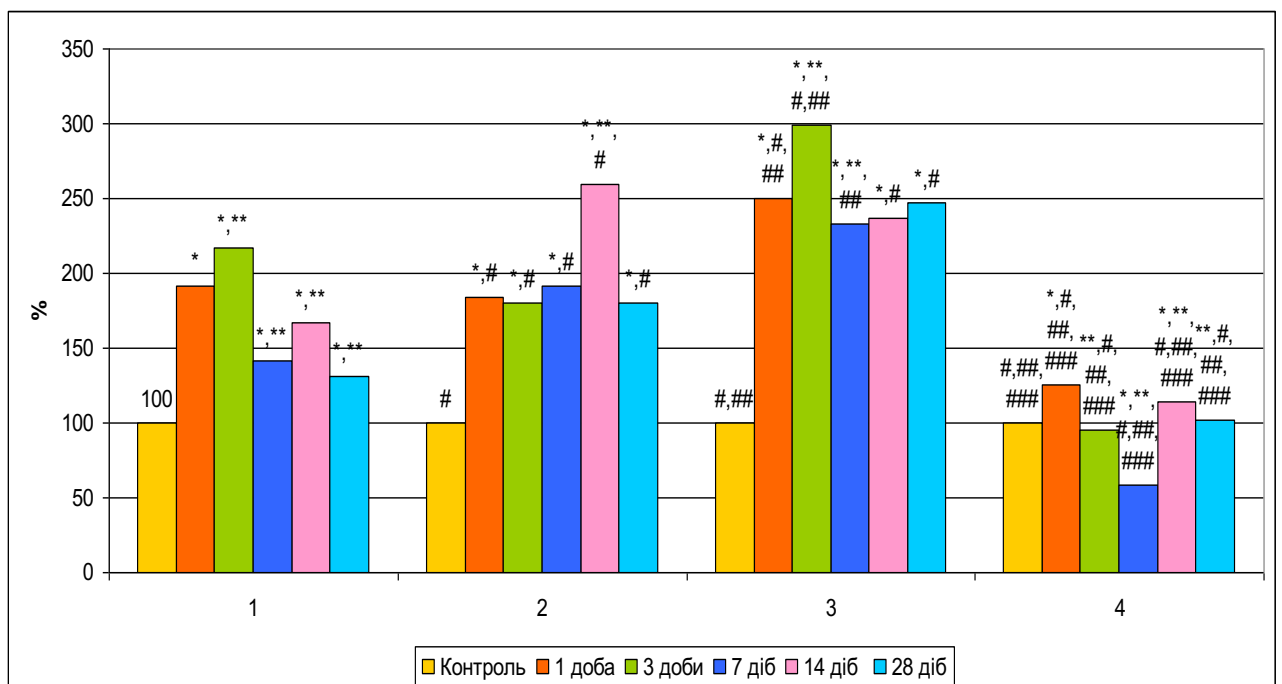
У серії 3 наростання усіх показників $ОМП$ мав той же характер, що й у 1 серії. Показники $ОМП_{370}$ через 1, 3, 7, 14 та 28 діб, порівняно з контролем 3 серії, зростали відповідно у 2,5 раза ($p < 0,001$), у 3,0 рази ($p < 0,001$), у 2,3 раза ($p < 0,001$), у 2,4 раза ($p < 0,001$) та у 2,5 раза ($p < 0,001$); показники $ОМП_{430}$ збільшилися відносно у 2,4 раза ($p < 0,001$), у 3,0 рази ($p < 0,001$), у 2,5 раза ($p < 0,001$), у 2,6 раза ($p < 0,001$) та у 2,6 раза ($p < 0,001$); показники $ОМП_{530}$ підвищилися відповідно у 2,2 раза ($p < 0,001$), у 2,6 раза ($p < 0,001$), у 2,3 раза ($p < 0,001$), у 2,1 раза ($p < 0,001$) та у 1,8 раза ($p < 0,001$). Максимальні значення всіх досліджуваних $ОМП$, так як і у 1 серії щурів, виявлено через 3 доби після введення адреналіну.

У 4 серії зростання показників $ОМП_{370}$ чергувалося з їх зниженням, мало хвилеподібний перебіг та мали наступні зміни: через 1 добу зросли на 25,5 % ($p < 0,001$), через 7 діб знизилися на 41,1 % ($p < 0,001$), через 14 діб знову збільшилися на 14,3 % ($p < 0,001$). Показники $ОМП_{430}$ та $ОМП_{530}$ протягом усіх днів були вищими у порівнянні з контролем, проте характер зростання був хвилеподібним із піком через 1 добу. Показники $ОМП_{430}$ мали відповідні зміни: через 1 добу вони збільшилися на 33,4 % ($p < 0,001$), через 3 доби – на 11,7 % ($p < 0,001$), через 7 діб – на 9,8 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 13,7 % ($p < 0,001$). Зростання показників $ОМП_{530}$ були наступні: через 1 добу – на 40,7 % ($p < 0,001$), через 3 доби – на 10,9 % ($p < 0,001$), через 7 діб – на 7,9 % ($p < 0,001$), через 14 діб – на 25,0 % ($p < 0,001$), через 28 діб – на 5,6 % ($p < 0,05$). Максимальні значення $ОМП_{370}$, $ОМП_{430}$ і $ОМП_{530}$ відмічено через 1 добу після

введення адреналіну. Також значення всіх ОМП у цій серії тварин були найвищими в усі терміни дослідження.

З отриманих даних випливає, що інтактні тварини, і щури, які були кастровані, мають однакові закономірності змін ОМП при розвитку АПС. Попередній стрес призводив до асинхронних змін ОМП, не дивлячись на найменші їх значення серед усіх груп досліджуваних щурів. Комбінована патологія є найбільш небезпечною для організму при розвитку адреналінового пошкодження серця.

При аналізі динаміки змін $ОМП_{370}$ (рис. 3.7) видно, що через 1, 3, 7 і 28 діб найбільше накопичення $ОМП_{370}$ було у 3 серії щурів, через 14 діб – у 2 серії, найменше – у 4.

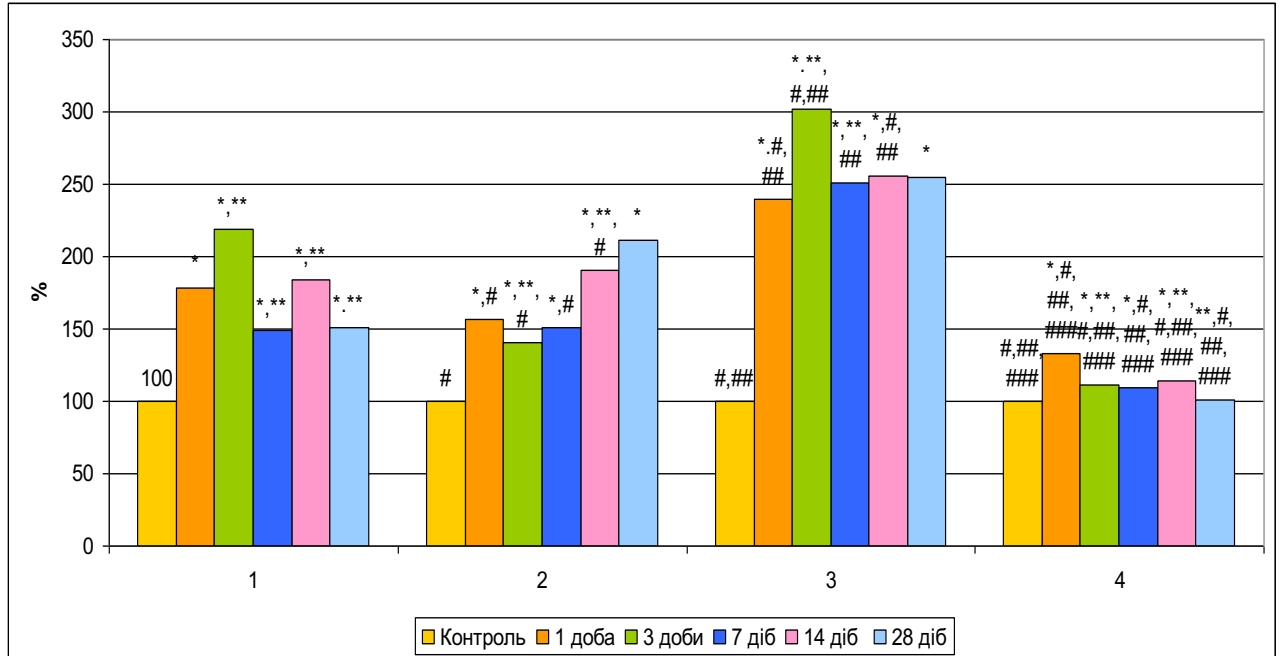


Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.7 – Динаміка змін $ОМП_{370}$ у крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

При аналізі динаміки змін $ОМП_{430}$ (рис. 3.8) видно, що через 1, 3, 7, 14 і 28 діб найбільше накопичення $ОМП_{430}$ було у 3 серії щурів, найменше – у 4.



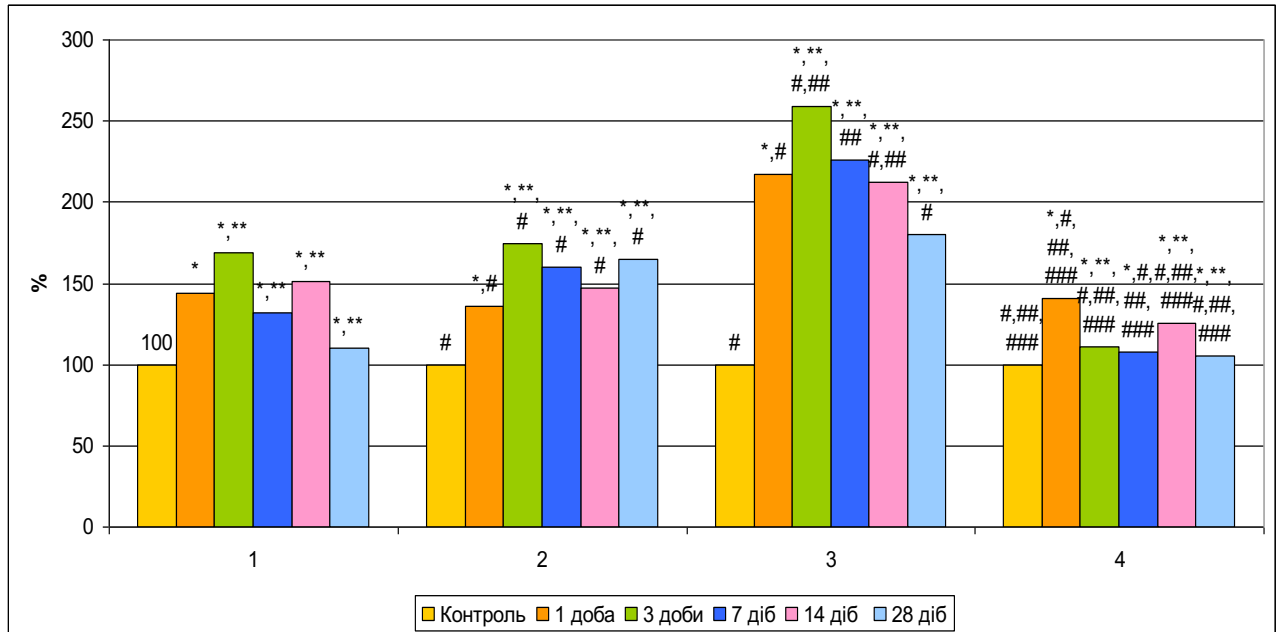
Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.8 – Динаміка змін $ОМП_{430}$ у крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

При аналізі динаміки змін $ОМП_{530}$ (рис. 3.9) видно, що через 1, 3, 7, 14 і 28 діб найбільше накопичення $ОМП_{530}$ було у 3 серії щурів, найменше – у 4.

При аналізі показників $ОМП$ у гомогенаті серця виявлено наступне (табл. 3.5). Серед контрольних груп тварин вміст усіх $ОМП$ був найвищим у серії щурів, які зазнали поєднаної патології – 2кастрації та стресу. Характер змін $ОМП_{370}$, $ОМП_{430}$ і $ОМП_{530}$ був таким: серія 3 = серія 2 < серія 1 < серія 4. $ОМП_{370}$ зросли у серії 4, порівняно з 1 серією, у 2,5 раза ($p < 0,001$), $ОМП_{430}$ – у 3,0 рази ($p < 0,001$) і $ОМП_{530}$ – у 2,4 раза ($p < 0,001$).



Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.9 – Динаміка змін ОМП₅₃₀ у крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

Таблиця 3.5 – Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у гомогенаті серця щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії, нмоль/мг білка (M ± σ, n=10)

Група	Показник		
	ОМП ₃₇₀ , нмоль/мг білка	ОМП ₄₃₀ , нмоль/мг білка	ОМП ₅₃₀ , нмоль/мг білка
1	2	3	4
Серія 1 – Контроль			
Контроль (Інтактні)	0,137 ± 0,010	0,148 ± 0,011	0,226 ± 0,013
1 доба АПС	0,223 ± 0,014 *	0,231 ± 0,022 *	0,264 ± 0,012 *
3 доби АПС	0,238 ± 0,017 *	0,272 ± 0,018 **,*	0,309 ± 0,021 **,*
7 діб АПС	0,153 ± 0,019 **,*	0,235 ± 0,047 *	0,349 ± 0,020 **,*
14 діб АПС	0,180 ± 0,011 **,*	0,328 ± 0,024 **,*	0,398 ± 0,015 **,*

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4
28 діб АПС	0,153 ± 0,016 **	0,159 ± 0,017 **	0,271 ± 0,009 *,**
Серія 2 – Стрес			
Контроль (Стрес)	0,095 ± 0,007 #	0,096 ± 0,008 #	0,140 ± 0,010 #
1 доба АПС	0,113 ± 0,009 *,#	0,145 ± 0,009 *,#	0,194 ± 0,011 *,#
3 доби АПС	0,115 ± 0,011 *,#	0,139 ± 0,006 *,#	0,253 ± 0,012 *,**,#
7 діб АПС	0,141 ± 0,010 *,**	0,145 ± 0,008 *,#	0,223 ± 0,010 *,**,#
14 діб АПС	0,145 ± 0,009 *,#	0,182 ± 0,011 *,**,#	0,218 ± 0,009 *,#
28 діб АПС	0,161 ± 0,009 *	0,180 ± 0,009 *,#	0,255 ± 0,010 *,**
Серія 3 – Кастрація			
Контроль (Кастрація)	0,088 ± 0,013 #	0,085 ± 0,014 #	0,134 ± 0,011 #
1 доба АПС	0,172 ± 0,030 *,###	0,177 ± 0,012 *,###	0,263 ± 0,017 *,###
3 доби АПС	0,193 ± 0,022 *,###	0,239 ± 0,022 *,**,###	0,326 ± 0,015 *,**,###
7 діб АПС	0,156 ± 0,021 *	0,184 ± 0,016 *,**,###	0,282 ± 0,023 *,**,###
14 діб АПС	0,161 ± 0,014 *,#	0,179 ± 0,013 *,#	0,275 ± 0,019 *,###
28 діб АПС	0,172 ± 0,028 *	0,176 ± 0,017 *	0,238 ± 0,018 *,#
Серія 4 – Кастрація + Стрес			
Контроль (Кастрація + Стрес)	0,346 ± 0,014 ###,###	0,451 ± 0,011 ###,###	0,536 ± 0,015 ###,###
1 доба АПС	0,458 ± 0,010 *,###,###	0,592 ± 0,014 *,###,###	0,759 ± 0,013 *,###,###
3 доби АПС	0,327 ± 0,009 **,###,###	0,470 ± 0,012 **,###,###	0,569 ± 0,012 *,**,###,###
7 діб АПС	0,252 ± 0,011 *,**,###,###	0,466 ± 0,009 ###,###	0,642 ± 0,008 *,**,###,###
14 діб АПС	0,434 ± 0,010 *,**,###,###	0,480 ± 0,015 *,###,###	0,642 ± 0,010 *,###,###
28 діб АПС	0,348 ± 0,012 **,###,###	0,456 ± 0,016 ###,###	0,787 ± 0,015 *,**,###,###

При аналізі показників у 1 серії щурів через 1 добу після ін'єкції адреналіну, порівняно з контролем, відмічено збільшення $ОМП_{370}$ на 57,1 % ($p < 0,001$), $ОМП_{430}$ – на 53,3 % ($p < 0,001$) та $ОМП_{530}$ – на 13,0 % ($p < 0,001$). Через 3 доби АПС, порівняно з контролем, показники $ОМП_{370}$ підвищилися на 71,4 % ($p < 0,001$), $ОМП_{430}$ – на 80,0 % ($p < 0,001$), $ОМП_{530}$ – на 34,8 % ($p < 0,001$). Рівень $ОМП_{430}$ та $ОМП_{530}$ був вищим, порівняно з попереднім терміном дослідження. Через 7 діб АПС порівняно з контролем показники $ОМП_{370}$ не змінилися, $ОМП_{430}$ підвищилися на 53,3 % ($p < 0,001$), $ОМП_{530}$ – на 52,2 % ($p < 0,001$). $ОМП_{370}$ знизилися, $ОМП_{430}$ – не змінилися, $ОМП_{530}$ підвищилися, порівняно з результатами отриманими через 3 доби від початку АПС. Через 14 діб АПС, порівняно з контролем, показники $ОМП_{370}$ зросли на 28,4 % ($p < 0,001$), $ОМП_{430}$ – у 2,2 рази ($p < 0,001$), а $ОМП_{530}$ – на 73,9 % ($p < 0,001$). Порівняно з попереднім терміном дослідження всі показники були вищими. Через 28 діб АПС порівняно з контролем показники $ОМП_{370}$ та $ОМП_{430}$ були аналогічні контрольним даним, $ОМП_{530}$ підвищилися на 17,4 % ($p < 0,001$). Усі показники були меншими, порівняно з попереднім терміном дослідження.

У 2 серії щурів через 1 добу після введення адреналіну, порівняно з контролем, $ОМП_{370}$ збільшилися на 18,9 % ($p < 0,001$), $ОМП_{430}$ – на 51,0 % ($p < 0,001$), $ОМП_{530}$ – на 38,6 % ($p < 0,001$). Через 3 доби після введення адреналіну $ОМП_{370}$ збільшилися на 21,0 % ($p < 0,001$), $ОМП_{430}$ – на 44,8 % ($p < 0,001$), $ОМП_{530}$ – на 80,7 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, тільки $ОМП_{530}$ були більшими на 30,4 % ($p < 0,001$). Через 7 діб після введення адреналіну $ОМП_{370}$ зросли на 48,2 % ($p < 0,001$), $ОМП_{430}$ – на 51,0 % ($p < 0,001$), $ОМП_{530}$ – на 59,3 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, $ОМП_{370}$ були більшими на 22,6 % ($p < 0,001$), $ОМП_{530}$ – меншими на 11,9 % ($p < 0,001$). Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем, $ОМП_{370}$ збільшилися на 52,6 % ($p < 0,001$), $ОМП_{430}$ – на 89,6 % ($p < 0,001$), $ОМП_{530}$ – на 55,7 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що

отримані в попередній термін дослідження, тільки ОМП₄₃₀ були більшими на 25,5 % ($p < 0,001$). Через 28 діб після введення адреналіну ОМП₃₇₀ збільшилися на 69,5 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 87,5 % ($p < 0,001$), ОМП₅₃₀ – на 82,1 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, тільки ОМП₅₃₀ були більшими на 17,0 % ($p < 0,001$).

При аналізі показників у 3 серії щурів через 1 добу після ін'єкції адреналіну порівняно з контролем даної серії відмічено підвищення показників ОМП₃₇₀ на 88,9 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ у 2,2 рази ($p < 0,001$), ОМП₅₃₀ – у 2 рази ($p < 0,001$). Через 3 доби АПС, порівняно з контролем 3 серії, найбільш вірогідно зросли показники: ОМП₃₇₀ – у 2,1 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 3,0 рази ($p < 0,001$), ОМП₅₃₀ – у 2,5 рази ($p < 0,001$). Порівняно з 1 добою після АПС кількість ОМП₄₃₀ та ОМП₅₃₀ була вищою. Через 7 діб АПС, порівняно з контролем даної серії, показники ОМП₃₇₀ підвищилися на 77,8 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ — у 2,2 рази ($p < 0,001$), ОМП₅₃₀ – у 2,1 рази ($p < 0,001$). Порівняно з попереднім терміном дослідження вміст ОМП₄₃₀ і ОМП₅₃₀ був меншим. Через 14 діб після АПС усі показники були подібними до попереднього терміну дослідження. Через 28 діб АПС порівняно з контролем серії показники ОМП₃₇₀ зросли на 88,9 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ у 2,2 рази ($p < 0,001$), ОМП₅₃₀ – на 84,6 % ($p < 0,001$). Тільки показник ОМП₅₃₀ знизився на 12,5 % ($p < 0,01$), порівняно з 14 добами після АПС.

При аналізі показників ОМП у 4 серії щурів через 1 добу після введення адреналіну, порівняно з контролем, ОМП₃₇₀ збільшилися на 32,4 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 31,3 % ($p < 0,001$), ОМП₅₃₀ – на 41,6 % ($p < 0,001$). Через 3 доби після введення адреналіну тільки ОМП₅₃₀ збільшилися на 6,2 % ($p < 0,05$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, ОМП₃₇₀ зменшилися на 28,6 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 20,6 % ($p < 0,001$), ОМП₅₃₀ – на 25,0 % ($p < 0,001$). Через 7 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем, ОМП₃₇₀ зменшилися на 27,2 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – не змінилися, а ОМП₅₃₀ збільшилися на 19,8 % ($p < 0,001$).

Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, ОМП₃₇₀ зменшилися на 22,9 % ($p < 0,001$), а ОМП₅₃₀ зросли на 12,8 % ($p < 0,001$). Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем, ОМП₃₇₀ збільшилися на 25,4 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 6,4 % ($p < 0,05$), ОМП₅₃₀ – на 19,8 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, тільки ОМП₃₇₀ були більшими на 72,2 % ($p < 0,001$). Через 28 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем, тільки ОМП₅₃₀ збільшилися на 46,8 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, ОМП₃₇₀ зменшилися на 24,7 % ($p < 0,001$), ОМП₅₃₀ зросли на 22,6 % ($p < 0,001$).

Протягом усього експерименту у тварин 4 серії залишалися найвищими усі ОМП, а в 2 серії вони були найменшими. Очевидно, що йде потенціювання відповіді організму на стрес при попередній кастрації тварин при дії кардіотоксичних доз адреналіну.

Отже, у кожній із серій накопичення ОМП₃₇₀, ОМП₄₃₀ та ОМП₅₃₀ залежало від терміну, що пройшов після введення адреналіну. При постійному наростанні показників ОМП у серіях щурів, що не підлягали кастрації та гіподинамічному стресові та кастрованих тварин, максимальні значення всіх досліджуваних ОМП у щурів, виявлено через 3 доби після введення адреналіну. У серії тварин, які зазнали попередньо стресу, максимальні значення ОМП₃₇₀ і ОМП₄₃₀ відмічено через 14 і 28 діб, ОМП₅₃₀ – через 3 доби і 28 діб; у всі терміни розвитку АПС у них відмічено найменші значення ОМП, порівняно з тваринами інших серій. У щурів, які піддавалися одночасно кастрації та гіподинамічному стресу, зростання показників було максимальним порівняно з усіма іншими серіями тварин, і мали хвилеподібний характер з піками через 1 та 14 діб.

З отриманих даних видно, що у щурів усіх серій розвивається осидативний стрес. Для встановлення механізмів його пошкоджуючої дії на організм необхідно визначити антиоксидантну активність у крові та серці.

3.2 Зміни активності антиоксидантів у крові та серці щурів

Антиоксидантна активність у крові змінилися так (табл. 3.6). У контрольних групах, які зазнали стресу, відмічено зменшення СОД: у 2 серії, порівняно з 1, на 47,7 % ($p < 0,001$), у 4 серії, порівняно з 1, на 34,1 % ($p < 0,001$). У серії 3 щурів значення не відрізнялися від контрольних. Кат зростала у всіх серіях, порівняно з інтактним контролем: у 2 серії у 2,1 раза ($p < 0,001$), у 3 серії – на 73,3 % ($p < 0,001$), у 4 серії – у 2,9 раза ($p < 0,001$), і відповідно у 4 серії щурів показник перевищував значення 2 і 3 серій. ЦП збільшився, порівняно з інтактним контролем, у 2 серії тварин на 64,2 % ($p < 0,001$), у 3 серії – на 53,5 % ($p < 0,001$), у 4 серії він зменшився на 56,8 % ($p < 0,001$), і відповідно був найменшим.

Таблиця 3.6 – Зміни активності антиоксидантів у крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії ($M \pm \sigma$, $n=10$)

Група	Показник		
	Супероксиддисмутазна активність, пит.од./мл	Каталазна активність, мкат/л	Церулоплазмін, мг/л
1	2	3	4
Серія 1 – Контроль			
Контроль 1 (Інтактні)	2,58 ± 0,21	0,15 ± 0,01	5,53 ± 0,22
1 доба АПС	3,32 ± 0,31 *	0,47 ± 0,02 *	7,99 ± 0,22 *
3 доби АПС	3,94 ± 0,12 **	0,54 ± 0,02 **	8,52 ± 0,21 **
7 діб АПС	4,16 ± 0,13 *	0,83 ± 0,07 **	9,36 ± 0,23 **
14 діб АПС	3,65 ± 0,16 **	0,87 ± 0,01 *	9,80 ± 0,27 *
28 діб АПС	3,18 ± 0,20 **	0,56 ± 0,03 **	9,06 ± 0,17 **
Серія 2 – Стрес			
Контроль 2 (Стрес)	1,35 ± 0,11 #	0,32 ± 0,03 #	9,08 ± 0,21 #

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4
1 доба АПС	1,97 ± 0,11 ^{*,#}	0,24 ± 0,01 ^{*,#}	10,53 ± 0,27 ^{*,#}
3 доби АПС	2,30 ± 0,15 ^{*,**,#}	0,21 ± 0,02 ^{*,**,#}	9,84 ± 0,22 ^{*,**,#}
7 діб АПС	2,76 ± 0,16 ^{*,**,#}	0,13 ± 0,01 ^{*,**,#}	10,76 ± 0,16 ^{*,**,#}
14 діб АПС	2,64 ± 0,12 ^{*,#}	0,12 ± 0,01 ^{*,#}	10,98 ± 0,25 ^{*,#}
28 діб АПС	2,98 ± 0,20 [*]	0,16 ± 0,01 ^{*,**,#}	9,93 ± 0,22 ^{*,**,#}
Серія 3 – Кастрація			
Контроль 3 (Кастрація)	2,31 ± 0,19 ^{###}	0,26 ± 0,01 ^{#,###}	8,49 ± 0,37 ^{#,###}
1 доба АПС	1,98 ± 0,21 [#]	0,85 ± 0,02 ^{*,#,###}	9,25 ± 0,12 ^{*,#,###}
3 доби АПС	3,01 ± 0,16 ^{*,**,#,###}	0,91 ± 0,05 ^{*,#,###}	9,64 ± 0,27 ^{*,#}
7 діб АПС	3,82 ± 0,11 ^{*,**,#,###}	0,24 ± 0,02 ^{**,#,###}	9,96 ± 0,40 ^{*,###}
14 діб АПС	4,37 ± 0,14 ^{*,**,#,###}	0,34 ± 0,01 ^{*,**,#,###}	10,55 ± 0,27 ^{*,#}
28 діб АПС	1,85 ± 0,16 ^{*,**,#,###}	0,40 ± 0,02 ^{*,**,#,###}	8,66 ± 0,25 ^{**,#,###}
Серія 4 – Кастрація+Стрес			
Контроль 4 (Кастрація+Стрес)	1,70 ± 0,15 ^{#,###,####}	0,44 ± 0,03 ^{#,###,####}	2,39 ± 0,24 ^{#,###,####}
1 доба АПС	2,27 ± 0,16 ^{*,#,###}	0,64 ± 0,03 ^{*,#,###,####}	3,28 ± 0,14 ^{*,#,###,####}
3 доби АПС	2,55 ± 0,20 ^{*,#,###}	0,40 ± 0,04 ^{**,#,###,####}	2,67 ± 0,04 ^{*,**,#,###,####}
7 діб АПС	2,85 ± 0,09 ^{*,**,#,###,####}	0,44 ± 0,03 ^{#,###,####}	2,45 ± 0,01 ^{**,#,###,####}
14 діб АПС	2,83 ± 0,16 ^{*,#,###,####}	0,46 ± 0,02 ^{#,###,####}	2,20 ± 0,16 ^{**,#,###,####}
28 діб АПС	2,73 ± 0,13 ^{*,#,###,####}	0,43 ± 0,03 ^{#,###}	2,25 ± 0,08 ^{#,###,####}

При аналізі показників у 1 серії щурів через 1 добу після ін'єкції адреналіну, порівняно з контролем 1 серії, відмічено збільшення СОД

активності на 28,7 % ($p < 0,001$), Кат активності – у 3,1 раза ($p < 0,001$), вмісту ЦП – на 44,5 % ($p < 0,001$). Через 3 доби АПС, порівняно з контролем, СОД підвищилися на 52,7 % ($p < 0,001$), Кат – у 3,6 раза ($p < 0,001$), ЦП – на 54,1 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, були більшими СОД на 18,7 % ($p < 0,001$), Кат – на 14,9 % ($p < 0,001$), ЦП – на 6,6 % ($p < 0,05$). Через 7 діб від початку АПС, порівняно з контролем, показники СОД зросли на 61,2 % ($p < 0,001$), Кат – у 5,5 раза ($p < 0,001$), ЦП – на 69,3 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами після 3 доби АПС, Кат була збільшена на 53,7 % ($p < 0,001$), ЦП – на 9,9 % ($p < 0,05$). Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем серії, СОД була більшою на 41,5 % ($p < 0,001$), Кат – у 5,8 раза ($p < 0,001$), ЦП – на 77,2 % ($p < 0,001$). Тільки показники СОД були менші, порівняно з результатами, отриманими через 7 діб після ін'єкції адреналіну на 12,3 % ($p < 0,001$). Через 28 діб АПС, порівняно з контролем серії, СОД була підвищена на 23,3 % ($p < 0,001$), Кат – у 3,7 раза ($p < 0,001$), ЦП – на 63,8 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, отриманими через 14 діб АПС, СОД була меншою на 12,9 % ($p < 0,001$), Кат – на 35,6 % ($p < 0,001$), ЦП – на 7,5 % ($p < 0,05$).

У 2 серії щурів через 1 добу після введення адреналіну, порівняно з контролем, СОД збільшилася на 45,9 % ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 25,0 % ($p < 0,001$), ЦП зріс на 16,0 % ($p < 0,001$). Через 3 доби після введення адреналіну СОД збільшилася на 70,4 % ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 34,4 % ($p < 0,001$), ЦП зріс на 8,4 % ($p < 0,05$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, СОД зросла на 16,7 % ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 12,5 % ($p < 0,01$), а ЦП – на 6,5 % ($p < 0,05$). Через 7 діб після введення адреналіну СОД збільшилася у 2,0 рази ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 59,4 % ($p < 0,001$), ЦП зріс на 18,5 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, СОД збільшилася на 20,0 % ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 38,1 % ($p < 0,001$), ЦП зріс на 9,3 % ($p < 0,05$). Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем, СОД

збільшилася на 95,5 % ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 62,5 % ($p < 0,001$), ЦП зріс на 20,9 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, показники не змінилися. Через 28 діб після введення адреналіну СОД збільшилася у 2,2 раза ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 50,5 % ($p < 0,001$), ЦП зріс на 9,4 % ($p < 0,05$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, СОД не змінилася, Кат збільшилася на 33,3 % ($p < 0,001$), ЦП зменшився на 9,6 % ($p < 0,05$).

У 3 серії щурів через 1 добу після введення адреналіну, порівняно з контролем, СОД не змінилася, Кат збільшилася у 3,3 раза ($p < 0,001$), ЦП – на 16,0 % ($p < 0,001$). Через 3 доби після введення адреналіну СОД зросла на 30,3 % ($p < 0,001$), Кат – у 3,5 раза ($p < 0,001$), ЦП – на 13,5 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, СОД зросла на 52,0 % ($p < 0,001$). Через 7 діб після введення адреналіну СОД збільшилася на 65,4 % ($p < 0,001$), ЦП – на 17,3 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, СОД збільшилася на 14,4 % ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 73,6 % ($p < 0,001$). Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем, СОД збільшилася на 89,2 % ($p < 0,001$), Кат – на 30,8 % ($p < 0,001$), ЦП – на 24,3 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, активність СОД збільшилася на 14,4 % ($p < 0,001$), Кат – на 41,7 % ($p < 0,001$). Через 28 діб після введення адреналіну СОД активність зменшилася на 19,9 % ($p < 0,001$), Кат збільшилася – на 53,8 % ($p < 0,01$), концентрація ЦП – не змінилася. Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, активність СОД зменшилася на 57,7 % ($p < 0,001$), Кат зросла на 17,6 % ($p < 0,001$), ЦП зменшилася на 17,9 % ($p < 0,001$).

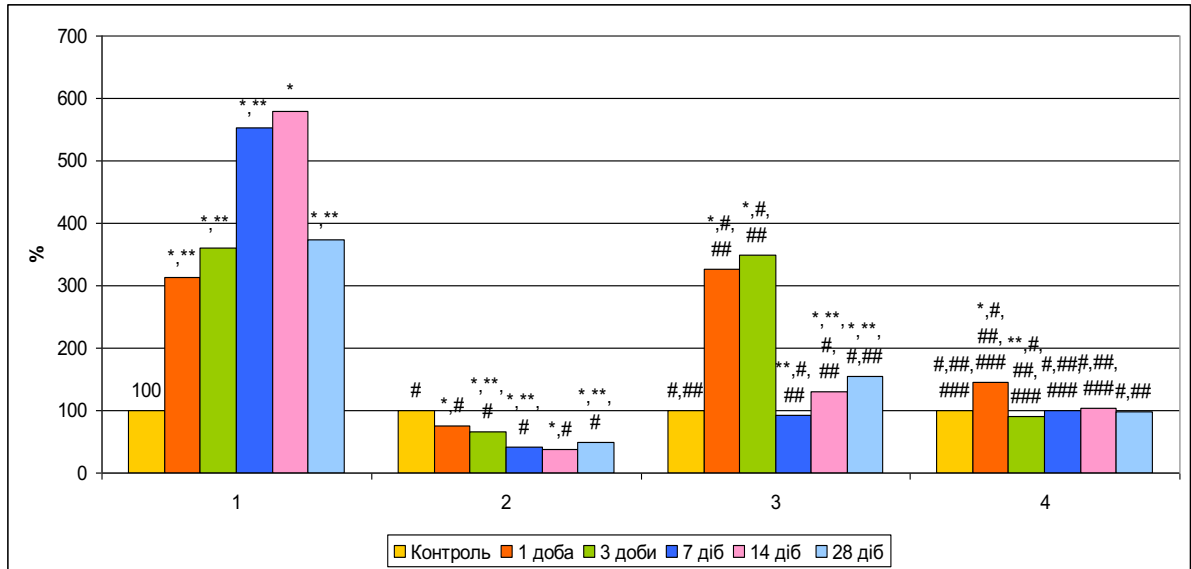
При аналізі показників у 4 серії щурів через 1 добу після ін'єкції адреналіну, порівняно з контролем 4 серії, відмічено збільшення активності СОД на 33,5 % ($p < 0,001$), Кат – на 45,4 % ($p < 0,001$), вмісту ЦП – на 37,2 % ($p < 0,001$). Через 3 доби АПС, порівняно з контролем, активність СОД підви-

щилися на 50,0 % ($p < 0,001$), ЦП – на 11,7 % ($p < 0,001$), Кат – не змінилася. Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, Кат була меншою на 37,5 % ($p < 0,001$), ЦП – на 18,6 % ($p < 0,05$). Через 7 діб від початку АПС, порівняно з контролем, тільки показники СОД зросли на 67,6 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами отриманими через 3 доби АПС, СОД була збільшена на 11,8 % ($p < 0,001$), а ЦП зменшений на 10,2 % ($p < 0,01$). Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем серії, тільки СОД була більшою на 66,5 % ($p < 0,001$). Тільки показники ЦП були менші, порівняно з результатами, отриманими через 7 діб після ін'єкції адреналіну на 10,2 % ($p < 0,001$). Через 28 діб АПС, порівняно з контролем серії, тільки СОД була підвищена на 60,6 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами отриманими через 14 діб АПС, активність СОД і Кат, вміст ЦП – не відрізнялися.

При порівнянні динаміки змін СОД у різних серіях видно, що найбільше активність СОД зростала у 2 серії щурів у всі досліджувані терміни. Через 1, 3 і 7 діб найвищі значення були у тварин серії 1, через 14 діб – у щурів серії 3, через 28 діб – у тварин 1 і 2 серій. Виходячи з контрольних цифр 2 і 4 серій щурів видно, що стрес спричинює зниження СОД, хоча й реакція активності ензиму на введення адреналіну адекватна.

При порівнянні динаміки змін Кат (рис. 3.10) у різних серіях видно, що найбільше вона зростає у 1 серії щурів у всі досліджувані терміни, а через 1 і 3 доби – у 3. Через 1 і 3 доби найвищі значення були у тварин серії 3, через 7, 14 і 28 діб – у щурів серії 1. Виходячи з цифр 2 серії щурів видно, що стрес у всі досліджувані терміни розвитку АПС спричинює зниження Кат.

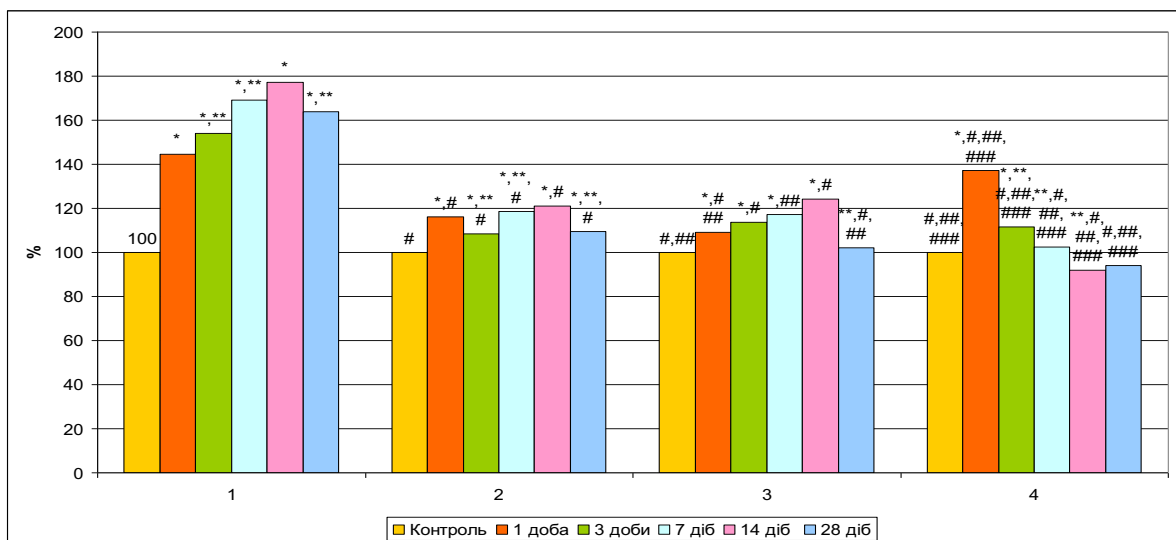
При порівнянні динаміки змін ЦП (рис. 3.11) у різних серіях видно, що найбільше вона зростає у 1 серії щурів у всі досліджувані терміни. Виходячи з контрольних цифр 2 і 3 серій щурів видно, що стрес і кастрація спричинюють зростання ЦП, а їх поєднання – його зниження, яке утримується протягом усього експерименту. Через 1, 7 і 28 діб найвищі показники були у 2 серії щурів, через 3 і 14 діб – у 2 і 3 серіях, через 28 діб – у щурів серії 1.



Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.10 – Динаміка змін каталазної активності у крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.



Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.11 – Динаміка змін вмісту церулоплазміну у крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

Зміни СОД і Кат активності у гомогенаті серця подано у таблиці 3.7. Серед контрольних груп тварин активність СОД була вищою у 1 і 3 серії щурів, а найменшою – у 2. У щурів, які зазнали кастрації та стресу СОД активність була меншою, порівняно з 1 серією, на 39,7 % ($p < 0,001$), із 3 серією – на 33,1 % ($p < 0,001$), але вищою, порівняно з 2 серією тварин, на 21,8 % ($p < 0,001$). Кат у 2 серії, порівняно з 1, була вищою у 2,4 раза ($p < 0,001$), у 3 серії – у 2,1 раза ($p < 0,001$). У 4 серії щурів Кат була найменшою: порівняно з 1 серією на 21,6 % ($p < 0,001$), з 2 серією – на 66,9 % ($p < 0,001$), із 3 серією – на 62,8 % ($p < 0,001$).

Таблиця 3.7 – Зміни активності антиоксидантів у серці щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії ($M \pm \sigma$, $n=10$)

Група	Показник	
	Супероксиддисмутазна активність, пит.од./г	Каталазна активність, мкат/кг
1	2	3
Серія 1 – Контроль		
Контроль 1 (Інтактні)	3,05 ± 0,29	1,48 ± 0,13
1 доба АПС	1,89 ± 0,12 [*]	1,01 ± 0,07 [*]
3 доби АПС	2,27 ± 0,17 ^{*,**}	1,07 ± 0,08 [*]
7 діб АПС	1,56 ± 0,12 ^{*,**}	1,06 ± 0,02 [*]
14 діб АПС	1,72 ± 0,13 [*]	1,06 ± 0,01 [*]
28 діб АПС	2,03 ± 0,10 ^{*,**}	1,02 ± 0,01 ^{*,**}
Серія 2 – Стрес		
Контроль 2 (Стрес)	1,51 ± 0,15 [#]	3,50 ± 0,14 [#]
1 доба АПС	2,13 ± 0,03 ^{*,#}	2,42 ± 0,07 ^{*,#}
3 доби АПС	3,55 ± 0,23 ^{*,**,#}	1,71 ± 0,07 ^{*,**,#}
7 діб АПС	3,38 ± 0,11 ^{*,#}	1,72 ± 0,11 ^{*,#}
14 діб АПС	3,44 ± 0,13 ^{*,#}	1,79 ± 0,06 ^{*,#}
28 діб АПС	4,18 ± 0,31 ^{*,**,#}	1,56 ± 0,04 ^{*,**,#}

Продовження таблиці 3.7

1	2	3
Серія 3 – Кастрація		
Контроль 3 (Кастрація)	2,75 ± 0,23 ^{##}	3,12 ± 0,10 ^{#,##}
1 доба АПС	2,25 ± 0,11 ^{*,###}	2,39 ± 0,14 ^{*,#}
3 доби АПС	3,56 ± 0,35 ^{*,**,#}	1,67 ± 0,10 ^{*,**,#}
7 діб АПС	4,79 ± 0,24 ^{*,**,###}	1,71 ± 0,07 ^{*,#}
14 діб АПС	5,37 ± 0,22 ^{*,**,###}	1,68 ± 0,02 ^{*,###}
28 діб АПС	4,58 ± 0,19 ^{*,**,#}	1,51 ± 0,02 ^{*,**,#}
Серія 4 – Кастрація+Стрес		
Контроль 4 (Кастрація+Стрес)	1,84 ± 0,01 ^{###,####}	1,16 ± 0,01 ^{#,###,####}
1 доба АПС	2,04 ± 0,02 ^{*,#,###,####}	1,32 ± 0,12 ^{*,**,#,###,####}
3 доби АПС	1,99 ± 0,10 ^{*,###}	1,27 ± 0,09 ^{*,#,###,####}
7 діб АПС	2,02 ± 0,09 ^{*,#,###,####}	1,29 ± 0,05 ^{*,#,###,####}
14 діб АПС	2,06 ± 0,05 ^{*,#,###,####}	1,32 ± 0,03 ^{*,#,###,####}
28 діб АПС	2,00 ± 0,04 ^{*,###,####}	1,31 ± 0,08 ^{*,#,###,####}

У 1 серії щурів через 1 добу після введення адреналіну, порівняно з контролем, активність СОД зменшилася на 38,0 % ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 31,8 % ($p < 0,001$). Через 3 доби після введення адреналіну показник СОД зменшився на 25,6 % ($p < 0,001$), Кат зменшився на 27,7 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, активність СОД зросла на 20,1 % ($p < 0,001$). Через 7 діб після введення адреналіну СОД зменшилася на 48,9 % ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 28,4 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, СОД активність зменшилася на 31,3 % ($p < 0,001$), а Кат не змінилася. Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем, показник СОД збільшився на 43,6 % ($p < 0,001$), Кат зменшився на 28,4 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін

дослідження, показники не змінилися. Через 28 діб після введення адреналіну активність СОД збільшилася на 33,4 % ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 31,1 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, показник СОД збільшився на 18,0 % ($p < 0,001$), Кат зменшився на 4,7 % ($p < 0,05$).

У 2 серії щурів через 1 добу після введення адреналіну, порівняно з контролем серії, активність СОД збільшилася на 41,1 % ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 30,9 % ($p < 0,001$). Через 3 доби після введення адреналіну показник СОД збільшився у 2,3 раза ($p < 0,001$), Кат зменшився на 51,1 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, активність СОД зросла на 66,7 % ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 29,3 % ($p < 0,001$). Через 7 діб після введення адреналіну показник СОД збільшився у 2,2 раза ($p < 0,001$), Кат зменшився на 50,9 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, показники не змінилися. Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем, активність СОД збільшилася у 2,3 раза ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 48,9 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, показники не змінилися. Через 28 діб після введення адреналіну показник СОД збільшився у 2,8 раза ($p < 0,001$), Кат зменшився на 55,4 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, активність СОД збільшилася на 21,5 % ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 12,8 % ($p < 0,001$).

У 3 серії щурів через 1 добу після введення адреналіну, порівняно з контролем серії, активність СОД зменшилася на 18,2 % ($p < 0,001$), Кат – на 23,4 % ($p < 0,001$). Через 3 доби після введення адреналіну показник СОД зріс на 29,5 % ($p < 0,001$), Кат зменшився на 46,5 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, активність СОД збільшилася на 58,2 % ($p < 0,001$), Кат знизилася на 30,1 % ($p < 0,001$). Через 7 діб після введення адреналіну показник СОД збільшився на 74,2 %

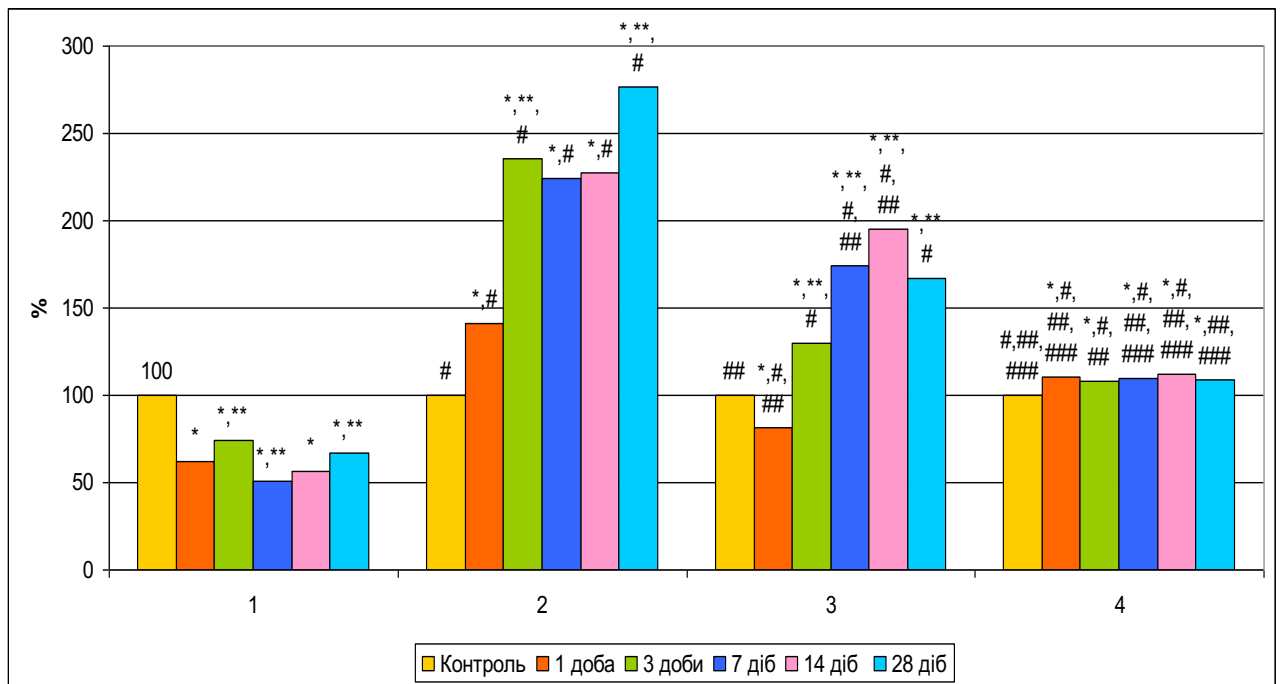
($p < 0,001$), Кат зменшився на 45,2 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, активність СОД збільшилася на 34,5 % ($p < 0,001$), Кат не змінилися. Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем, показник СОД збільшився на 95,3 % ($p < 0,001$), Кат зменшився на 46,2 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, активність СОД збільшилася на 12,1 % ($p < 0,002$), Кат не змінилися. Через 28 діб після введення адреналіну показник СОД збільшився на 66,5 % ($p < 0,001$), Кат зменшився на 51,6 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, активність СОД зменшилася на 14,7 % ($p < 0,001$), Кат – на 10,1 % ($p < 0,01$).

У 4 серії щурів через 1 добу після введення адреналіну, порівняно з контролем, показник СОД збільшився на 10,9 % ($p < 0,01$), Кат – на 13,8 % ($p < 0,001$). Через 3 доби після введення адреналіну активність СОД зросла на 8,1 % ($p < 0,05$), Кат – на 9,5 % ($p < 0,05$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, показники не змінилися. Через 7 діб після введення адреналіну СОД активність збільшилася на 9,8 % ($p < 0,05$), Кат – на 11,2 % ($p < 0,01$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, показники не змінилися. Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем, показник СОД збільшився на 12,0 % ($p < 0,002$), Кат – на 13,8 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, показники не змінилися. Через 28 діб після введення адреналіну активність СОД збільшилася на 8,7 % ($p < 0,05$), Кат – на 12,9 % ($p < 0,01$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, показники не змінилися.

При порівнянні значень СОД при розвитку АПС, можна прослідкувати таке. Через 1 добу після введення адреналіну найвищі показники були у тварин серії 3, далі – у серії 2, потім – у серії 4 і найменші значення виявилися в серії 1. Через 3 доби найвищі показники були у тварин серій 2 і 3, далі – у серії 1 і найменші значення виявилися в серії 4. Через 7 діб після

введення адреналіну найвищі показники СОД були у тварин серії 3, на 29,4 % ($p < 0,001$) менші у щурів серії 2, потім знизилися на 40,2 % ($p < 0,001$) у тварин серії 4, і ще зменшилися на 22,3 % ($p < 0,001$) у серії 1. Через 14 діб найвищі значення СОД були у тварин серії 3, на 35,9 % ($p < 0,001$) менші у щурів серії 2, знизилися на 40,1 % ($p < 0,001$) у тварин серії 4, і ще зменшилися на 16,5 % ($p < 0,001$) у серії 1. Через 28 діб після введення адреналіну найвищі показники СОД були у тварин серій 2 і 3, і достовірно меншими вони виявилися у щурів 1 і 4 серій.

Якщо розглядати динаміку змін СОД (рис. 3.12), то найбільше її зростання в усі досліджувані терміни було у щурів, які зазнали стресу; далі були тварини, яким провели кастрацію. У щурів з поєднанням цих двох патологій відмічено найменше підвищення СОД, а у тварин контрольної серії активність СОД зменшувалася.



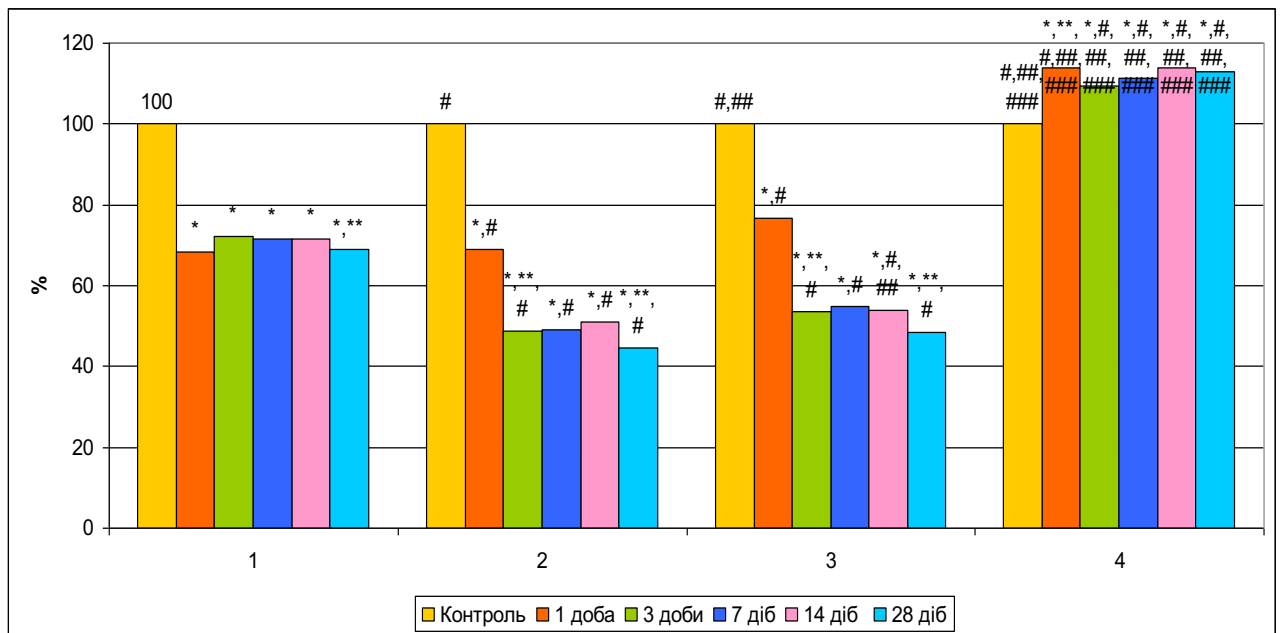
Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.12 – Динаміка змін супероксиддисмутазної активності у гомогенаті серця щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

При порівнянні значень Кат при розвитку АПС, бачимо наступне. Через 1, 3, 7, 14 і 28 діб після введення адреналіну найвищі показники були у тварин серії 2 і 3, далі – у серії 4, і найменші значення виявилися в серії 1.

Якщо розглядати динаміку змін Кат (рис. 3.13), то найбільше її зростання було у щурів, які зазнали кастрації та стресу. У щурів 1, 2 і 3 серій активність Кат зменшувалася.



Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.13 – Динаміка змін каталазної активності у гомогенаті серця щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

Отже, кастрація і/чи стрес спричинили зниження антиоксидантної каталазної активності при моделюванні адреналінового пошкодження серця. АПС у 2, 3 і 4 серіях щурів викликало активацію СОД, а у 1 – її зниження.

Активация ПОЛ і хвилеподібні його зміни при зменшенні антиоксидантної активності в організмі щурів у процесі розвитку АПС можуть бути пов'язані із запаленням. Тому наступним етапом було вивчити вміст про- і протизапальних інтерлейкінів і С-реактивного протеїну.

3.3 Розвиток запалення при метаболічній кардіоміопатії

При аналізі показників ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, ФНП- α (табл. 3.8) у контрольних групах усіх чотирьох серій відмічено наступне. ІЛ-1 β збільшилися у 2 і 3 серіях, порівняно з серією 1, у 2,5 раза ($p < 0,001$) і у 3,1 раза ($p < 0,001$). У 4 серії тварин показник достовірно не відрізнявся від такого у щурів 1 серії, але був у 2,5 раза ($p < 0,001$) і у 3,1 раза ($p < 0,001$) відповідно меншим, порівняно з 2 і 3 серіями. Щодо ІЛ-2 відмічено його зростання тільки у 3 серії щурів: порівняно з 1 серією на 83,8 % ($p < 0,001$), з 2 – на 56,2 % ($p < 0,001$), з 4 – на 86,6 % ($p < 0,001$). ФНП- α змінювався аналогічно вмісту ІЛ-1 β : збільшився у 2 і 3 серіях, порівняно з 1, на 33,2 % ($p < 0,001$) і 31,9 % ($p < 0,001$), а в 4 серії тварин показник достовірно не відрізнявся від такого щурів 1 серії, але був на 37,7 % ($p < 0,001$) і на 36,3 % ($p < 0,001$) меншим, відповідно серій 2 і 3.

Протизапальний цитокін ІЛ-4 мав таку ж закономірність змін як ІЛ-1 β і ФНП- α . Він збільшився у 2 і 3 серіях, порівняно з 1, відповідно, на 42,0 % ($p < 0,001$) і 46,1 % ($p < 0,001$), а в 4 серії тварин показник достовірно не відрізнявся від такого у щурів 1 серії, але був на 38,0 % ($p < 0,001$) і 42,0 % ($p < 0,001$) меншим, ніж у серіях 2 і 3 відповідно. Концентрація протизапального цитокіну ІЛ-10 зросла у 2 серії щурів, порівняно з серією 1, на 47,1 % ($p < 0,001$); у 3 серії вона не відрізнялася від значень серії 1, але була меншою на 20,7 % ($p < 0,001$) порівняно з показниками 2 серії; у 4 серії тварин значення були вищими порівняно з 1 серією щурів на 68,1 % ($p < 0,001$), а порівняно з 3 серією – на 37,9 % ($p < 0,001$). Отже, стрес спричинив зростання як про-, так і протизапальних цитокінів, тоді як кастрація спричинила переважне наростання прозапальних інтерлейкінів. Поєднання кастрації та стресу викликало збільшення тільки ІЛ-10, а прозапальні цитокіни достовірно не змінилися.

Таблиця 3.8 – Зміни вмісту інтерлейкінів у сироватці крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії, пг/мл (M ± σ, n=10)

Група	Показник				
	ІЛ-1В	ІЛ-2	ФНП-α	ІЛ-4	ІЛ-10
1	2	3	4	5	6
Серія 1 – Контроль					
Контроль (Інтакtnі)	1,80 ± 0,16	0,68 ± 0,06	3,10 ± 0,22	2,43 ± 0,27	1,19 ± 0,20
1 доба АПС	7,55 ± 0,52 *	1,15 ± 0,10 *	3,98 ± 0,18 *	3,75 ± 0,37 *	3,30 ± 0,29 *
3 доби АПС	4,20 ± 0,13 **	0,85 ± 0,07 **	4,11 ± 0,17 *	3,50 ± 0,16 *	1,83 ± 0,12 **
7 діб АПС	5,65 ± 0,37 **	1,25 ± 0,11 **	4,10 ± 0,17 *	3,65 ± 0,21 *	2,09 ± 0,17 *
14 діб АПС	3,00 ± 0,29 **	2,05 ± 0,18 **	4,14 ± 0,19 *	3,55 ± 0,25 *	2,01 ± 0,23 *
28 діб АПС	3,45 ± 0,17 *	0,95 ± 0,08 *	4,29 ± 0,17 *	3,10 ± 0,15 **	2,45 ± 0,13 **
Серія 2 – Стрес					
Контроль (Стрес)	4,45 ± 0,18 #	0,80 ± 0,08	4,13 ± 0,26 #	3,45 ± 0,16 #	1,75 ± 0,16 #
1 доба АПС	6,50 ± 0,17 *,#	1,35 ± 0,12 *	4,71 ± 0,21 *,#	3,55 ± 0,15	2,65 ± 0,16 *,#
3 доби АПС	5,80 ± 0,43 **,#	0,80 ± 0,07 **	5,16 ± 0,17 **,#	3,00 ± 0,15 **,#	2,20 ± 0,14 **,#
7 діб АПС	6,55 ± 0,36 **,#	0,90 ± 0,07#	3,43 ± 0,25 **,#	2,55 ± 0,23 **,#	3,00 ± 0,19 **,#
14 діб АПС	1,90 ± 0,16 **,#	0,89 ± 0,10	3,23 ± 0,15 *,#	2,00 ± 0,19 **,#	3,20 ± 0,16 *,#
28 діб АПС	1,50 ± 0,12 **	1,15 ± 0,14 **	2,94 ± 0,18 *,#	3,15 ± 0,17 **	1,89 ± 0,10 **,#

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5	6
Серія 3 – Кастрація					
Контроль (Кастрація)	5,50 ± 0,55 ^{#,##}	1,25 ± 0,12 ^{#,##}	4,09 ± 0,19 [#]	3,55 ± 0,14 [#]	1,45 ± 0,11 ^{##}
1 доба АПС	9,30 ± 0,88 ^{*,##}	1,58 ± 0,15 ^{*,#}	4,70 ± 0,16 ^{*,#}	3,40 ± 0,19	2,95 ± 0,11 ^{*,##}
3 доби АПС	6,70 ± 0,49 ^{*,**,#,##}	0,53 ± 0,07 ^{*,**,#,##}	4,30 ± 0,15 ^{**,##}	3,01 ± 0,19 ^{*,**,#}	3,20 ± 0,26 ^{*,#,##}
7 діб АПС	6,10 ± 0,33	0,77 ± 0,16 ^{*,**,#}	4,04 ± 0,24 ^{##}	2,85 ± 0,20 ^{*,#}	2,43 ± 0,24 ^{*,**,##}
14 діб АПС	3,25 ± 0,16 ^{*,**,##}	0,90 ± 0,08 ^{*,**,#}	2,82 ± 0,23 ^{*,**,#,##}	2,90 ± 0,19 ^{*,#,##}	1,60 ± 0,12 ^{**,#,##}
28 діб АПС	3,85 ± 0,18 ^{*,**,#,##}	0,90 ± 0,07 ^{*,##}	3,08 ± 0,15 ^{*,#}	3,54 ± 0,24 ^{**,#}	1,75 ± 0,13 ^{*,**,#}
Серія 4 – Кастрація + Стрес					
Контроль (Кастрація + Стрес)	1,77 ± 0,16 ^{##,###}	0,67 ± 0,07 ^{###}	3,00 ± 0,26 ^{##,###}	2,50 ± 0,23 ^{##,###}	2,00 ± 0,29 ^{#,###}
1 доба АПС	5,20 ± 0,14 ^{*,#,##,###}	0,68 ± 0,06 ^{#,##,###}	3,60 ± 0,18 ^{*,##,###}	3,35 ± 0,29 [*]	2,07 ± 0,13 ^{#,##,###}
3 доби АПС	5,05 ± 0,31 ^{*,#,##,###}	0,95 ± 0,07 ^{*,**,##,###}	3,71 ± 0,18 ^{*,#,##,###}	3,45 ± 0,18 ^{*,##,###}	2,15 ± 0,18 ^{#,###}
7 діб АПС	5,75 ± 0,23 ^{*,**,##}	1,40 ± 0,07 ^{*,**,##,###}	4,11 ± 0,18 ^{*,**,##}	4,25 ± 0,32 ^{*,**,#,##,###}	2,34 ± 0,22 ^{##}
14 діб АПС	4,95 ± 0,28 ^{*,**,#,##,###}	1,10 ± 0,09 ^{*,**,#,##,###}	3,50 ± 0,26 ^{*,#,###}	3,30 ± 0,20 ^{*,**,#,##,###}	1,90 ± 0,19 ^{*,##}
28 діб АПС	4,90 ± 0,24 ^{*,#,##,###}	1,20 ± 0,08 ^{*,#,###}	3,16 ± 0,15 [#]	3,15 ± 0,13 ^{*,###}	2,25 ± 0,20 ^{##,###}

Розвиток АПС спричинив наступні зміни. У 1 серії тварин після введення адреналіну відмічено достовірне зростання ІЛ-1 β у всі терміни розвитку метаболічної кардіоміопатії. Найбільші значення були через 1 добу після введення адреналіну коли вони зросли у 4,2 раза ($p < 0,001$). До кінця експерименту показник перевищував значення контролю на 98,7 % ($p < 0,001$). Також спостерігалось достовірне збільшення ІЛ-2 у всі терміни розвитку АПС. Найбільші значення були через 14 діб після введення адреналіну, коли його рівень підвищився у 3,0 раза ($p < 0,001$). До кінця експерименту показник перевищував значення контролю на 39,7 % ($p < 0,001$). Аналогічно, протягом усього періоду спостереження, були вищі від контрольних значення цитокіну ФНП- α , але вони практично не відрізнялися у різні терміни дослідження. Протягом усього періоду спостереження також були вищі від контрольних значення ІЛ-4, але вони практично не відрізнялися у різні терміни дослідження, крім останнього терміну, коли були меншими від попереднього часу дослідження на 14,5 % ($p < 0,001$). Значення ІЛ-10 також перевищували показники контролю в усі терміни дослідження, але змінювалися хвилеподібно і найвищими були через 1 добу після введення адреналіну: у 2,8 раза ($p < 0,001$) більші за контрольні показники. Такі результати вказували на розвиток імунної відповіді та запалення в організмі тварин протягом усього експерименту, яке мало хвилеподібний характер, а найвираженішим було через 1 добу.

У 2 серії тварин відмічено достовірне зростання концентрації ІЛ-1 β до 7 доби, а через 14 і 28 діб інтерлейкін був меншим від контрольних значень 2 серії відповідно у 2,3 раза ($p < 0,001$) і 3,0 раза ($p < 0,001$). ІЛ-2 зріс на 68,7 % ($p < 0,001$), порівняно з контролем даної серії, через 1 добу, далі він знизився до значень контролю і знов підвищився через 28 діб на 43,7 % ($p < 0,001$). ФНП- α зростав через 3 доби, порівняно з контролем даної серії, а далі знижувався і до кінця експерименту був меншим контрольних значень. Протизапальні інтерлейкіни змінювалися протилежно направлено.

Так, ІЛ-4 не відрізнявся від контрольних значень через 1 добу, зменшився через 3 доби порівняно з контролем на 15,0 % ($p < 0,05$), через 7 діб – на 35,3 % ($p < 0,05$), через 14 діб – на 72,5 % ($p < 0,001$), а через 28 діб зріс до рівня контрольних цифр серії 2. ІЛ-10 збільшилися в період від 1 до 14 доби, порівняно з контролем, а через 28 діб зменшився до значень контролю 2 серії. Такі результати вказували на розвиток імунної відповіді та запалення в організмі тварин від початку введення адреналіну до кінця 7 доби.

У 3 серії тварин відмічено достовірне збільшення ІЛ-1 β до 3 доби, через 7 діб показники не відрізнялися від контролю даної серії, а через 14 і 28 діб були меншими контрольних значень відповідно на 69,2 % ($p < 0,001$) і на 42,9 % ($p < 0,001$). Вміст ІЛ-2 змінювався хвилеподібно: зріс на 26,4 % ($p < 0,001$) через 1 добу, а потім зменшився через 3 доби у 3 рази ($p < 0,001$), збільшився через 7 діб на 45,3 % ($p < 0,001$), а через 14 діб на 16,9 % ($p < 0,001$) і залишався на такому рівні через 28 діб. ФНП-а був вищим від контрольних значень даної серії через 1 добу на 14,9 % ($p < 0,001$), через 3 і 7 діб не відрізнявся від контролю, а далі був меншим контролю: через 14 діб на 45,0 % ($p < 0,001$), а через 28 діб на 32,8 % ($p < 0,001$). ІЛ-4 зменшився порівняно з контролем через 3, 7 і 14 діб, відповідно на 17,9 % ($p < 0,001$), на 24,6 % ($p < 0,001$) і 22,4 % ($p < 0,001$). ІЛ-10 перевищували контрольні показники в усі терміни, крім терміну дослідження через 14 діб і були найвищими через 1 і 3 доби. Такі результати вказували на розвиток імунної відповіді і запалення в організмі тварин від початку введення адреналіну до терміну дослідження через 7 діб.

У 4 серії тварин відмічено достовірне збільшення ІЛ-1 β у всі терміни спостереження з максимумом показника через 7 діб: він був вищим у 3,2 раза ($p < 0,001$) порівняно з контролем 4 серії. Вміст ІЛ-2 збільшився через 3 доби і залишався високим протягом усього подальшого дослідження, досягаючи максимуму через 7 діб: у 2,1 раза ($p < 0,001$) порівняно з контролем. ФНП-а

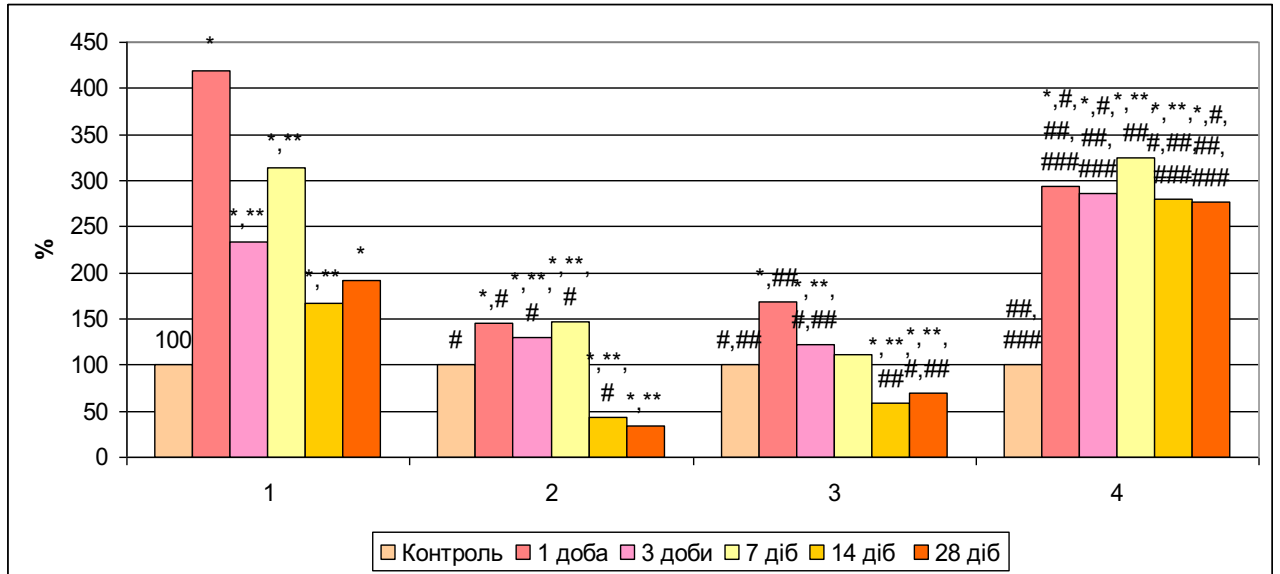
був вищим від контрольних цифр до терміну дослідження через 7 діб з максимумом через 7 діб (на 37,0 % ($p < 0,001$) порівняно з контролем), а далі зменшився і достовірно не відрізнявся від контролю. ІЛ-4 був вищим за контрольні значення в усі терміни спостереження з максимумом через 7 діб: на 70,0 % ($p < 0,001$) порівняно з контролем. Вміст ІЛ-10 достовірно не відрізнявся від контролю серії 4 в усі терміни АПС. Такі результати вказували на розвиток імунної відповіді і запалення в організмі тварин від початку введення адреналіну до терміну дослідження через 7 діб.

Вміст ІЛ-1 β був максимальним через 1 добу у 3 серії щурів, вміст ІЛ-2 був максимальним через 14 діб у 1 серії тварин, вміст ФНП-а був максимальним через 3 доби у 2 серії щурів, вміст ІЛ-4 був максимальним через 7 діб у 4 серії тварин, вміст ІЛ-10 був максимальним через 1 добу у 1 серії щурів. З отриманих даних також випливає, що найбільший розвиток імунної запальної відповіді при АПС виникає в усіх групах тварин до 7 доби експерименту.

При аналізі динаміки змін вмісту ІЛ-1 β (рис. 3.15) видно, що найбільше зростання його концентрації було через 1 і 7 діб у 1 серії щурів, через 3, 7, 14 і 28 діб – у 4 серії. Причому у 1 і 4 серіях показник до кінця експерименту не нормалізувався.

Щодо динаміки змін вмісту ІЛ-2 (рис. 3.16), то найбільше зростання його концентрації було через 1 добу у 1, 2 і 4 серіях щурів, через 3 доби – у 4 серії, через 7 діб – у 1 і 4 серіях, через 14 діб – у 1 серії, через 28 діб – у 4 серії. Причому у 1, 2 і 4 серіях показник до кінця експерименту не нормалізувався.

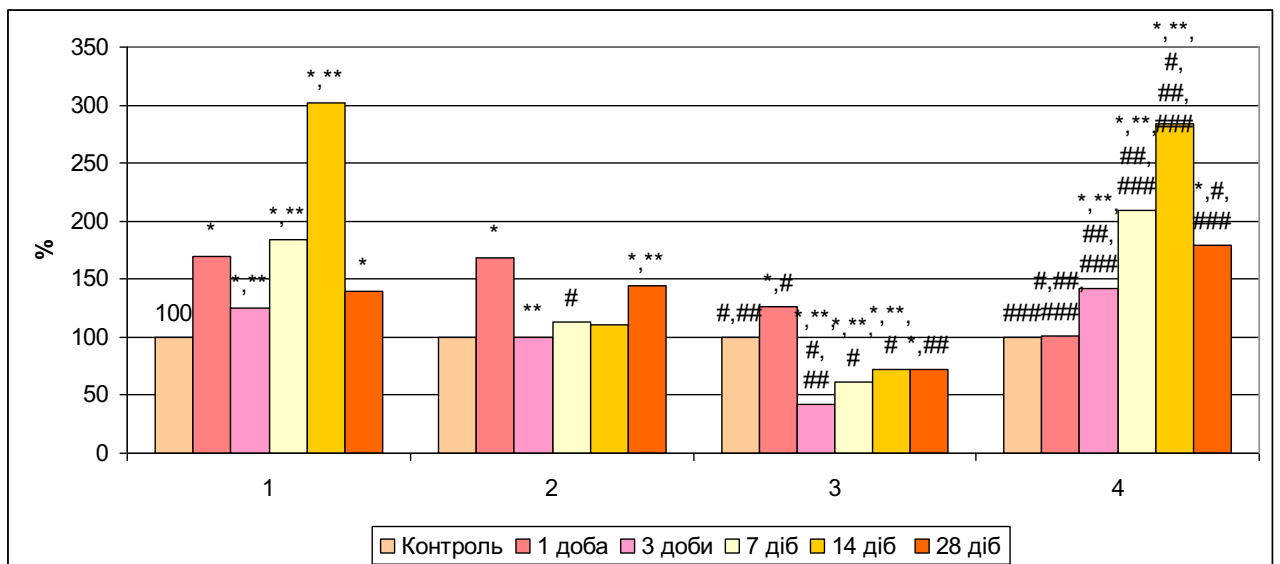
При аналізі динаміки змін вмісту ІЛ-4 (рис. 3.17) видно, що найбільше зростання його концентрації було через 1, 3, 14 і 28 діб у 1 серії щурів, через 1, 3, 7, 14 і 28 діб – у 4 серії. Причому у 1 і 4 серіях показник до кінця експерименту не нормалізувався.



Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.15 – Динаміка змін вмісту інтерлейкіну 1β у сироватці крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

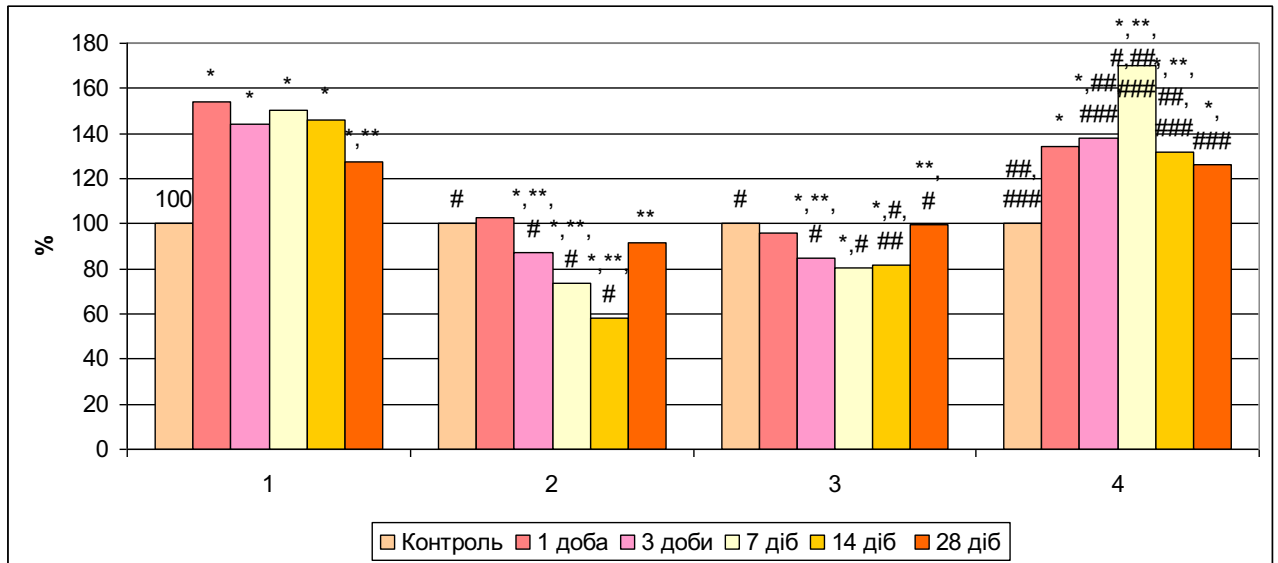
Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.



Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.16 – Динаміка змін вмісту інтерлейкіну 2 у сироватці крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.



Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.17 – Динаміка змін вмісту інтерлейкіну 4 у сироватці крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

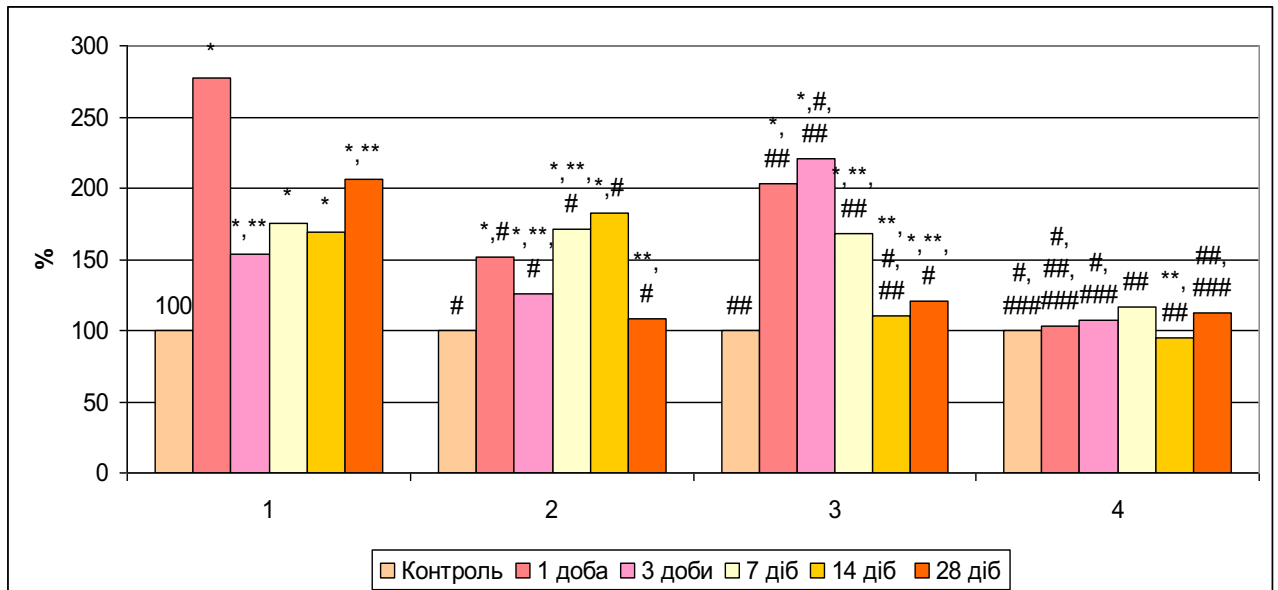
Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

Щодо динаміки змін вмісту ІЛ-10 (рис. 3.18), то найбільше зростання його було через 1, 7 і 28 діб у 1 серії щурів, через 3 доби – у 3 серії, через 7 і 14 діб – у 2 серії.

При аналізі гострофазового маркера запалення – С-реактивного протеїну виявлено наступне (табл. 3.9). Відмічено зростання вмісту С-реактивного протеїну у контрольних групах 2, 3 і 4 серій порівняно з 1, відповідно на 93,6 % ($p < 0,001$), на 36,2 % ($p < 0,001$) і на 78,7 % ($p < 0,001$).

У 1 серії щурів протягом АПС відмічено вищі показники С-реактивного протеїну порівняно з контролем, з максимумом їх через 14 діб. Через 1 добу він був вищий контролю на 63,8 % ($p < 0,001$), через 3 доби – на 80,8 % ($p < 0,001$), і перевищував дані попереднього терміну дослідження на 10,4 % ($p < 0,002$), через 7 діб – на 97,9 % ($p < 0,001$) і перевищував дані попереднього терміну дослідження на 9,4 % ($p < 0,05$), через 14 діб – у 2,1 раза ($p < 0,001$) і перевищував дані попереднього терміну дослідження на 5,4 %

($p < 0,05$), через 28 діб він зменшився порівняно з попереднім терміном на 11,2 % ($p < 0,001$), але був вищим від контролю на 85,1 % ($p < 0,001$). У 2 серії щурів цифри перевищували контрольні тільки через 7 діб на 16,5 % ($p < 0,001$), хоча від початку введення адреналіну до 7 доби були вищими за показники 1 серії.



Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.18 – Динаміка змін вмісту інтерлейкіну 10 у сироватці крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

У 3 серії щурів, так як і у 1 серії, спостерігалися вищі показники С-реактивного протеїну порівняно з контролем даної серії. Через 1 добу він був більшим контролю на 21,9 % ($p < 0,001$), через 3 доби – на 37,5 % ($p < 0,001$), і перевищував дані попереднього терміну дослідження на 12,8 % ($p < 0,001$), через 7 діб – на 35,9 % ($p < 0,001$), через 14 діб – на 45,3 % ($p < 0,001$), через 28 діб він зменшився порівняно з попереднім терміном на 8,6 % ($p < 0,05$), але був вищим від контролю на 32,8 % ($p < 0,001$).

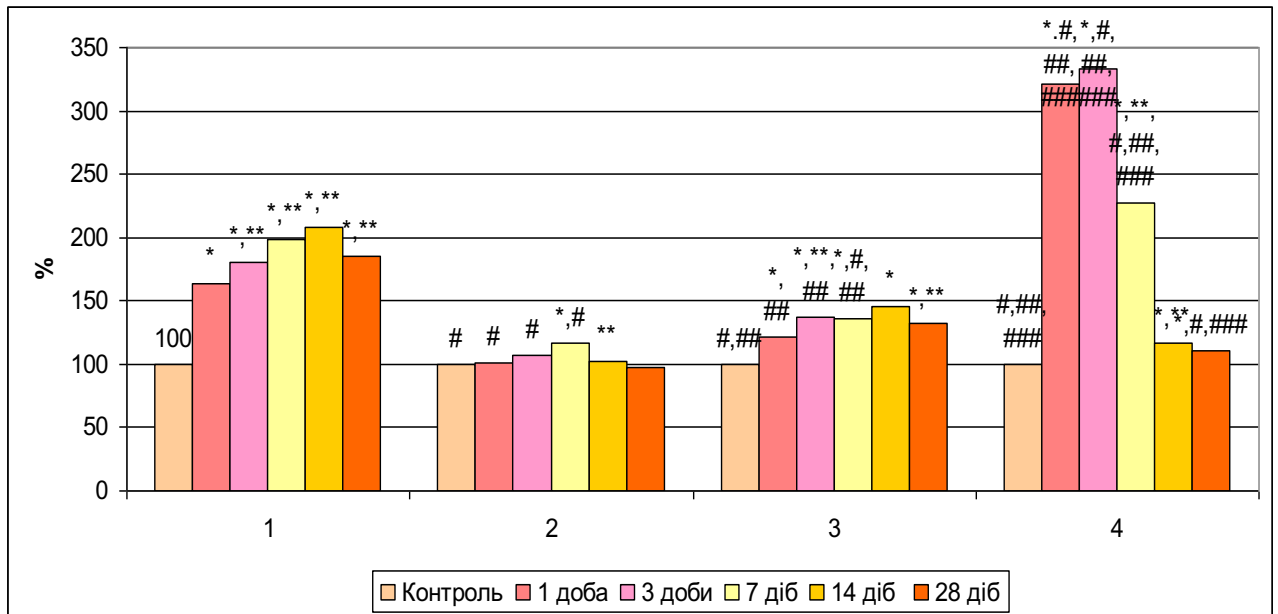
Таблиця 3.9 – Зміни вмісту С-реактивного протеїну у сироватці крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії, мг/л, (M ± σ, n=10)

Термін дослідження	Серія			
	1	2	3	4
Контроль	0,47 ± 0,03	0,91 ± 0,05 #	0,64 ± 0,03 #,###	0,84 ± 0,03 #,###
1 доба АПС	0,77 ± 0,05 *	0,92 ± 0,05 #	0,78 ± 0,02 *,###	2,70 ± 0,24 *,#,###,###
3 доби АПС	0,85 ± 0,02 *,**	0,97 ± 0,06 #	0,88 ± 0,03 *,**,##	2,80 ± 0,09 *,#,###,###
7 діб АПС	0,93 ± 0,02 *,**	1,06 ± 0,04 *,#	0,87 ± 0,03 *,#,##	1,91 ± 0,05 *,**,#,###,###
14 діб АПС	0,98 ± 0,02 *,**	0,93 ± 0,05 **	0,93 ± 0,04 *	0,98 ± 0,05 *,**
28 діб АПС	0,87 ± 0,03 *,**	0,89 ± 0,05	0,85 ± 0,03 *,**	0,93 ± 0,03 *,#,###

У 4 серії щурів, так як і у 1 і 3 серіях, спостерігалось зростання показників СРП порівняно з контролем даної серії. Через 1 добу він був вищий контролю у 3,2 раза ($p < 0,001$), через 3 доби – у 3,3 раза ($p < 0,001$), через 7 діб – у 2,3 раза ($p < 0,001$) і був меншим за попередній термін дослідження на 31,8 % ($p < 0,001$), через 14 діб – на 16,7 % ($p < 0,001$) і був меншим за попередній термін дослідження на 48,7 % ($p < 0,001$), через 28 діб він був вищим від контролю на 10,7 % ($p < 0,002$). У 4 серії тварин через 1, 3 і 7 діб значення С-реактивного протеїну були найвищими серед показників тварин усіх серій.

При аналізі динаміки змін вмісту С-реактивного протеїну (рис. 3.19) видно, що найбільше зростання його через 1, 3 і 7 діб було у 4 серії щурів, через 14 і 28 діб – у 1 серії. Найменші зміни відмічено у 2 серії щурів.

Отже, при моделюванні метаболічної кардіоміопатії в організмі щурів відмічено розвиток запалення, що найбільше виражено серед щурів 1 і 4 серій.



Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.19 – Динаміка змін вмісту С-реактивного протеїну у сироватці крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; #### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

Гіподинамічний стрес спричинив зростання як про-, так і протизапальних цитокінів, тоді як гіпогонадізм – переважне наростання прозапальних інтерлейкінів. Поєднання кастрації та стресу викликало збільшення тільки ІЛ-10, а прозапальні цитокіни достовірно не змінилися. Розвиток метаболічної кардіоміопатії спричинив наростання інтерлейкінів: у 1 серії тварин протягом усього експерименту, яке змінювалося хвилеподібно, і найвираженішим було через 1 добу. У тварин, які зазнали стресу, гонадектомії і поєднаної їх дії достовірно зріс вміст інтерлейкінів до 7 доби. Тривала гіподинамія, гонадектомія і їх поєднання призвели до збільшення вмісту СРП. У 1, 3 і 4 серіях щурів протягом розвитку метаболічної кардіоміопатії зріс вміст С-реактивного протеїну порівняно з контролем. При стресі у щурів значення вищі контрольних були тільки через 7 днів. У 4 серії через 1, 3 і 7 днів значення С-реактивного протеїну виявилися найвищими.

3.4 Розвиток ендогенної інтоксикації в організмі щурів при метаболічній кардіоміопатії

У результаті виявленого розвитку оксидативного стресу і запалення в організмі повинна наростати ендогенна інтоксикація. Тому наступним етапом було визначити вміст ЦІК (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Зміни вмісту циркулюючих імунних комплексів у крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії, ммоль/л ($M \pm \sigma$, n=10)

Термін дослідження	Серія			
	1	2	3	4
Контроль	60,30 ± 3,13	102,10 ± 10,61 [#]	98,40 ± 8,42 [#]	105,70 ± 7,50 [#]
1 доба АПС	98,10 ± 4,63 [*]	131,10 ± 10,71 ^{*,#}	130,70 ± 4,83 ^{*,#}	135,80 ± 4,96 ^{*,#}
3 доби АПС	140,80 ± 12,60 ^{*,**}	136,50 ± 11,64 [*]	156,00 ± 6,43 ^{*,**,##}	148,80 ± 3,15 ^{*,**}
7 діб АПС	150,10 ± 9,51 [*]	136,00 ± 9,08 [*]	166,30 ± 3,59 ^{*,**,##}	140,20 ± 4,66 ^{*,###}
14 діб АПС	134,70 ± 6,91 [*]	131,90 ± 10,71 [*]	161,00 ± 3,40 ^{*,###}	129,00 ± 2,71 ^{*,**,###}
28 діб АПС	107,90 ± 5,42 ^{*,**}	129,80 ± 10,46 ^{*,#}	159,10 ± 13,70 ^{*,#}	113,30 ± 11,28 ^{###}

Виявлено, порівняно з інтактним контролем збільшення ЦІК у тварин, які зазнали стрес, на 69,3 % ($p < 0,001$), у кастрованих щурів – на 63,2 % ($p < 0,001$), у кастрованих і стресованих щурів – на 75,3 % ($p < 0,001$).

При розвитку АПС спостерігалось їх наростання в усіх серіях дослідження. У серії 1 через 1 добу після введення адреналіну, порівняно з контролем, ЦІК зросли на 62,7 % ($p < 0,001$), через 3 доби – у 2,3 раза ($p < 0,001$), причому порівняно з попереднім терміном дослідження вони були вищими на 43,5 % ($p < 0,001$). Через 7 діб, порівняно з контролем, ЦІК

збільшилися у 2,5 раза ($p < 0,001$), через 14 діб вони були вищими контрольних показників у 2,2 раза ($p < 0,001$), через 28 діб – на 78,9 % ($p < 0,001$), але меншими, порівняно з попереднім терміном дослідження, на 19,9 % ($p < 0,001$).

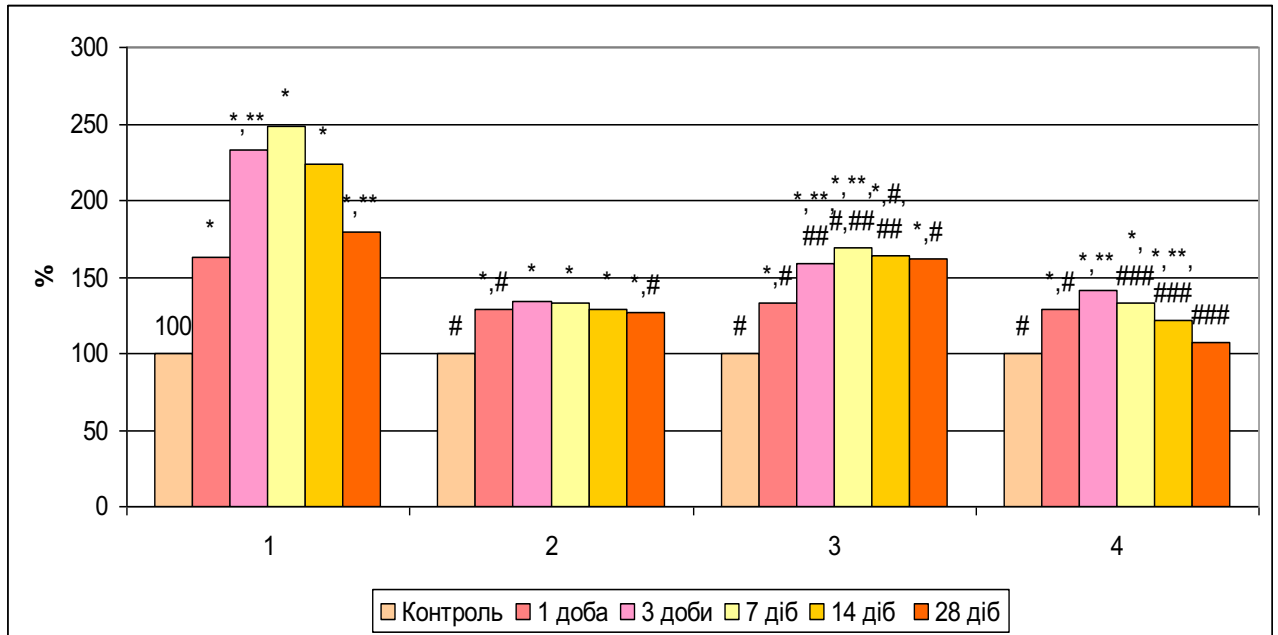
У серії 2 через 1 добу після введення адреналіну, порівняно з контролем 2 серії, ЦК зросли на 28,4 % ($p < 0,001$), через 3 доби – на 33,4 % ($p < 0,001$), через 7 діб – на 33,2 % ($p < 0,001$), через 14 діб – на 29,2 % ($p < 0,001$), через 28 діб – на 27,1 % ($p < 0,001$).

У 3 серії через 1 добу після введення адреналіну, порівняно з контролем 3 серії, вміст ЦК збільшився на 32,8 % ($p < 0,001$), через 3 доби – на 58,5 % ($p < 0,001$), причому порівняно з попереднім терміном дослідження був вищим на 19,3 % ($p < 0,001$). Через 7 діб, порівняно з контролем, вміст ЦК збільшився на 69,0 % ($p < 0,001$), причому порівняно з попереднім терміном дослідження був вищим на 6,6 % ($p < 0,05$), через 14 діб – вищим від контрольних показників на 63,6 % ($p < 0,001$), через 28 діб – на 61,7 % ($p < 0,001$).

У 4 серії щурів через 1 добу після введення адреналіну, порівняно з контролем 4 серії, вміст ЦК зріс на 28,5 % ($p < 0,001$), через 3 доби – на 40,8 % ($p < 0,001$), причому порівняно з попереднім терміном дослідження він був вищим на 9,6 % ($p < 0,05$). Порівняно з контролем через 7 діб вміст ЦК був більший на 32,6 % ($p < 0,001$), через 14 діб – на 22,0 % ($p < 0,001$), але менший від попереднього терміну дослідження на 8,0 % ($p < 0,05$), через 28 діб ЦК не відрізнялися від контролю серії.

При аналізі динаміки змін вмісту ЦК (рис. 3.20) видно, що найбільше зростання їх в усі терміни дослідження було серед тварин 1 серії. Правда, через 1 добу абсолютні значення показників були найменші у тварин 1 серії.

Ступінь ендогенної інтоксикації також оцінювали за змінами МСМ (табл. 3.11).



Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4,
 Рисунок 3.20 – Динаміка змін циркулюючих імунних комплексів у крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

При аналізі показників МСМ у контрольних групах усіх чотирьох серій відмічено наступне. МСМ₂₃₈ були найвищими у щурів у яких кастрація поєднувалася зі стресом. При стресі значення МСМ₂₃₈ вірогідно не відрізнялися від контрольних показників. МСМ₂₅₄ значно зростали після стресу і при поєднанні кастрації і стресу (у 2 і 4 серіях показники були еквівалентними), але збільшилися при кастрації у 3 серії, відносно контролю у 2,6 раза ($p < 0,001$). МСМ₂₆₀ зменшувалися при стресі на 25,0 % ($p < 0,001$), зросли після кастрації у 2,3 раза ($p < 0,001$), але не змінилися відносно контролю при поєднанні кастрації і стресу. МСМ₂₈₀ були найменшими у контрольній серії щурів, після кастрації вони зросли у 2,1 раза ($p < 0,001$), після стресу – у 2,5 раза ($p < 0,001$), при поєднанні кастрації і стресу – у 7,9 раза ($p < 0,001$).

Таблиця 3.11 – Зміни вмісту молекул середньої маси у сироватці крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії, од./л, (M ± σ, n=10)

Група	Показник			
	MCM ₂₃₈	MCM ₂₅₄	MCM ₂₆₀	MCM ₂₈₀
1	2	3	4	5
Серія 1 – Контроль				
Контроль 1 (Інтакtnі)	0,005 ± 0,002	0,010 ± 0,001	0,016 ± 0,002	0,069 ± 0,004
1 доба АПС	0,015 ± 0,001 *	0,022 ± 0,002 *	0,036 ± 0,002 *	0,163 ± 0,004 *
3 доби АПС	0,009 ± 0,004 **	0,103 ± 0,002 **	0,078 ± 0,006 **	0,559 ± 0,032 **
7 діб АПС	0,010 ± 0,001 *	0,028 ± 0,003 **	0,129 ± 0,002 **	0,356 ± 0,028 **
14 діб АПС	0,046 ± 0,002 **	0,019 ± 0,002 **	0,014 ± 0,002 **	0,096 ± 0,005 **
28 діб АПС	0,013 ± 0,002 **	0,038 ± 0,004 **	0,004 ± 0,002 **	0,049 ± 0,005 **
Серія 2 – Стрес				
Контроль 2 (Стрес)	0,006 ± 0,001	0,017 ± 0,002 #	0,012 ± 0,001 #	0,176 ± 0,010 #
1 доба АПС	0,027 ± 0,003 *,#	0,037 ± 0,003 *,#	0,054 ± 0,005 *,#	0,272 ± 0,010 *,#
3 доби АПС	0,012 ± 0,001 **,#	0,015 ± 0,001 **,#	0,046 ± 0,004 *,#	0,240 ± 0,022 *,**,#
7 діб АПС	0,037 ± 0,003 **,#,	0,022 ± 0,003 **,	0,034 ± 0,003 **,#,	0,214 ± 0,002 **,#,
14 діб АПС	0,047 ± 0,004 **,	0,075 ± 0,003 **,#,	0,112 ± 0,006 **,#,	0,209 ± 0,003 **,#,
28 діб АПС	0,044 ± 0,003 *,#	0,066 ± 0,004 **,#,	0,094 ± 0,005 **,#,	0,120 ± 0,007 **,#,

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4	5
Серія 3 – Кастрація				
Контроль 3 (Кастрація)	0,022 ± 0,002 ^{#,##}	0,026 ± 0,003 ^{#,##}	0,037 ± 0,004 ^{#,##}	0,144 ± 0,013 ^{#,##}
1 доба АПС	0,033 ± 0,004 ^{*,#}	0,044 ± 0,004 ^{*,#,##}	0,058 ± 0,005 ^{*,#}	0,245 ± 0,017 ^{*,#,##}
3 доби АПС	0,074 ± 0,007 ^{**,#,}	0,089 ± 0,006 ^{**,#,}	0,046 ± 0,004 ^{**,#,}	0,442 ± 0,004 ^{**,#,}
7 діб АПС	0,041 ± 0,004 ^{***}	0,049 ± 0,004 ^{***,##}	0,061 ± 0,005 ^{***,#,##}	0,368 ± 0,023 ^{***,##}
14 діб АПС	0,056 ± 0,005 ^{***,##}	0,085 ± 0,005 ^{***,##}	0,100 ± 0,006 ^{***,##}	0,131 ± 0,008 ^{***,##}
28 діб АПС	0,046 ± 0,004 ^{***,#}	0,065 ± 0,009 ^{***,#}	0,074 ± 0,005 ^{***,#,##}	0,157 ± 0,038 [#]
Серія 4 – Кастрація + Стрес				
Контроль 4 (Кастрація + Стрес)	0,026 ± 0,002 ^{###,###}	0,017 ± 0,001 ^{###}	0,016 ± 0,002 ^{###,###}	0,547 ± 0,032 ^{###,###}
1 доба АПС	0,026 ± 0,002 ^{###}	0,018 ± 0,002 ^{###,###}	0,019 ± 0,002 ^{###,###}	0,139 ± 0,010 ^{*,#,###,###}
3 доби АПС	0,025 ± 0,002 ^{###,###}	0,014 ± 0,001 ^{***,###,###}	0,009 ± 0,001 ^{***,###,###}	0,242 ± 0,023 ^{***,###,###}
7 діб АПС	0,012 ± 0,001 ^{***,###,###}	0,008 ± 0,001 ^{***,###,###}	0,008 ± 0,001 ^{***,###,###}	0,430 ± 0,021 ^{***,###,###}
14 діб АПС	0,008 ± 0,001 ^{***,###,###}	0,019 ± 0,001 ^{***,###,###}	0,019 ± 0,001 ^{***,###,###}	0,096 ± 0,004 ^{***,###,###}
28 діб АПС	0,016 ± 0,001 ^{***,###,###}	0,005 ± 0,001 ^{***,###,###}	0,033 ± 0,002 ^{***,###,###}	0,083 ± 0,004 ^{***,###,###}

У 1 серії тварин відмічено достовірно більші показники M_{238} у всі терміни розвитку АПС. Найбільші значення були через 14 діб після введення адреналіну (у 9,2 раза; $p < 0,001$). До кінця експерименту показник перевищував значення контролю у 2,6 раза ($p < 0,001$), хоча і зменшився, порівняно з попереднім терміном дослідження у 3,5 раза ($p < 0,001$). Показники M_{254} в усі терміни розвитку АПС також були значно вищими контрольних значень. Найвищі значення, порівняно з контролем, відмічено через 3 доби після введення адреналіну (у 10,3 раза; $p < 0,001$). У кінці експерименту вони перевищували контрольні показники у 3,8 раза ($p < 0,001$). Значення M_{260} були значно вищими контрольних показників тільки до терміну дослідження через 7 діб. У цей термін вони виявилися максимальними і були у 8,1 раза ($p < 0,001$) вищими контролю. Через 14 діб значення вірогідно не відрізнялися від вихідних даних, а через 28 діб були у 4,0 рази ($p < 0,001$) меншими від контрольних показників. Значення M_{280} були значно вищими контрольних показників тільки до терміну дослідження через 14 діб. Максимальних цифр вони досягали через 3 доби, коли були у 8,1 раза ($p < 0,001$) вищими контролю. Через 28 діб значення були статистично вірогідно меншими від контрольних показників на 40,8 % ($p < 0,001$).

У 2 серії тварин відмічено достовірно більші показники M_{238} у всі терміни розвитку АПС. Найбільші значення спостерігалися через 14 діб після введення адреналіну (у 7,8 раза вищі контролю; $p < 0,001$). До кінця експерименту показник достовірно не відрізнявся від значень попереднього терміну дослідження. Показники M_{254} майже в усі терміни розвитку АПС (крім даних, отриманих через 3 доби) також були значно вищими контрольних значень і максимальними через 14 діб після введення адреналіну (у 4,4 раза; $p < 0,001$). У кінці експерименту вони перевищували контрольні показники у 3,9 раза ($p < 0,001$). Значення M_{260} були максимально вищими контрольних показників теж через 14 діб у 9,3 раза ($p < 0,001$) і були вищими контролю в усі інші терміни дослідження. Значення

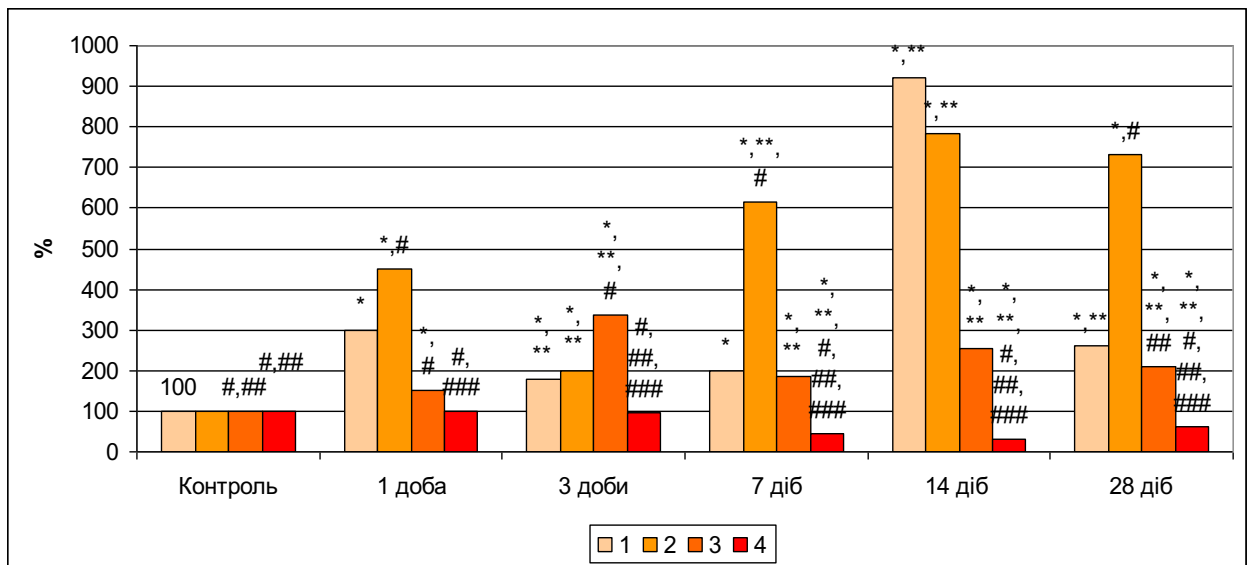
МСМ₂₈₀ були значно вищими контрольних показників тільки до 14 доби. Максимальних цифр вони досягали через 1 добу, коли були на 54,5 % ($p < 0,001$) вищими контролю. Через 28 діб значення були статистично вірогідно меншими від контрольних показників на 46,7 % ($p < 0,001$).

У 3 серії тварин відмічено достовірно більші показники МСМ₂₃₈ у всі терміни розвитку АПС. Через 1 добу на 50,0 % ($p < 0,001$), через 3 доби – у 3,4 раза ($p < 0,001$), через 7 діб – на 86,4 % ($p < 0,001$), через 14 діб – у 2,5 раза ($p < 0,001$), через 28 діб – у 2,1 раза ($p < 0,001$). Найбільші значення були через 3 доби після введення адреналіну. Показники МСМ₂₅₄ в усі терміни розвитку АПС також були значно вищими контрольних значень і максимальними через 3 і 14 діб після введення адреналіну (відповідно у 3,4 і 3,3 раза; $p < 0,001$). У кінці експерименту вони перевищували контрольні показники у 2,5 раза ($p < 0,001$). Значення МСМ₂₆₀ були максимально вищими контрольних показників теж через 14 діб у 2,7 раза ($p < 0,001$) і були вищими контролю в усі інші терміни дослідження. Значення МСМ₂₈₀ майже в усі терміни дослідження, крім 14 і 28 діб, були значно вищими контрольних показників. Максимальних цифр вони досягали через 3 доби, коли були у 3,1 раза ($p < 0,001$) вищими контролю.

У 4 серії тварин до 3 доби показники МСМ₂₃₈ не відрізнялися від контрольних, а з 7 відмічено достовірні менші цифри до кінця експерименту. Найменші значення були через 14 діб після введення адреналіну (у 3,2 раза вищі контролю; $p < 0,001$). Показники МСМ₂₅₄ майже в усі терміни розвитку АПС, крім через 1 добу і через 14 діб, були значно меншими контрольних значень і мінімальними через 28 діб після введення адреналіну (у 3,4 раза менші контролю; $p < 0,001$). Значення МСМ₂₆₀ були максимально вищими контрольних показників через 28 діб у 2,1 раза ($p < 0,001$) і були меншими контролю через 3 доби і через 7 діб. Значення МСМ₂₈₀ були найвищими у контролі, а найменшими через 28 діб (у 6,6 раза, $p < 0,001$).

Вміст MCM_{238} через 1 добу АПС був максимальним у 3 серії щурів, через 3 доби – у 3 серії, 7 діб – у 2 і 3, через 14 – у 3, через 28 – у 2 і 3. Вміст MCM_{254} через 1 добу АПС був максимальним у 3 серії щурів, через 3 доби – у 1 серії, 7 діб – у 3, через 14 – у 3, через 28 – у 2 і 3. Вміст MCM_{260} через 1 добу АПС був максимальним у 2 і 3 серіях щурів, через 3 доби – у 1 серії, 7 діб – у 1, через 14 – у 2, через 28 – у 2. Вміст MCM_{280} через 1 добу АПС був максимальним у 2 серії щурів, через 3 доби – у 1 серії, 7 діб – у 4, через 14 – у 2, через 28 – у 3. З отриманих даних випливає, що найбільший розвиток ендогенної інтоксикації при АПС виникає у тварин, які зазнали кастрації.

При аналізі динаміки змін вмісту MCM_{238} (рис. 3.21) видно, що найбільше зростання їх було через 1, 7 і 28 діб у 2 серії щурів, через 3 доби – у 3 серії, через 14 діб – серед тварин 1 серії.

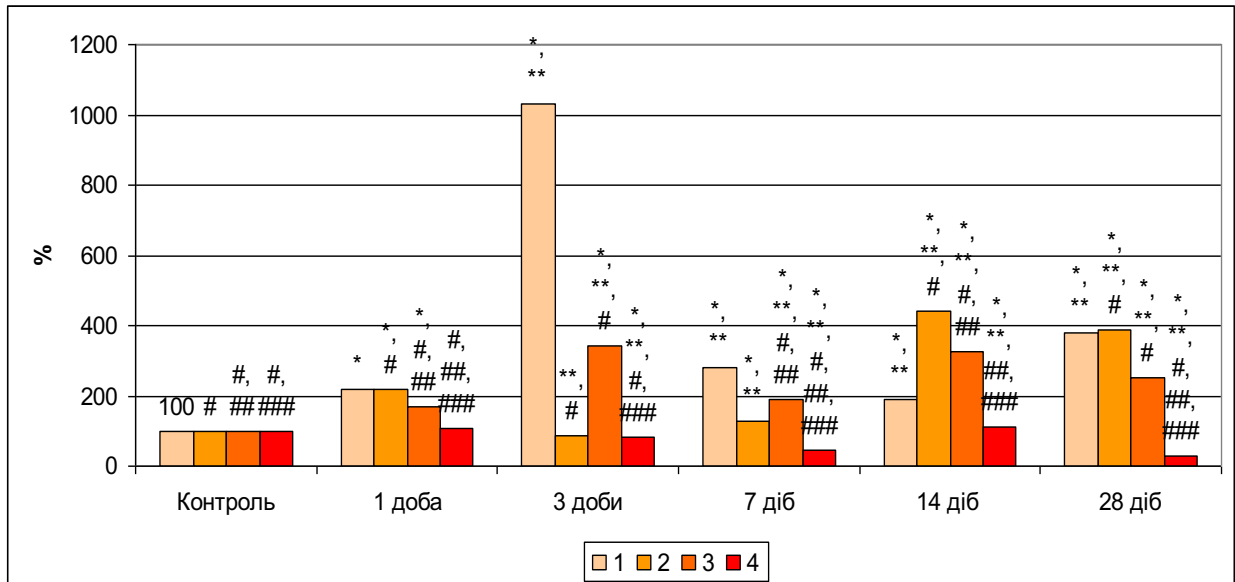


Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.21 – Динаміка змін вмісту MCM_{238} у крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

При аналізі динаміки змін показників MCM_{254} (рис. 3.22) видно, що найбільше зростання їх через 1, 3 і 7 діб було у 1 серії щурів, через 14 і 28 діби – у 2 серії. До кінця експерименту показники були меншими контролю тільки у 4 серії.



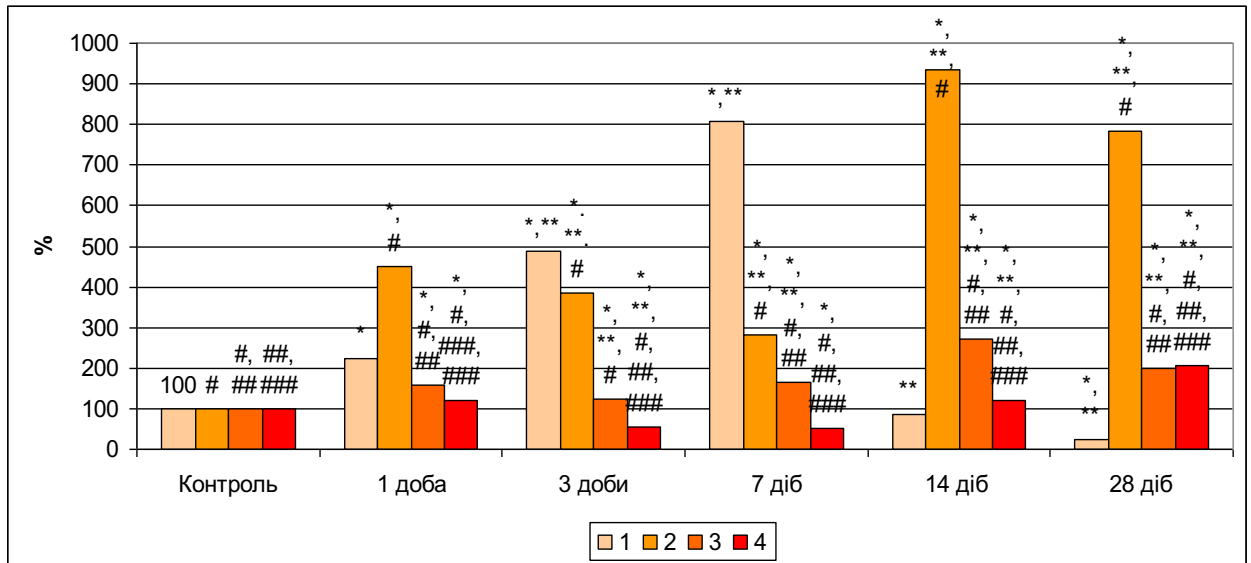
Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.22 – Динаміка змін вмісту MCM_{254} у крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

При аналізі динаміки змін вмісту MCM_{260} (рис. 3.23) видно, що найбільше зростання їх через 1, 14 і 28 діб було у 2 серії щурів, через 3 і 7 діб – у 1 серії. До кінця експерименту показники були меншими контролю тільки у 1 серії, а у 2, 3 і 4 серіях значно перевищували їх.

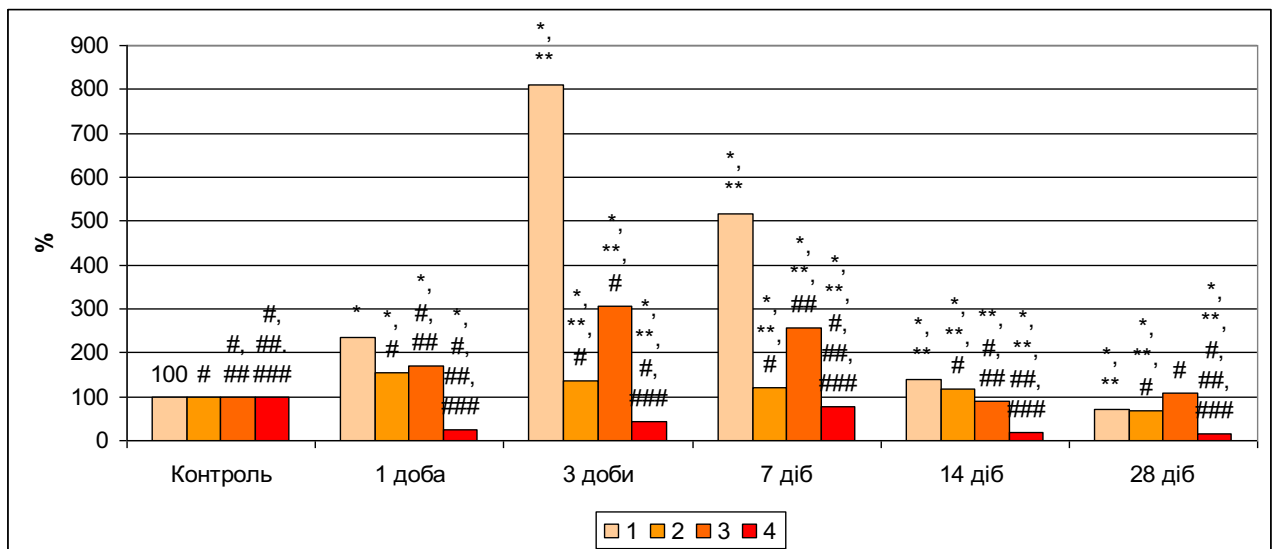
Щодо динаміки змін вмісту MCM_{280} (рис. 3.24), то найбільше зростання їх через 1, 3, 7 і 14 діб було у 1 серії щурів, через 28 діб – у 3 серії тварин. Правда, у 4 серії щурів відмічено зменшення вмісту MCM_{280} порівняно з контролем серії. До кінця експерименту MCM_{280} тільки у 3 серії не досягли контрольних показників.



Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.23 – Динаміка змін вмісту MCM₂₆₀ у крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.



Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 3.24 – Динаміка змін вмісту MCM₂₈₀ у крові щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

Отже, поєднання кастрації і стресу в щурів-самців спричинило найбільше накопичення МСМ. У кожній із досліджуваних серій накопичення різних фракцій МСМ залежить від терміну, що минає після введення адреналіну. Найбільший розвиток ендогенної інтоксикації при АПС зазначено у тварин, які зазнали кастрації.

Висновки до розділу 3.

1. Стрес і гонадектомія у щурів спричинюють активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів у крові, зокрема, найбільше зростають ТБК-активні продукти (у тварин, які зазнали стресу, у 2,8 раза, $p < 0,001$, у тих, які зазнали гонадектомії, – у 2,3 раза, $p < 0,001$). У тварин з поєднаною патологією вміст дієнових, трієнових кон'югатів і основ Шиффа зменшується, а ТБК-активні продукти збільшуються на 48,7 % ($p < 0,001$). У серці щурів найбільше накопичення продуктів пероксидного окиснення ліпідів, порівняно з інтактним контролем, викликає стрес: дієнові кон'югати зростають у 2,1 раза ($p < 0,001$), ТБК-активні продукти – у 2,0 раза ($p < 0,001$).

2. При розвитку метаболічної кардіоміопатії у крові тварин активуються процеси пероксидного окиснення ліпідів. У контрольній серії щурів найбільше зростання відмічено через 14 діб після введення адреналіну (дієнових кон'югатів у 2,3 раза, $p < 0,001$; трієнових кон'югатів – у 2,4 раза, $p < 0,001$; ТБК-активних продуктів – у 7,1 раза, $p < 0,001$). У тварин, які зазнали стресу, найбільше зростання продуктів пероксидного окиснення ліпідів після введення адреналіну спостерігається через 1 добу (дієнових кон'югатів – на 30,1 %, $p < 0,001$; трієнових кон'югатів – на 68,9 %, $p < 0,001$) і 14 діб (ТБК-активних продуктів – на 85,2 %, $p < 0,001$). У тварин, які зазнали гонадектомії, найбільша активація пероксидного окиснення ліпідів після введення адреналіну відмічена через 1 добу (дієнових кон'югатів на 62,5 %, $p < 0,001$; трієнових кон'югатів – на 46,8 %, $p < 0,001$) і 14 діб (ТБК-активних продуктів – на 66,3 %, $p < 0,001$). У тварин, які зазнали гонадектомії і стресу, найбільше зростання продуктів пероксидного окиснення ліпідів після введення

адреналіну спостерігається через 1 добу (ТБК-активних продуктів – на 92,5 %, $p < 0,001$) і 14 діб (дієнових кон'югатів на 53,7 %, $p < 0,001$; трієнових кон'югатів – на 67,5 %, $p < 0,001$).

3. При розвитку метаболічної кардіоміопатії у серці щурів-самців активуються процеси пероксидного окиснення ліпідів. У контрольній серії щурів найбільше зростання відмічено через 14 діб після введення адреналіну (дієнових кон'югатів – у 2,2 раза, $p < 0,001$; трієнових кон'югатів – у 2,5 раза, $p < 0,001$; ТБК-активних продуктів – у 4,1 раза, $p < 0,001$). У тварин, які зазнали стресу, найбільший вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів після введення адреналіну спостерігається через 1 добу (дієнових кон'югатів – на 35,1 %, $p < 0,001$; трієнових кон'югатів – на 76,0 %, $p < 0,001$), 3 доби (основи Шиффа збільшилися на 34,1 %, $p < 0,001$) і 14 діб (ТБК-активних продуктів – на 75,7 %, $p < 0,001$). У тварин, які зазнали гонадектомії, найбільша активація пероксидного окиснення ліпідів відмічена через 1 добу (дієнових кон'югатів на 42,5 %, $p < 0,001$; трієнових кон'югатів – на 36,0 %, $p < 0,001$) і 14 діб (ТБК-активних продуктів – на 77,0 %, $p < 0,001$). У тварин, які зазнали кастрації і стресу, найбільше зростання продуктів пероксидного окиснення ліпідів після введення адреналіну спостерігається через 1 добу (ТБК-активних продуктів – на 70,7 %, $p < 0,001$) і 14 діб (дієнових кон'югатів на 75,0 %, $p < 0,001$; трієнових кон'югатів – у 5,2 раза, $p < 0,001$).

4. Стрес призводить до найбільшого зростання вмісту нітрит-аніону у крові щурів: $(4,73 \pm 0,11)$ ммоль/л, проти контрольних $(2,50 \pm 0,18)$ ммоль/л. У тварин з поєднаною патологією він становить $(1,84 \pm 0,12)$ ммоль/л. При розвитку метаболічної кардіоміопатії максимальне зростання його вмісту виявилось різним у кожній серії дослідження: у контрольній серії – через 1 і 3 доби, у тварин, які зазнали тривалого стресу, – через 7 і 14 діб, у гонадектомованих щурів – через 14 і 28 діб, у тварин з поєднанням гонадектомії і стресу – через 1 добу.

5. Поєднання гонадектомії і стресу у щурів спричинює накопичення окисно модифікованих протеїнів у крові і серці тварин. Зокрема, порівняно з інтактним контролем, у крові збільшилися ОМП₃₇₀ у 3,3 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ у 3,4 раза ($p < 0,001$), ОМП₅₃₀ у 2,3 раза ($p < 0,001$), а у гомогенаті серця ОМП₃₇₀ у 2,5 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 3,0 рази ($p < 0,001$) і ОМП₅₃₀ – у 2,4 раза ($p < 0,001$). У серіях щурів, які зазнали гонадектомії або стресу вміст окисно модифікованих протеїнів у крові і серці знижується.

6. При розвитку метаболічної кардіоміопатії у крові тварин накопичуються окисно модифіковані протеїни. У крові контрольної серії щурів ОМП₃₇₀, ОМП₄₃₀ і ОМП₅₃₀ нарастають через 1 добу, досягають максимуму через 3 доби, а далі поступово хвилеподібно знижуються. У тварин, які зазнали стресу, ОМП₃₇₀ і ОМП₄₃₀ нарастають до кінця експерименту, найбільші значення ОМП₅₃₀ відмічається через 3 доби і через 28 діб. У тварин, які зазнали гонадектомії, ОМП₃₇₀, ОМП₄₃₀ і ОМП₅₃₀ найбільші через 3 доби і через 28 діб. У тварин, які зазнали гонадектомії і стресу, значення окисно модифікованих протеїнів найвищі в усі терміни дослідження серед усіх серій щурів і їх максимум відмічається через 1 добу.

7. При розвитку метаболічної кардіоміопатії у серці щурів накопичуються окисно модифіковані протеїни. У контрольній серії щурів ОМП₃₇₀ нарастають через 1 і через 3 доби, ОМП₄₃₀ і ОМП₅₃₀ досягають максимуму через 14 діб. У тварин, які зазнали стресу, ОМП₃₇₀ і ОМП₄₃₀ збільшуються до кінця експерименту, найбільші значення ОМП₅₃₀ відмічаються через 3 доби і через 28 діб. У гонадектомованих тварин ОМП₃₇₀ зростають і знаходяться на стабільном рівні; ОМП₄₃₀ і ОМП₅₃₀ найбільші через 3 доби. У тварин з поєднаною патологією окисно модифіковані протеїни найвищі в усі терміни дослідження з усіх серій щурів, а максимум ОМП₃₇₀ і ОМП₄₃₀ відмічається через 1 добу, ОМП₅₃₀ – через 1 і 28 діб.

8. У крові щурів стрес і поєднана патологія спричинюють пригнічення супероксиддисмутазної активності, у той час як гонадектомія не викликає її

змін. Каталазна активність зростає в усіх серіях тварин, порівняно з інтактним контролем, – після стресу у 2,1 раза ($p < 0,001$), після гонадектомії – на 73,3 % ($p < 0,001$), при поєднанні гонадектомії і стресу – у 2,9 раза ($p < 0,001$). Стрес і гонадектомія у щурів спричинюють зростання церулоплазміну, у той час як поєднання гонадектомії і стресу – її зниження.

9. При розвитку метаболічної кардіоміопатії у крові тварин контрольної серії збільшується вміст церулоплазміну, супероксиддисмутаза і каталазна активність (максимум припадає через 7 діб і 7–14 діб). У тварин, які зазнали стресу, підвищується супероксиддисмутазна активність, вміст церулоплазміну (максимум припадає через 7 діб і через 1, 7–14 діб), знижується каталазна активність. У гонадектомованих тварин відмічаються хвилеподібні зміни супероксиддисмутазної активності з максимумом наростання через 14 діб і каталазної активності максимально через 1 і 3 доби, вміст церулоплазміну у проміжку 1–14 діб – стабільно підвищений. У тварин, які зазнали гонадектомії і стресу, супероксиддисмутазна активність стабільно висока, каталазна активність підвищена тільки через 1 добу, а вміст церулоплазміну – через 1 і 3 доби.

10. При розвитку метаболічної кардіоміопатії у гомогенаті серця тварин контрольної серії супероксиддисмутаза і каталазна активність нижча контрольних значень. У тварин, які зазнали стресу, збільшується супероксиддисмутазна активність, каталазна активність – зменшується. У гонадектомованих тварин супероксиддисмутазна активність через 1 добу зменшується, а далі наростає, а каталазна активність – зменшується. У тварин, які зазнали гонадектомії і стресу, супероксиддисмутазна активність стабільно висока, каталазна активність підвищена протягом усього експерименту.

11. Стрес і гонадектомія викликають зростання про- і протизапальних інтерлейкінів і С-реактивного протеїну в організмі щурів, поєднання гонадектомії і стресу – інтерлейкіну 10 і С-реактивного протеїну. При

розвитку метаболічної кардіоміопатії у контрольній серії щурів збільшуються як прозапальні, так і протизапальні інтерлейкіни. У тварин, які зазнали стресу, інтерлейкін 1 бета вищий контролю серії до 14 доби, інтерлейкін 2 – до 3 доби, фактор некрозу пухлин альфа – до 7 доби; інтерлейкін 10 – перевищує вихідні показники до 28 доби. У тварин, які зазнали гонадектомії, тільки через 1 добу підвищуються прозапальні цитокіни, інтерлейкін 10 – перевищує вихідні показники до 28 доби. У тварин, які зазнали гонадектомії і стресу, збільшуються прозапальні інтерлейкіни, інтерлейкін 4. С-реактивний протеїн перевищував значення контролю кожної серії у тварин, контрольної серії, тих, які зазнали гонадектомії, та поєднання гонадектомії і стресу, де він був найвищим.

12. Стрес, гонадектомія і їх поєднання спричинюють накопичення у крові циркулюючих імунних комплексів. При розвитку метаболічної кардіоміопатії найбільше накопичення відмічено у контрольній серії щурів, а найбільший вміст – у тварин, які зазнали гонадектомії через 7 і 14 діб.

13. Стрес, гонадектомія та їх поєднання спричинюють розвиток ендогенної інтоксикації. Найбільше накопичення молекул середньої маси відмічено серед щурів, які зазнали гонадектомії та стресу. При розвитку метаболічної кардіоміопатії найбільше молекул середньої маси накопичується у крові через 1 добу – у тварин, які зазнали стресу і гонадектомії, через 3 доби і 7 діб – у контрольній серії і гонадектомованих щурів, через 14 діб – переважно у щурів із стресом, через 28 діб – у щурів, які зазнали стресу та гонадектомії.

За результатами наукових досліджень, відображених у даному розділі, опубліковано наукові праці автора [225–235].

РОЗДІЛ 4

ЗМІНИ БІОЕЛЕКТРИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У СЕРЦІ ТВАРИН, ЯКІ ЗАЗНАЛИ СТРЕСУ І КАСТРАЦІЇ, ПРИ МЕТАБОЛІЧНІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ

4.1 Зміни показників варіаційної кардіоінтервалографії

При аналізі показників варіаційної кардіоінтервалографії (табл. 4.1, 4.2) у контрольних групах усіх чотирьох серій відмічено наступне. Значення $M\sigma$ зменшувалося у 2 серії щурів, порівняно з 1, на 10,8 % ($p < 0,001$) і було меншим, порівняно з 4 серією тварин на 9,0 % ($p < 0,05$). Також воно було меншим у 3 серії щурів, порівняно з 1, на 8,6 % ($p < 0,05$). Можна думати, що і стрес, і кастрація спричинюють зростання виділення катехоламінів наднирковими залозами, хоча поєднана патологія практично не впливає на такий процес, тобто відбувається адаптація до стресу. $A M\sigma$ достовірно зменшувалася, порівняно з контролем, тільки у 2 серії щурів на 17,6 % ($p < 0,001$) і була меншою цієї серії, порівняно з 3, на 18,3 % ($p < 0,001$). Очевидно, що при гіпокінезії у відповідь на зростання виділення катехоламінів наднирковими залозами відбувається компенсаторне зниження виділення катехоламінів нервовими терміналями. Такі зміни можуть вказувати на більшу реакцію автономної нервової системи саме при кастрації. Найнижчі значення ΔX відмічено у 3 серії щурів: порівняно з 1 серією на 12,5 % ($p < 0,001$), з 2 – на 16,2 % ($p < 0,001$), з 3 – на 15,7 % ($p < 0,001$), що також можна вважати адекватною реакцією на стрес при гіперкатехоламінемії. ЧСС зростала у 2 серії щурів, порівняно з 1, на 10,9 % ($p < 0,001$) і була більшою в цій серії, порівняно з 4 серією, на 8,9 % ($p < 0,05$). При цьому відмічено зменшення напруженості регуляторних механізмів у 2 серії, порівняно з 1, на 41,6 % ($p < 0,001$) і зменшення ІН у 4 серії щурів, порівняно з 3, на 79,8 % ($p < 0,001$). Очевидно, гіподинамія спричинює зменшення напруженості регуляторних механізмів.

Таблиця 4.1 – Зміни показників математичного аналізу серцевого ритму у щурів при метаболічній кардіоміопатії
($M \pm \sigma$, n=10)

Група	Показник				
	Mo, $\times 10^{-2}$, с	AMo, %	ΔX , $\times 10^{-2}$, с	ЧСС, хв^{-1}	ІН, $\times 10^3$, ум. од.
1	2	3	4	5	6
Серія 1 – Контроль					
Контроль 1 (Інтакtnі)	13,63 \pm 0,57	36,7 \pm 1,6	0,50 \pm 0,11	440 \pm 19	28,06 \pm 6,02
1 доба АПС	13,71 \pm 0,65	23,3 \pm 1,8 *	0,73 \pm 0,10 *	438 \pm 22	11,97 \pm 2,23 *
3 доби АПС	15,88 \pm 1,46 **,*	38,6 \pm 3,3 **	0,74 \pm 0,10 *	380 \pm 36 **,*	16,73 \pm 2,71 **,*
7 діб АПС	12,90 \pm 0,26 **	40,7 \pm 6,1	0,43 \pm 0,08 **	465 \pm 9 **	38,37 \pm 11,93 **
14 діб АПС	13,14 \pm 0,61	32,4 \pm 2,1 **	0,58 \pm 0,04 **	457 \pm 20	21,41 \pm 2,17 **
28 діб АПС	14,16 \pm 0,63	37,6 \pm 6,6	0,54 \pm 0,10	424 \pm 19	25,68 \pm 7,75
Серія 2 – Стрес					
Контроль 2 (Стрес)	12,30 \pm 0,27 #	31,2 \pm 1,9 #	0,65 \pm 0,09	488 \pm 11 #	19,81 \pm 2,51 #
1 доба АПС	13,48 \pm 0,27 *	54,0 \pm 3,7 *,#	0,40 \pm 0,00 *,#	445 \pm 9 *	50,08 \pm 3,65 *
3 доби АПС	12,09 \pm 0,71 **,#	39,4 \pm 2,1 **,*	0,41 \pm 0,03 *,#	497 \pm 30 **,#	40,05 \pm 3,87 **,*,#
7 діб АПС	12,70 \pm 1,09	37,0 \pm 11,8	0,62 \pm 0,18 **,#	475 \pm 42	27,03 \pm 15,84
14 діб АПС	12,94 \pm 0,79	27,3 \pm 2,6 #	0,72 \pm 0,16	465 \pm 28	15,73 \pm 5,26
28 діб АПС	13,60 \pm 0,34 *	23,6 \pm 4,2 *,#	0,91 \pm 0,12 *,#	442 \pm 12 *	9,74 \pm 2,42 *,#

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6
Серія 3 – Кастрація					
Контроль 3 (Кастрація)	12,55 ± 0,53 #	36,9 ± 2,8 ##	0,40 ± 0,00 ###	479 ± 21	36,84 ± 3,39 ###
1 доба АПС	15,33 ± 0,51 *,###	17,3 ± 2,0 *,###	1,28 ± 0,11 *,###	392 ± 13 *,###	4,47 ± 0,70 *,###
3 доби АПС	13,19 ± 0,50 **,#	54,4 ± 7,8 *,**,###	0,44 ± 0,10 **,#	455 ± 17 *,**,#	49,15 ± 15,65 **,#
7 діб АПС	11,49 ± 0,40 *,**,#	31,5 ± 5,4 **	0,70 ± 0,12 *,**,#	522 ± 19 *,**,###	20,49 ± 6,56 *,#
14 діб АПС	15,92 ± 0,42 *,**,###	32,3 ± 4,9	0,78 ± 0,04 *,#	376 ± 10 *,**,###	13,07 ± 2,30 *,**,#
28 діб АПС	15,42 ± 0,65 *,###	34,5 ± 3,6 ##	0,75 ± 0,11 *,#	389 ± 16 *,##	15,33 ± 3,39 *,##
Серія 4 – Кастрація + Стрес					
Контроль 4 (Кастрація + Стрес)	13,41 ± 0,66 ##	33,0 ± 3,8	0,63 ± 0,11 ###	448 ± 22 ##	20,49 ± 6,91 ###
1 доба АПС	13,38 ± 0,58 ###	44,4 ± 2,8 *,#,###,###	0,52 ± 0,10 ###,###	448 ± 18 ###	33,51 ± 9,01 #,###,###
3 доби АПС	13,42 ± 0,23 #,##	30,1 ± 3,8 **,###,###	0,01 ± 0,00 ##,###	447 ± 8 #,##	16,21 ± 3,82 **,###,###
7 діб АПС	17,08 ± 0,34 *,**,###,###	18,3 ± 2,4 *,**,###,###	1,07 ± 0,12 *, #,###,###	351 ± 7 *,**,###,###	5,06 ± 0,87 *,**,###,###
14 діб АПС	14,11 ± 0,60 **,###	39,9 ± 3,3 **,###	0,53 ± 0,09 ###	425 ± 18 **,###	27,52 ± 5,57 **,###,###
28 діб АПС	15,02 ± 0,43 *,##	22,2 ± 3,3 *,**,###,###	0,78 ± 0,04 *,#	399 ± 11 *,##	9,49 ± 1,57 *,**,###
Примітка. Тут і в наступних таблицях розділу: 1. * – вірогідні відмінності з контролем в межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.					

Таблиця 4.2 – Зміни розрахункових показників математичного аналізу серцевого ритму у щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії ($M \pm \sigma$, $n=10$)

Група	Показник		
	ІВР, ум.од.	ВІР, ум.од.	ПАІР, ум.од.
1	2	3	4
Серія 1 – Контроль			
Контроль 1 (Інтактні)	7628 ± 1579	1533 ± 342	0,269 ± 0,012
1 доба АПС	3265 ± 543 *	1027 ± 164 *	0,170 ± 0,017 *
3 доби АПС	5258 ± 600 *,**	876 ± 176 *	0,244 ± 0,027 **
7 діб АПС	9898 ± 3094 **	1861 ± 348 **	0,315 ± 0,046
14 діб АПС	5638 ± 776 **	1318 ± 71 **	0,247 ± 0,012 **
28 діб АПС	7275 ± 2354	1351 ± 260	0,265 ± 0,043
Серія 2 – Стрес			
Контроль 2 (Стрес)	4868 ± 608 #	1270 ± 152	0,254 ± 0,018
1 доба АПС	13496 ± 925 *,#	1854 ± 36 *,#	0,400 ± 0,029 *,#
3 доби АПС	9638 ± 486	2035 ± 203 #	0,327 ± 0,027 *,#
7 діб АПС	6443 ± 3632	1392 ± 478 **	0,295 ± 0,104
14 діб АПС	4015 ± 1187	1134 ± 296	0,212 ± 0,028
28 діб АПС	2653 ± 698 *,#	821 ± 112 *,#	0,173 ± 0,029 #
Серія 3 – Кастрація			
Контроль 3 (Кастрація)	9223 ± 701	1995 ± 87 #,##	0,294 ± 0,027
1 доба АПС	1366 ± 215 *,#	515 ± 49 *,#,##	0,112 ± 0,013 *,#,##
3 доби АПС	12947 ± 3939 **,#	1801 ± 403 **,#	0,412 ± 0,062 *,**,#,##
7 діб АПС	4698 ± 1523 *,**	1279 ± 236 *,#	0,274 ± 0,048 **
14 діб АПС	4145 ± 647 *	808 ± 53 *,**,#	0,203 ± 0,035 *
28 діб АПС	4690 ± 859 *,##	892 ± 204 *	0,223 ± 0,027 *

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4
Серія 4 – Кастрація + Стрес			
Контроль 4 (Кастрація + Стрес)	5436 ± 1584 ^{#,###}	1228 ± 298 ^{###}	0,247 ± 0,038
1 доба АПС	8927 ± 2252 ^{#,###}	1501 ± 350 ^{###}	0,332 ± 0,023 ^{*,#,###,###}
3 доби АПС	4351 ± 1044 ^{**,#,###,###}	1069 ± 237 ^{###,###}	0,226 ± 0,024 ^{**,#,###,###}
7 діб АПС	1728 ± 309 ^{**,#,###,###}	552 ± 52 ^{*,**,#,###,###}	0,107 ± 0,013 ^{*,**,#,###,###}
14 діб АПС	7779 ± 1673 ^{**,#,###,###}	1382 ± 276 ^{**,###}	0,282 ± 0,018 ^{**,#,###,###}
28 діб АПС	2848 ± 482 ^{*,**,#,###}	856 ± 60 ^{*,**,#}	0,147 ± 0,021 ^{*,**,#,###}

У 1 серії тварин при розвитку АПС відмічено достовірно більші показники Мо через 3 доби, як порівняно з контролем, так і порівняно з попереднім терміном дослідження (на 16,5 % і 15,8 %), яка відновлювалася до контрольних значень через 7 діб. АМо зменшилася через 1 добу, порівняно з контролем, на 57,5 % ($p < 0,001$) і відновлювалася через 3 доби до контрольних показників. Зменшення АМо відмічено також через 14 діб, порівняно з попереднім терміном дослідження, але показники достовірно не відрізнялися від контрольних. Через 1 добу, порівняно з контролем, відмічено зростання ΔX на 46 % ($p < 0,001$) і зменшення ІН у 2,3 раза ($p < 0,001$), що можна розцінювати в цей час як компенсаторну реакцію, направлену на оксигензберігаючий ефект при розвитку пошкодження. А через 3 доби вже відмічено зменшення ЧСС, що при аналогічних змінах ΔX і ІН, що можна розцінити як предиктор виникнення аритмій на фоні недостатніх механізмів регуляції при сформованій патології (кардіоміопатії). Через 7 діб відновлюються до контрольних значень ΔX , ЧСС і ІН, які і в подальші терміни не відрізняються від контролю. Можливо, у ці терміни відбулося зростання кількості функціонуючих капілярів, що потребує

подальшого дослідження. Усі результати підтверджуються і розрахунковими показниками: ІВР, ВПР, ПАПР. Уразливим періодом за цих умов розвитку патологічного процесу є час від початку введення адреналіну до кінця 3 доби.

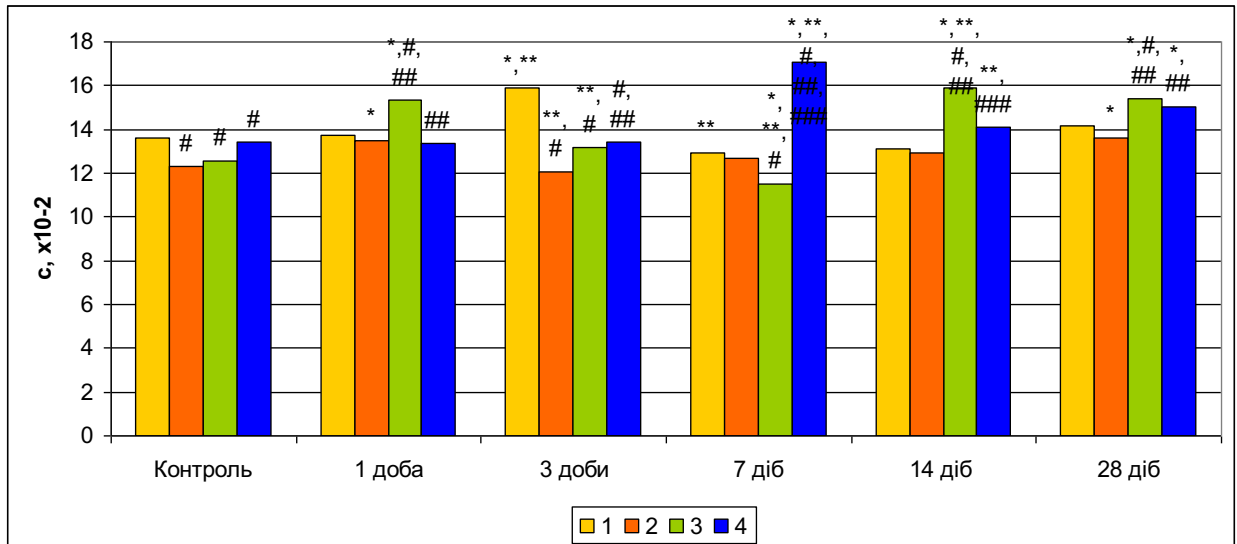
У 2 серії тварин відмічено достовірно більші показники моди, порівняно з контролем даної серії, через 1 добу – на 9,6 % ($p < 0,05$) і через 28 днів, порівняно з 14 добою на 5,1 % ($p < 0,05$), через 1 добу значно зріс ІВР, ВПР, ПАПР. Через 3 доби Мо зменшувалися, порівняно з попередньою добою, але були достовірно меншими, порівняно з 1 серією тварин. Такі показники вказували на значне виділення катехоламінів наднирковими залозами у тварин, які вели малорухомий спосіб життя через 3 доби, порівняно з звичайним руховим режимом. АМо значно зростала через 1 добу на 73,1 % ($p < 0,001$) і достовірно перевищувала значення 1 серії тварин у цей час у 2,3 рази ($p < 0,001$). Через 3 доби АМо зменшувалася, але значень контролю цієї серії не досягала. Також відмічено зменшення її через 28 днів, порівняно з контролем на 32,2 % ($p < 0,001$), що також було меншим, порівняно з 1 серією щурів на 59,3 % ($p < 0,001$). Через 1 добу, порівняно з контролем, зафіксовано достовірне зменшення ΔX на 62,5 % ($p < 0,001$) і зростання ІН у 2,5 рази ($p < 0,001$), що може вказувати на менший оксигензберігаючий ефект і можливо більше ураження міокарда у цей термін дослідження, порівняно з 1 серією щурів, хоча й ЧСС зменшувалася на 9,7 % ($p < 0,05$). Через 3 доби ΔX залишався далі зниженим, але зменшувався ІН і зростала ЧСС, що можна розцінювати як компенсаторну реакцію, з перебудовою симпатичної регуляції з центрального на периферичний контур. Через 7 днів ΔX відновлювався до значень контролю, а ЧСС і ІН теж від вихідних показників не відрізнялися. Через 28 днів, порівняно з контролем, знов спостерігалось зростання ΔX на 40 % ($p < 0,05$), зменшення ЧСС на 10,4 % ($p < 0,01$) і ІН у 2,3 рази ($p < 0,001$). Усі результати підтверджуються і розрахунковими показниками: ІВР, ВПР, ПАПР. Такі результати вказують на високий ризик аритмій, раптової смерті у цій групі тварин, що можливо

пов'язано із розвитком кардіоміопатії, кардіосклерозу та серцевої недостатності. Найуразливішим періодом, за цих умов розвитку патологічного процесу, є 28 доба.

У 3 серії тварин через 1 добу, порівняно з контролем, відмічено достовірні зміни всіх показників (зросла Мо на 22,1 % ($p < 0,001$), зменшилася АМо у 2,1 раза ($p < 0,001$), зріс ΔX у 3,2 раза ($p < 0,001$), зменшилися ЧСС на 22,2 % ($p < 0,001$) і ІН у 8,2 раза ($p < 0,001$)). Через 3 доби показники значно покращувалися за рахунок централізації управління серцевим ритмом (зростала АМо порівняно з попереднім терміном у 3,1 раза ($p < 0,001$)), що допомогло відновити регуляторні механізми. Через 7 діб картина знову погіршувалася: збільшився вплив парасимпатичної ланки автономної нервової системи (ΔX – на 75 % ($p < 0,001$)) у більшій мірі, ніж симпатичного (Мо зменшилася на 9,2 % ($p < 0,05$)), що спричинило зменшення ІН на 79,8 % ($p < 0,001$), порівняно з вихідними даними цієї серії. Погіршення регуляторних процесів відмічено через 14 діб і такі ж зміни залишалися до кінця експерименту. Регуляторне забезпечення серцевим ритмом з боку автономної нервової системи було значно гіршим, ніж у 1 серії щурів. Усі результати підтверджуються і розрахунковими показниками: ІВР, ВПР, ПАПР. Уразливими періодами за цих умов розвитку патологічного процесу є 1 доба, і період від 7 до 28 доби.

У 4 серії тварин найгіршими періодами виявилася терміни через 7 діб (Мо зросла на 27,4 % ($p < 0,001$), АМо зменшилася на 80,3 % ($p < 0,001$), ΔX зріс на 69,8 % ($p < 0,001$), ЧСС зменшилися на 27,6 % ($p < 0,001$) і ІН у 4,1 раза ($p < 0,001$)) і через 28 діб (Мо зросла на 12,0 % ($p < 0,001$), АМо зменшилася на 48,6 % ($p < 0,001$), ΔX зріс на 23,8 % ($p < 0,001$), ЧСС зменшилися на 12,3 % ($p < 0,001$) і ІН у 2,2 раза ($p < 0,001$)). Усі результати підтверджуються і розрахунковими показниками: ІВР, ВПР, ПАПР.

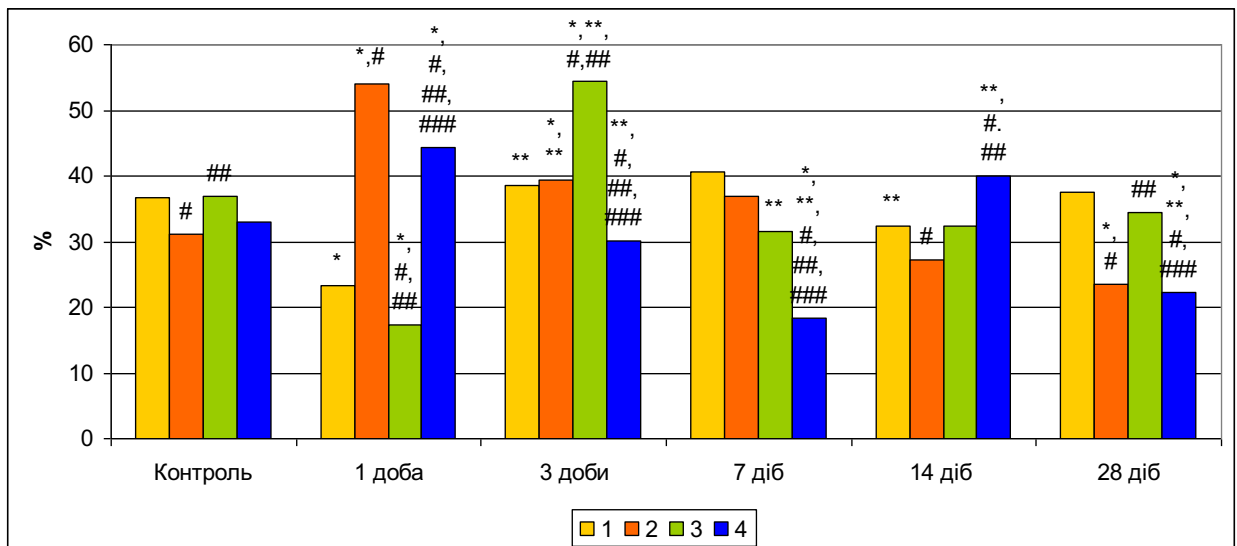
Графічні зміни моди зображено на рисунку 4.1, амплітуди моди – на рисунку 4.2, варіаційного розмаху кардіоінтервалів – на рисунку 4.3.



Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 4.1 – Зміни моди у щурів, які зазнали кастрації і стресу, при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

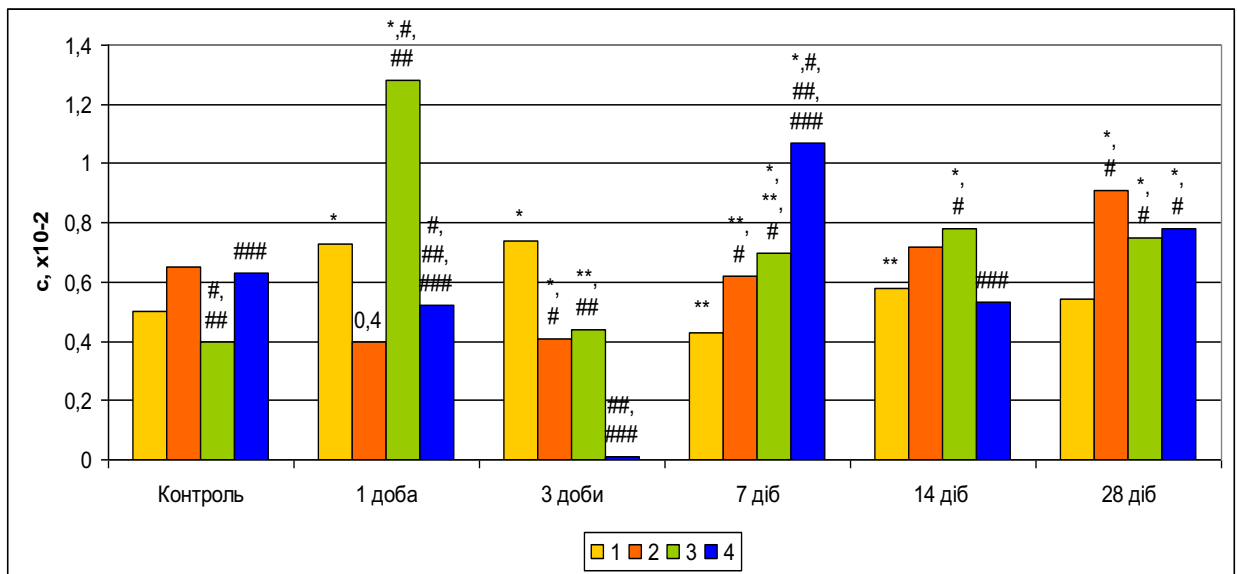


Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 4.2 – Зміни амплітуди моди у щурів, які зазнали кастрації і стресу, при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

Як видно з рисунка 4.1, через 1 добу зменшується виділення адреналіну наднирковими залозами і, відповідно, симпатична активність найбільше у тварин серії 3, через 3 доби – серії 1, через 7 діб – серії 4, через 14 діб – серії 3, через 28 діб – серії 3 і 4. Через 1 добу зростає виділення норадреналіну симпатичними терміналами і, відповідно, симпатична активність найбільше у твари серії 2, через 3 доби – серії 3, через 14 діб – серії 4 (рис. 4.2).



Умовні позначки: 1 – серія 1, 2 – серія 2, 3 – серія 3, 4 – серія 4.

Рисунок 4.3 – Зміни варіаційного розмаху кардіоінтервалів у щурів, які зазнали кастрації і стресу, при розвитку метаболічної кардіоміопатії

Примітка. * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1; ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 2; ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 3.

Як видно з рисунка 4.3, через 1 добу зростає парасимпатична активність найбільше у тварин серії 3, через 3 доби – серії 1, через 7 діб – серії 4, через 14 діб – серії 3, через 28 діб – серії 2.

З аналізу результатів та графіків виявлено різницю у забезпеченні автономної регуляції серцевого ритму у тварин, які зазнали стресу і кастрації, що може викликати найбільше ураження серця при надмірному виділенні адреналіну. Зокрема це проявляється у переважанні парасимпатичного

відділу АНС, недостатності симпатичного відділу АНС нервовими і/чи гуморальними каналами. Для тварин, які знаходяться у звичайних умовах – це терміни через 1 і 3 доби. Для тварин, які ведуть малорухомий спосіб життя – через 28 діб. Для тварин, які зазнали кастрації – через 1 добу, і період від 8 до 29 доби. У тварин із комбінованою патологією, як і для щурів, які зазнали тільки гонадектомії, найуразливішим є період через 7 діб.

4.2 Зміни електрокардіограм при метаболічній кардіоміопатії

Для аналізу ми взяли тривалості інтервалів PQ і QT, відхилення сегменту ST від ізолінії і амплітуду зубця T. При аналізі показників електрокардіограм (табл. 4.3) у контрольних групах усіх чотирьох серій відмічено наступне. З проаналізованих нами показників відмічено тільки достовірно більшу амплітуду зубця T у 4 серії щурів, порівняно з 3, на 64,8 % ($p < 0.001$). Такі дані можуть вказувати на розвиток гіпоксії міокарда у тварин, які зазнали кастрації та стресу. Не дивлячись на те, що відхилення сегменту ST від ізолінії у 2 серії щурів, порівняно з 1, було більшим у 4,8 раза ($p < 0,001$), у 3 – на 82,6% ($p < 0,001$), а у 4 – у 2,8 раза ($p < 0,001$), достовірних відмінностей між групами не було. Очевидно, що розвиток дистрофічних процесів відбувалася в неоднаковій мірі у тварин в межах однієї серії, і найбільших змін зазнавали щурі, які тривалий час були в стані гіподинамії, а кастрація зменшувала розвиток дистрофічних процесів у тварин, але не запобігала порушенню метаболічних процесів у міокарді.

У 1 серії тварин при розвитку АПС через 3 доби відмічено достовірно більші значення тривалості інтервалу PQ, порівняно з контролем на 28,0 % ($p < 0,001$), а порівняно з попереднім терміном дослідження на 34,3 % ($p < 0,001$). Такі зміни вказують на сповільнення проведення імпульсів передсердями і може вказувати на вразливий період і загрозу виникнення аритмій. Також у цей час амплітуда зубця T, порівняно з попереднім

терміном дослідження, була вищою у 2,3 раза ($p < 0,001$), що свідчить про розвиток гіпоксії міокарда. Відхилення сегменту ST від ізолінії були більшими в усі терміни дослідження, але знову ж таки результати достовірно не відрізнялися.

Таблиця 4.3 – Зміни показників електрокардіограм у щурів при розвитку метаболічної кардіоміопатії ($M \pm \sigma$, $n=10$)

Група	Показник			
	PQ, мс	QT, мс	ST, мВ	T, мВ
1	2	3	4	5
Серія 1 – Контроль				
Контроль (Інтакtnі)	45,90 ± 1,91	62,75 ± 9,16	0,023 ± 0,050	0,126 ± 0,049
1 доба АПС	43,75 ± 1,77	61,25 ± 5,03	0,063 ± 0,028	0,073 ± 0,025
3 доби АПС	58,75 ± 5,56 ^{*,**}	61,00 ± 5,30	0,077 ± 0,041	0,166 ± 0,042 ^{**}
7 діб АПС	45,74 ± 4,85 ^{**}	62,25 ± 5,58	0,087 ± 0,069	0,163 ± 0,035
14 діб АПС	45,50 ± 1,58	61,55 ± 4,61	0,065 ± 0,095	0,147 ± 0,039
28 діб АПС	49,25 ± 5,01	64,25 ± 3,92	0,040 ± 0,057	0,165 ± 0,058
Серія 2 – Стрес				
Контроль (Стрес)	47,00 ± 2,84	57,00 ± 3,69	0,110 ± 0,052	0,140 ± 0,054
1 доба АПС	43,50 ± 4,59	58,00 ± 2,84	0,111 ± 0,019 [#]	0,178 ± 0,040 [#]
3 доби АПС	44,25 ± 3,34 [#]	58,75 ± 4,75	0,131 ± 0,026	0,218 ± 0,060
7 діб АПС	49,25 ± 4,42	66,00 ± 7,66	0,102 ± 0,027	0,258 ± 0,029 ^{*,#}
14 діб АПС	45,25 ± 5,46	66,25 ± 9,66	0,121 ± 0,027	0,203 ± 0,056
28 діб АПС	43,25 ± 2,37	56,25 ± 4,45	0,019 ± 0,068	0,103 ± 0,042 ^{**}
Серія 3 – Кастрація				
Контроль (Кастрація)	47,75 ± 5,92	61,75 ± 3,74	0,042 ± 0,031	0,108 ± 0,029
1 доба АПС	43,75 ± 2,43	61,50 ± 6,69	0,027 ± 0,029 ^{##}	0,100 ± 0,020 ^{##}

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5
3 доби АПС	43,75 ± 2,43 [#]	62,00 ± 4,83	0,064 ± 0,051	0,158 ± 0,049
7 діб АПС	45,25 ± 2,99	56,00 ± 6,89	0,057 ± 0,047	0,170 ± 0,020 ^{###}
14 діб АПС	48,75 ± 2,70	69,25 ± 3,55	0,004 ± 0,032 ^{##}	0,110 ± 0,027 ^{###}
28 діб АПС	46,25 ± 2,12	68,00 ± 7,25 ^{###}	0,031 ± 0,040	0,097 ± 0,022
Серія 4 – Кастрація + Стрес				
Контроль (Кастрація + Стрес)	46,00 ± 3,37	61,50 ± 6,37	0,064 ± 0,057	0,178 ± 0,040 ^{###}
1 доба АПС	45,25 ± 2,99	72,25 ± 8,78	0,039 ± 0,017 ^{##}	0,185 ± 0,053 ^{#,###}
3 доби АПС	44,25 ± 3,74 [#]	68,25 ± 7,55	0,040 ± 0,025 ^{##}	0,148 ± 0,032
7 діб АПС	51,00 ± 2,69	63,00 ± 8,40	0,053 ± 0,052	0,145 ± 0,037 ^{###}
14 діб АПС	49,25 ± 2,65	62,75 ± 5,95	0,057 ± 0,062	0,143 ± 0,024
28 діб АПС	44,25 ± 1,21	66,25 ± 5,43 ^{###}	0,032 ± 0,053	0,133 ± 0,026

У 2 серії тварин амплітуда зубця Т через 7 діб від початку введення адреналіну, порівняно з контролем, була більшою на 84,3 % ($p < 0,001$), що вказує на розвиток гіпоксії міокарда. Також через 28 діб, порівняно з попереднім терміном дослідження, амплітуда зубця Т була меншою на 49,3 % ($p < 0,001$). При порівнянні показників з 1 серією щурів відмічено наступне. Через 3 доби тривалість інтервалу PQ була меншою на 24,7 % ($p < 0,001$), що свідчило про нормальне проведення імпульсів передсердями у 2 серії щурів. Тривалість інтервалу QT достовірно не відрізнялася між серіями тварин. Відхилення сегменту ST від ізолінії через 1 добу АПС було на 76,2 % ($p < 0,001$) більшим у 2 серії щурів, що свідчило про розвиток метаболічних порушень у міокарді тварин, які вели малорухомий спосіб життя. Амплітуда зубця Т у 2 серії щурів, порівняно з 1, була більшою через 3 доби у 2,4 раза ($p < 0,001$), через 7 діб на 58,3 % ($p < 0,001$), що вказувало на

розвиток гіпоксії міокарда, а через 28 діб вона виявилася меншою на 37,6 % ($p < 0,001$).

У 3 серії тварин не відмічено достовірних змін показників протягом експерименту, порівняно з контролем серії. При порівнянні показників 3 з 1 серією щурів відмічено, що через 3 доби тривалість інтервалу PQ була меншою на 34,3 % ($p < 0,001$), що вказує на нормальне проведення імпульсів передсердями. При порівнянні показників у щурів 3 серії з 2 серією тварин відмічено наступне. Через 1 добу з часу введення адреналіну відхилення сегменту ST від ізолінії було більшим у тварин, які зазнавали тривалий час стресу на 75,7% ($p < 0,001$), а амплітуда зубця T – на 43,8 % ($p < 0,001$). Через 7 діб з часу введення адреналіну амплітуда зубця T була більшою у тварин, які зазнали тривалий час стресу на 34,1 % ($p < 0,001$). Через 14 діб з часу введення адреналіну відхилення сегменту ST від ізолінії було більшим у тварин, які зазнали тривалий час стресу на 96,7 % ($p < 0,001$), а амплітуда зубця T – на 45,8% ($p < 0,001$). Такі дані вказують, що при розвитку АПС відбувається менше пошкодження серцевого м'яза щурів, які зазнали кастрації, ніж стресу.

У 4 серії тварин не відмічено достовірних змін показників протягом експерименту, порівняно з контролем серії. При порівнянні показників 4 з 1 серією щурів відмічено, що через 1 добу після введення адреналіну амплітуда зубця T була вищою у 4 серії щурів у 2,5 раза ($p < 0,001$), що вказувало на гіпоксичні зміни міокарда; через 3 доби тривалість інтервалу PQ була меншою на 24,7 % ($p < 0,001$), що вказує на нормальне проведення імпульсів передсердями. При порівнянні показників 4 серії з 2 серією тварин відмічено наступне. Через 1 добу з часу введення адреналіну відхилення сегменту ST від ізолінії було більшим у тварин, які зазнали тривалий час стресу на 64,9 % ($p < 0,001$), а через 3 доби – на 69,5 % ($p < 0,001$), що вказувало на менший розвиток дистрофічних процесів у тварин, які перед стресом були кастровані. Через 7 діб з часу введення адреналіну амплітуда зубця T була більшою у

тварин, які зазнали тривалий час стресу на 43,8 % ($p < 0,001$), що також свідчило про менший розвиток гіпоксії міокарда у тварин, які перед стресом були кастровані. Через 28 діб з часу введення адреналіну тривалість інтервалу QT була більша у тварин, які зазнали кастрації та стресу на 17,8 % ($p < 0,001$), що вказує на порушення проведення імпульсів шлуночками і загрозу розвитку шлуночкових аритмій. При порівнянні показників 4 серії з 3 серією щурів відмічено, що через 1 добу після введення адреналіну амплітуда зубця T була вищою у 4 серії щурів на 85,0 % ($p < 0,001$), що вказувало на гіпоксичні зміни міокарда. Такі дані вказують, що при розвитку АПС відбувається менше пошкодження серцевого м'яза щурів, які зазнали кастрації перед стресом, ніж при дії одного стресу, але більше пошкодження міокарда щурів, які зазнали кастрації і стресу, ніж самого стресу.

Таким чином, виявлено різницю біоелектричних процесів у тварин, які попередньо зазнали тривалої дії гіподинамічного стресу чи/і кастрації при розвитку адреналінового пошкодження міокарда.

Висновки до розділу 4.

1. Існує різниця у забезпеченні автономної регуляції серцевого ритму у тварин, які зазнали стресу і гонадектомії, що може викликати найбільше ураження серця при надмірному виділенні адреналіну. Зокрема це проявляється у переважанні парасимпатичного відділу АНС, недостатності симпатичного відділу АНС нервовими і/чи гуморальними каналами. Для тварин, які знаходяться у звичайних умовах це терміни через 1 і 3 доби. Для тварин, які ведуть малорухомий спосіб життя – через 28 діб. Для тварин, які зазнали гонадектомії – через 1 добу, і період від 8 до 29 доби. У тварин із поєднаною патологією, так як і для щурів, які зазнали тільки гонадектомії, найуразливішим є період через 7 діб.

2. Виявлено різницю у найбільш уразливих періодах пошкодження міокарда адреналіном у досліджуваних групах щурів.

Для тварин, які знаходяться у звичайних умовах – через 3 доби; для тварин, які ведуть малорухомий спосіб життя – до 7 доби. Тварини, які зазнали гонадектомії і тварини, які зазнали поєднаної патології не мали достовірних змін досліджуваних показників електрокардіограм: тривалості інтервалів PQ і QT, відхилення сегменту ST відносно ізолінії та амплітуди зубця T.

За результатами наукових досліджень, відображених у даному розділі, опубліковано наукові праці автора [236, 237, 238].

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В СЕРЦІ ТВАРИН, ЯКІ ЗАЗНАЛИ СТРЕСУ І КАСТРАЦІЇ, ПРИ МЕТАБОЛІЧНІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ

Оксидативні зміни в серці, розвиток запалення в організмі тварин спричинюють не тільки зміни автономної регуляції серцевим ритмом і біоелектричних процесів у серці. Встановлені біохімічні та функціональні порушення в серці супроводжувалися змінами структурних компонентів міокарда.

Першим етапом дослідження був розгляд препаратів поперечних зрізів серця на рівні обох шлуночків, забарвлених гематоксилін-еозином під світлооптичним мікроскопом. Другим етапом був розгляд препаратів, забарвлених Азан-трихромом. При розгляді гістологічних препаратів, забарвлених Азан-трихромом після введення тваринам адреналіну спостерігалися виражені судинні розлади, набряк адвентиції, перивазальний набряк, пошкодження ендотеліоцитів, розширення гемокапілярів, повнокрів'я судин, стази, крововиливи в навколишні тканини, склерозування стінок артерій і венул. Також відмічено зміни кардіоміоцитів. Вони були набряклі, місцями спостерігалось їх перескорочення, некроз, в окремих препаратах відмічено міоцитоліз. Відмічено набряк строми. У стромі, навколо судин, спостерігалися нерівномірно розташовані осередки сполучнотканинних елементів.

Через 1 добу з початку введення адреналіну у 1 серії щурів при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином виявлено порушення їх тинкторіальних властивостей м'язових волокон, спостерігався виражений набряк кардіоміоцитів, незначний набряк строми. М'язовий шар судинних стінок був потовщеним, там відмічено явища нерівномірно вираженої по внутрішній поверхні судин лімфогістіоцитарної інфільтрації. У полі зору були ділянки з відсутніми ядрами кардіоміоцитів, відмічено

кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.1), виявлено розростання сполучної тканини навколо судин, порушення ендотеліоцитів, тромбоз судин, порушення тинкторіальних властивостей.

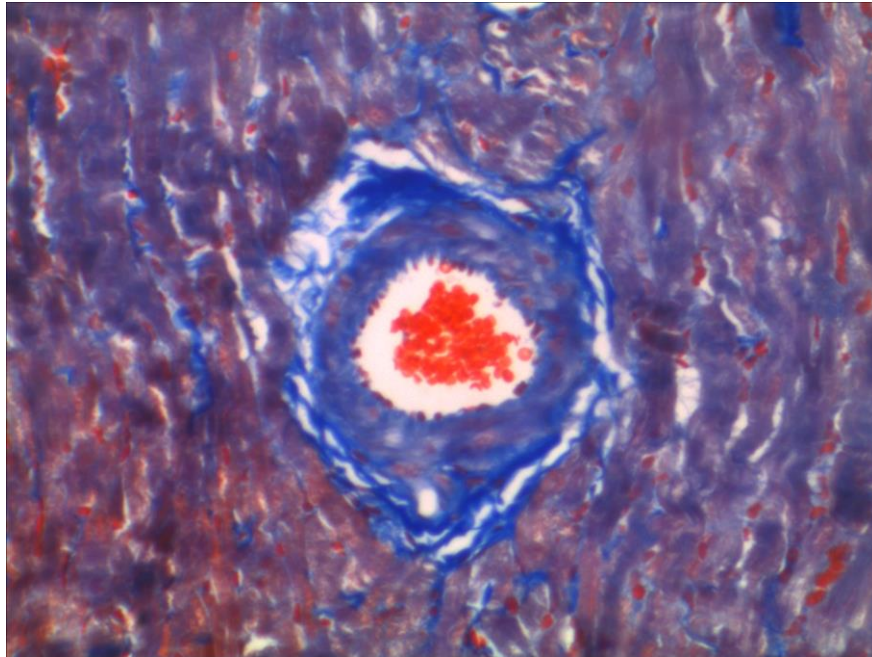


Рисунок 5.1 – Структурні зміни у серці тварин 1 серії, через 1 добу після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихомом x 200

У 2 серії тварин у цей термін дослідження при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином спостерігалось також порушення тинкторіальних властивостей, набряк кардіоміоцитів, незначний набряк строми, по внутрішній поверхні судин візуалізувалися явища вираженої лімфогістіоцитарної інфільтрації. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.2), було вираженіше розростання сполучної тканини, набряк строми, стінок артерій, порушення цілісності структури ендотелію.

У 3 серії тварин у цей термін дослідження при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином спостерігалось нерівномірне порушення тинкторіальних властивостей, набряк кардіоміоцитів, набряк строми і кардіоміоцитів, кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла і тромбоз судин середнього діаметру, візуалізувалися явища

лімфогістіоцитарної інфільтрації, відмічено нерівномірну десквамацію ендотеліцитів на внутрішній поверхні артерій. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.3), було значне порушення тинкторіальних властивостей, розростання сполучної тканини навколо судин, тромбоз судин, порушення цілісності структури ендотелію.

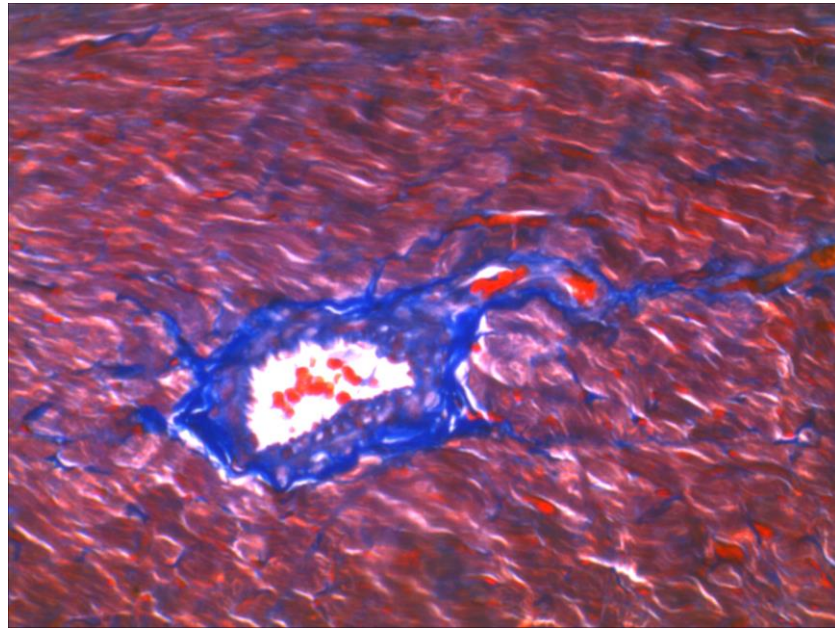


Рисунок 5.2 – Структурні зміни у серці тварин 2 серії, через 1 добу після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихромом x 200

У 4 серії тварин у цей термін дослідження при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином відмічено незначне порушення тинкторіальних властивостей м'язових волокон, набряк кардіоміоцитів. М'язовий шар судинних стінок був потовщеним, з явищами нерівномірно вираженої лімфогістіоцитарної інфільтрації. У полі зору були ділянки з відсутніми ядрами кардіоміоцитів, відмічено кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла, тромбоз судин дрібного і середнього діаметру. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.4), було значне розростання сполучної тканини, вираженіший набряк кардіоміоцитів, порушення цілісності структури ендотелію.

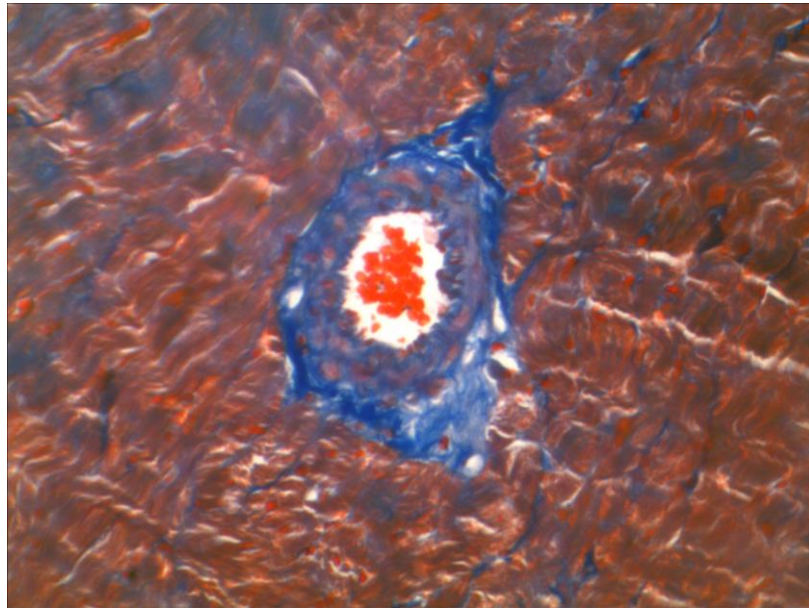


Рисунок 5.3 – Структурні зміни у серці тварин 3 серії, через 1 добу після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихомом x 200

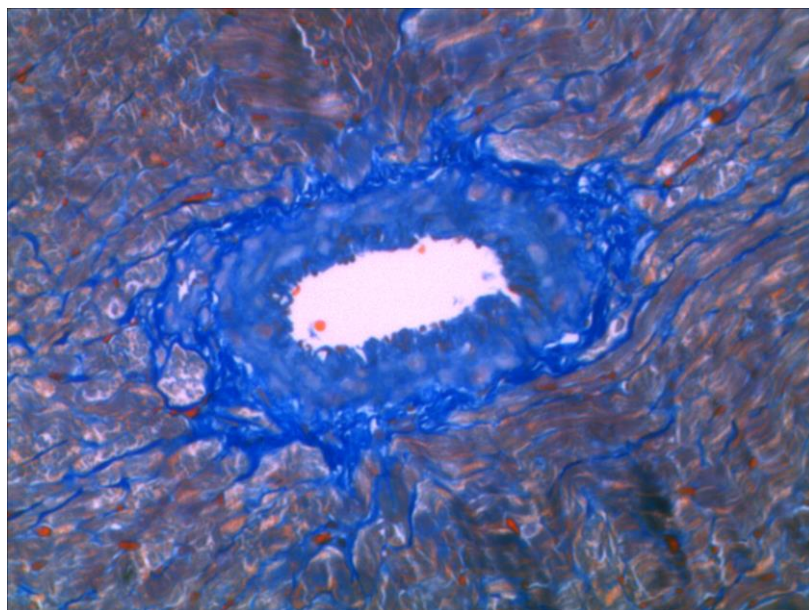


Рисунок 5.4 – Структурні зміни у серці тварин 4 серії, через 1 добу після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихомом x 200

Через 3 доби з початку розвитку АПС при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином у 1 серії щурів порушення тинкторіальних властивостей не зростало, був виражений набряк кардіоміоцитів і строми. Відмічено набряк стінки судин, та кровонаповнення артерій, явища

лімфогістіоцитарної інфільтрації. Судини мікроциркуляторного русла були кровонаповнені, у капілярах спостерігалось скупчення еритроцитів. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.5), було вираженіше розростання сполучної тканини, набряк строми і кардіоміоцитів, стінок артерій. Відмічено внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів.

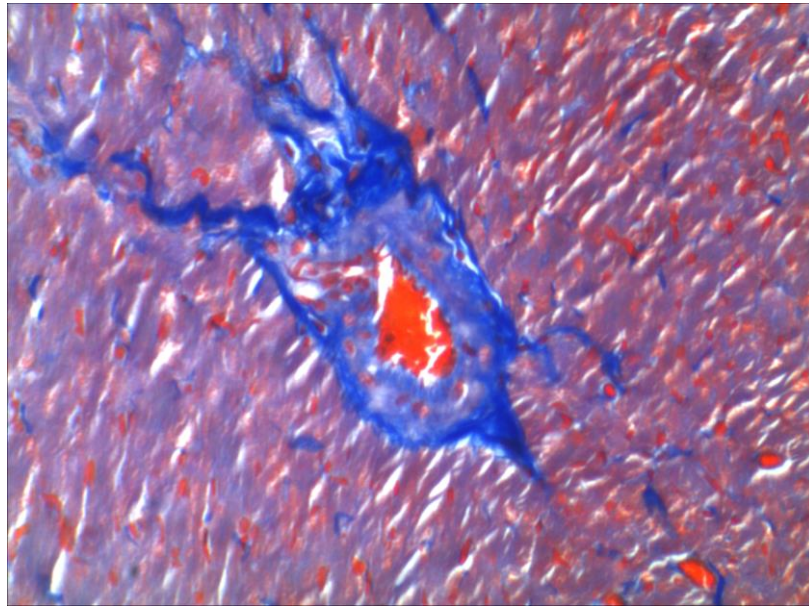


Рисунок 5.5 – Структурні зміни у серці тварин 1 серії, через 3 доби після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихомом x 200

У 2 серії тварин при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином виявлено незначне порушення тинкторіальних властивостей м'язових волокон, набряк кардіоміоцитів, ділянок строми навколо судин, по внутрішній поверхні судин візуалізувалися явища вираженої лімфогістіоцитарної інфільтрації, з'являлося кровонаповнення вен. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.6), мікроскопічно було виявлене вираженіший набряк кардіоміоцитів, розростання сполучної тканини навколо судин. Відмічено внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів.

У 3 серії тварин у цей термін дослідження при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином спостерігалось незначно виражене порушення тинкторіальних властивостей м'язових волокон, виражений набряк

кардіоміоцитів, ділянок строми навколо судин, набряк судинних стінок. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.7), у судинах спостерігалося порушення ендотелію, яке було в попередній термін дослідження у тварин 1 серії. Відмічено порушення тинкторіальних властивостей міокарда.

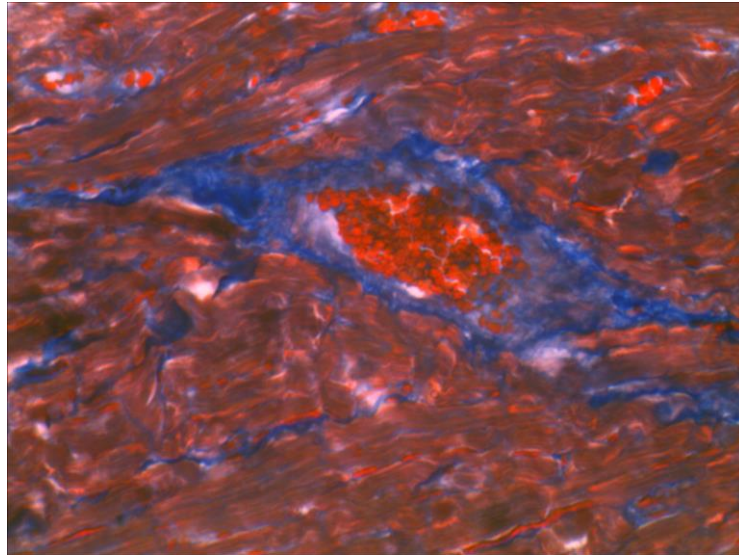


Рисунок 5.6 – Структурні зміни у серці тварин 2 серії, через 3 доби після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихромом x 200

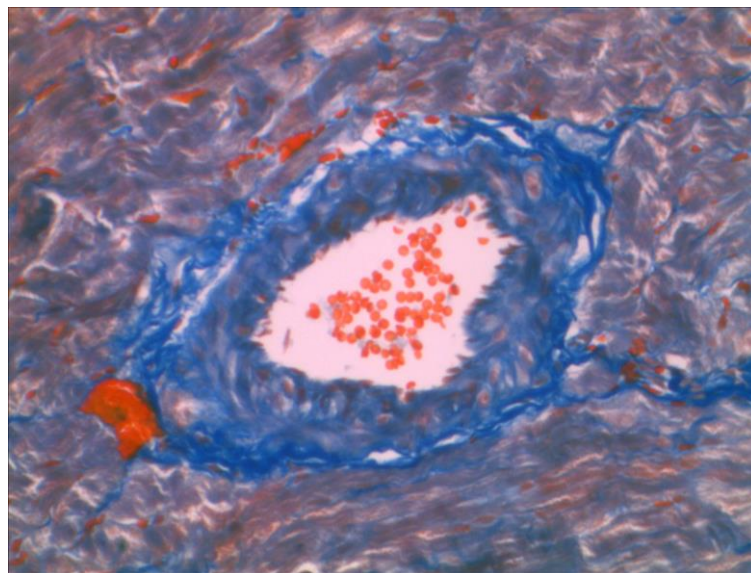


Рисунок 5.7 – Структурні зміни у серці тварин 3 серії, через 3 доби після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихромом x 200

У 4 серії тварин у цей термін дослідження при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином спостерігалось значне порушення тинкторіальних властивостей м'язових волокон, виражений набряк кардіоміоцитів, судинної стінки, у полі зору відмічено поодинокі явища нерівномірно вираженої лімфогістіоцитарної інфільтрації. У полі зору було багато ділянок з відсутніми ядрами кардіоміоцитів, відмічено кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла, виражений тромбоз судин дрібного і середнього діаметру з організацією тромбів. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.8), у судинах спостерігалось порушення ендотелію, утворення пристінкових тромбів. Відмічено набряк стінки артерій.

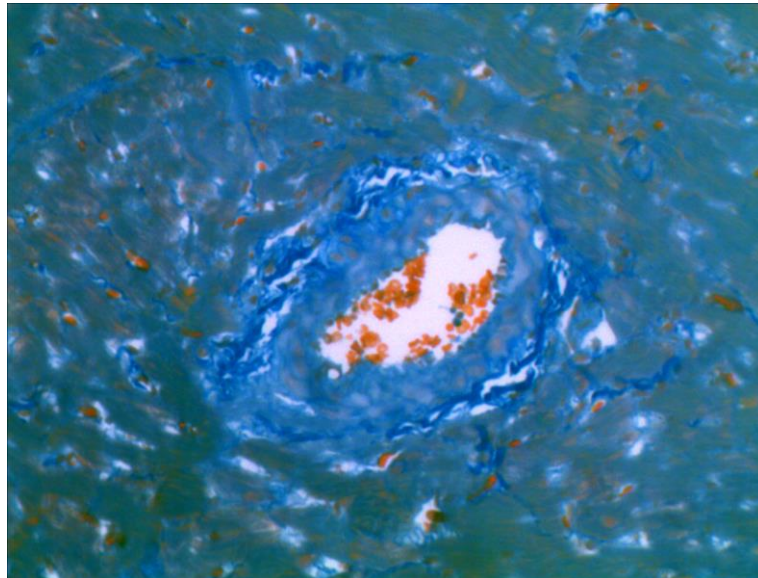


Рисунок 5.8 – Структурні зміни у серці тварин 4 серії, через 3 доби після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихомом x 200

Через 7 діб АПС у 1 серії щурів при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином відмічено порушення тинкторіальних властивостей, був видимий набряк кардіоміоцитів і незначний строми. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.9), був вираженіший набряк строми і кардіоміоцитів, місцями спостерігалися їх некротичні зміни. Відмічено фіброзування стінок артерій, пошкодження ендотеліоцитів. У судинах не спостерігалось формених елементів крові.

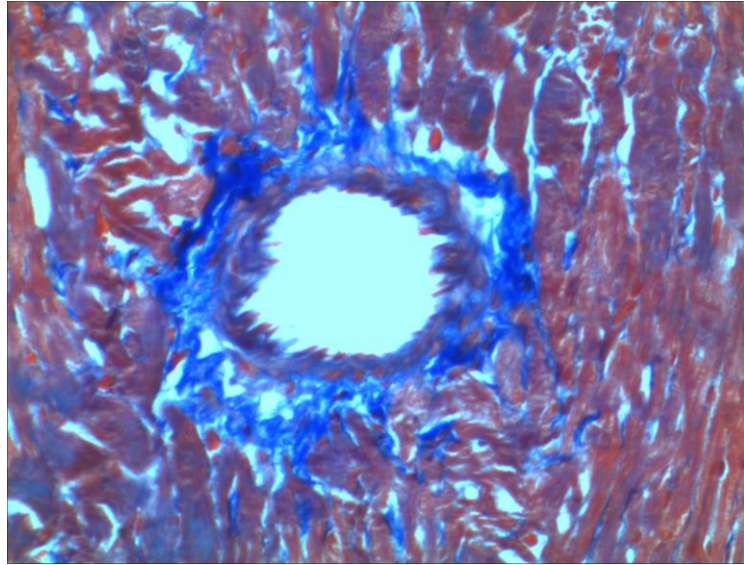


Рисунок 5.9 – Структурні зміни у серці тварин 1 серії, через 7 діб після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихомом x 200

У 2 серії тварин при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином спостерігалось сильно виражене порушення тинкторіальних властивостей м'язових волокон, розшарування тканини міокарда, значний набряк строми, помірний набряк кардіоміоцитів і судинної стінки з явищами лімфогістіоцитарної інфільтрації останньої. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.10), у судинах відмічено наявність тромбів, фіброзування стінок артерій.

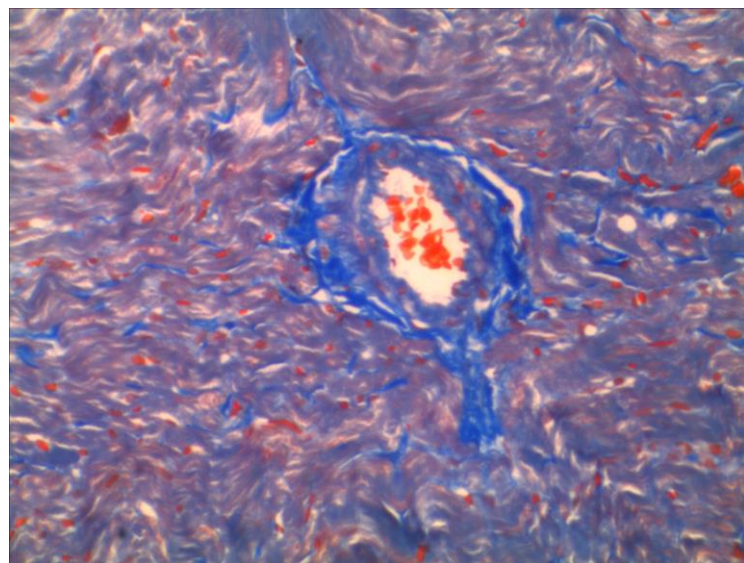


Рисунок 5.10 – Структурні зміни у серці тварин 2 серії, через 7 діб після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихомом x 200

У 3 серії тварин при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином у цей термін дослідження спостерігалось сильно виражене порушення тинкторіальних властивостей м'язових волокон, значний набряк кардіоміоцитів, строми, тромбоз судин середнього діаметру, нерівномірна десквамація ендотеліоцитів на внутрішній поверхні артерій. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.11), мікроскопічно спостерігався набряк і контрактурні зміни кардіоміоцитів, виражений фіброз.

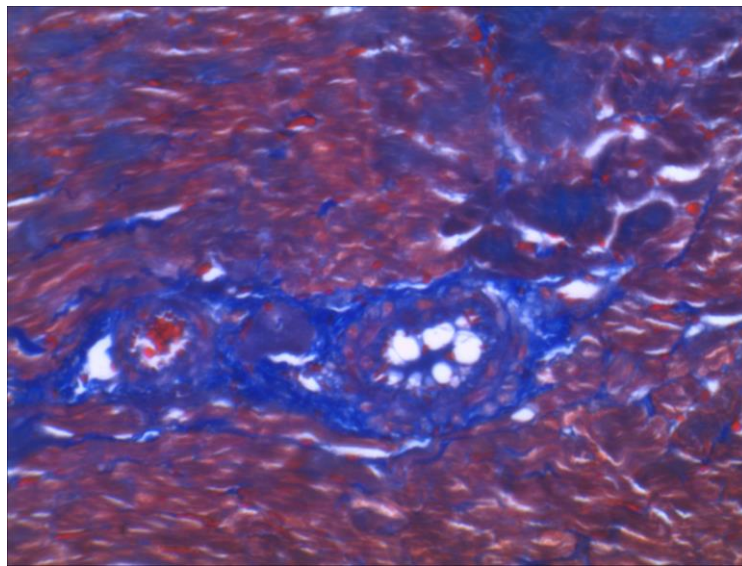


Рисунок 5.11 – Структурні зміни у серці тварин 3 серії, через 7 діб після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихромом x 200

У 4 серії тварин при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином у цей термін дослідження спостеріглося порушення організаційної структури кардіоміоцитів, виражений набряк кардіоміоцитів, судинної стінки, у полі зору відмічено виражені явища нерівномірно вираженої лімфогістіоцитарної інфільтрації. У полі зору було багато ділянок з відсутніми ядрами кардіоміоцитів, що вказувало на їх набряк, набряк строми і судинної стінки, відмічено відсутність ендотеліоцитів у судинах або нерівномірну десквамацію ендотеліоцитів на внутрішній поверхні артерій. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.12), мікроскопічно спостерігався фіброз адвентицію. У судинах не відмічено формених елементів крові.

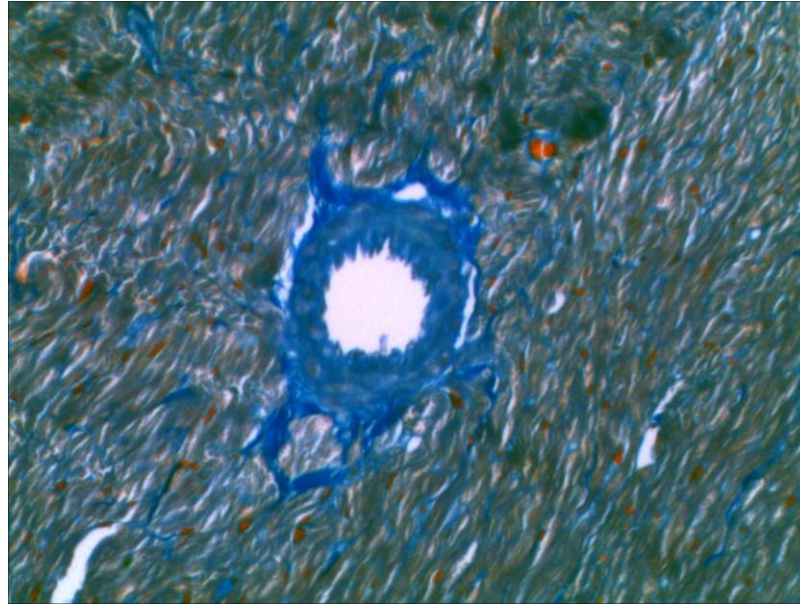


Рисунок 5.12 – Структурні зміни у серці тварин 4 серії, через 7 діб після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихомом x 200

Через 14 діб АПС при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином у 1 серії щурів виявлено помірний набряк строми і виражений набряк кардіоміоцитів. Спостерігалось значно виражене кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.13), було вираженіше розростання адвентиції судин і периваскулярного простору, набряк кардіоміоцитів. Відмічено внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів.

У 2 серії тварин при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином відмічено виражене порушення тинкторіальних властивостей, спостерігалися ділянки з відсутніми ядрами кардіоміоцитів та набряком останніх, кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла було вираженим, вени кровонаповненні. У венозній стінці та навколо вен відмічено лімфогістіоцитарну інфільтрацію. Спостерігалось потовщення стінок артерій, їх набряк, кровонаповнення. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.14), було вираженіше порушення ендотеліоцитів судинної стінки. У судинах відмічено наявність тромбів.

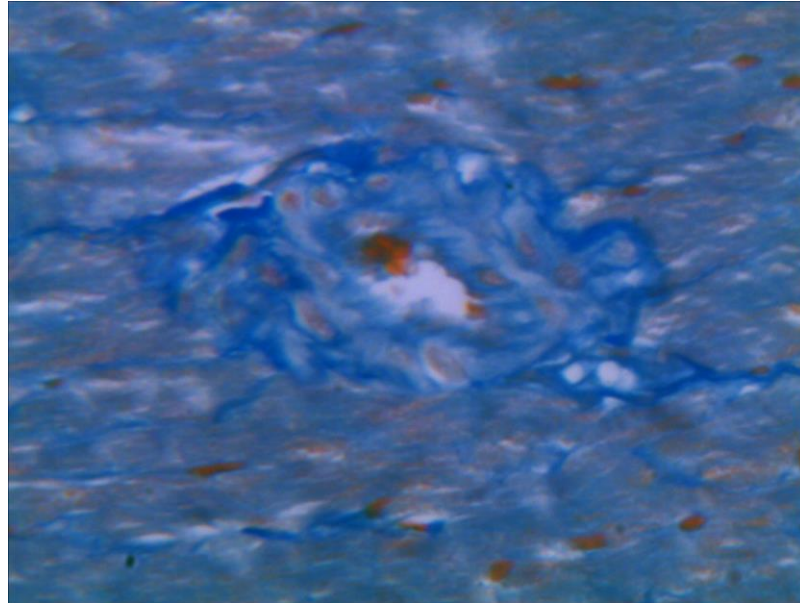


Рисунок 5.13 – Структурні зміни у серці тварин 1 серії, через 14 діб після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихомом x 200

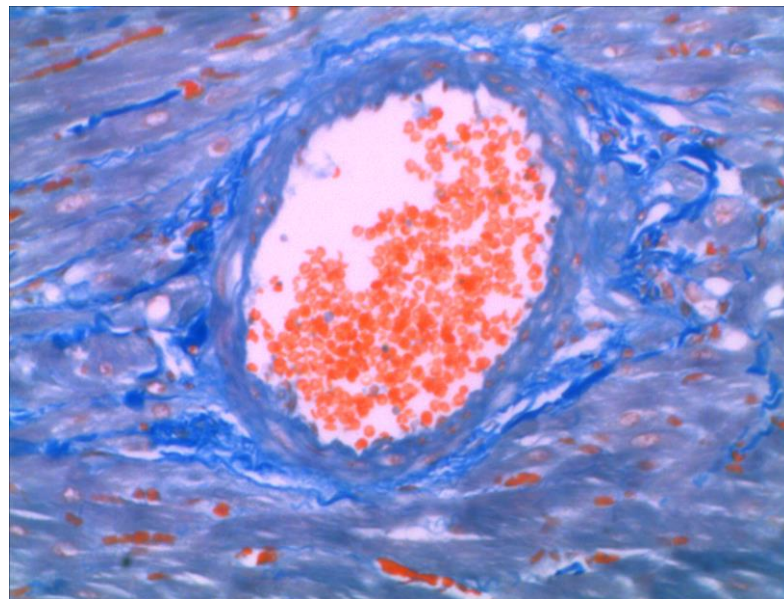


Рисунок 5.14 – Структурні зміни у серці тварин 2 серії, через 14 діб після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихомом x 200

У 3 серії тварин при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином у цей термін дослідження спостерігалось значне порушення тинкторіальних властивостей м'язових волокон, набряк кардіоміоцитів, виражений набряк судинної стінки, значний набряк строми, незначний тромбоз судин

середнього діаметру з організацією внутрішньосудинних тромбів, проростанням їх сполучною тканиною, вихід еритроцитів із судинного русла у субепікардіальному шарі. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.15), мікроскопічно спостерігався виражений набряк строми і стінки артерій, внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів.

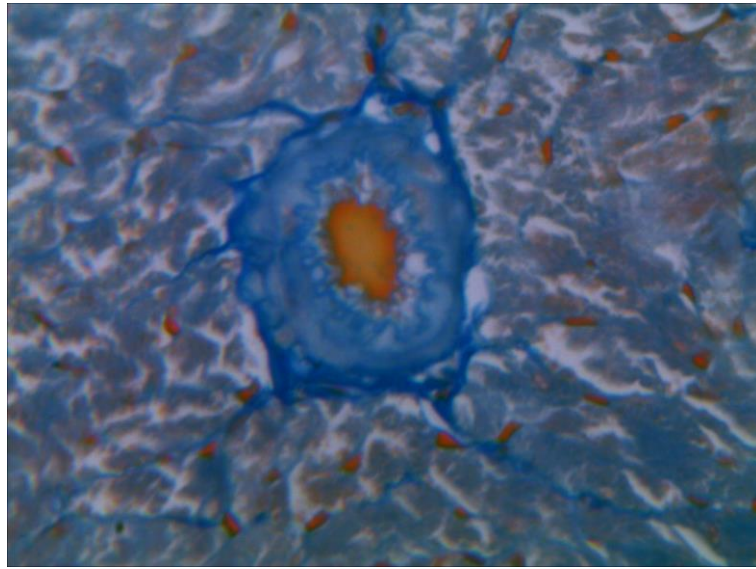


Рисунок 5.15 – Структурні зміни у серці тварин 3 серії, через 14 діб після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихомом x 200

У 4 серії тварин при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином у цей термін дослідження спостерігалось виражене порушення тинкторіальних властивостей м'язових волокон, значний набряк кардіоміоцитів, набряк строми, тромбоз судин середнього діаметру, нерівномірну десквамацію ендотеліоцитів на внутрішній поверхні артерій, руйнування ендотеліоцитів. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.16), мікроскопічно спостерігався некроз кардіоміоцитів, виражений набряк строми і стінки артерій.

Через 28 діб АПС при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином у 1 серії тварин відмічено набряк строми, виражений набряк кардіоміоцитів, кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла. У просвіті артерій спостерігалось кровонаповнення, стінки їх були потовщені. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.17), було вираженіше розростання

сполучної тканини, набряк строми і кардіоміоцитів, стінок артерій. У судинах відмічено наявність тромбів.

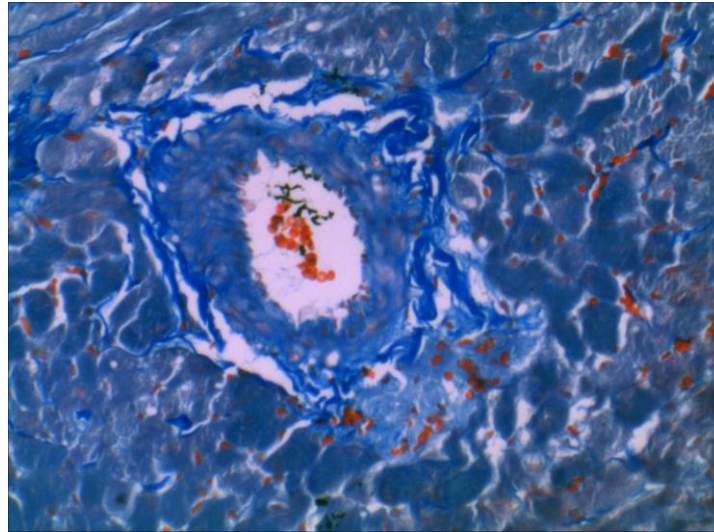


Рисунок 5.16 – Структурні зміни у серці тварин 4 серії, через 14 діб після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихомом x 200

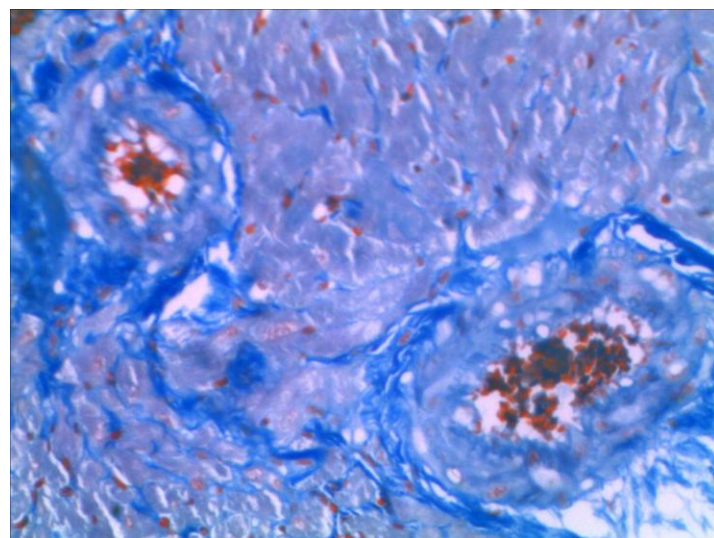


Рисунок 5.17 – Структурні зміни у серці тварин 1 серії, через 28 діб після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихомом x 200

У 2 серії щурів при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином спостерігалось значне кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла, виражений набряк кардіоміоцитів, набряк строми, набряк судинної стінки з лімфогістіоцитарною інфільтрацією. Зміни були значно вираженішими у цей

термін дослідження, порівняно з 1 серією тварин. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.18), було вираженіше розростання сполучної тканини, набряк строми і кардіоміоцитів, стінок артерій. У судинах відмічено наявність тромбів.

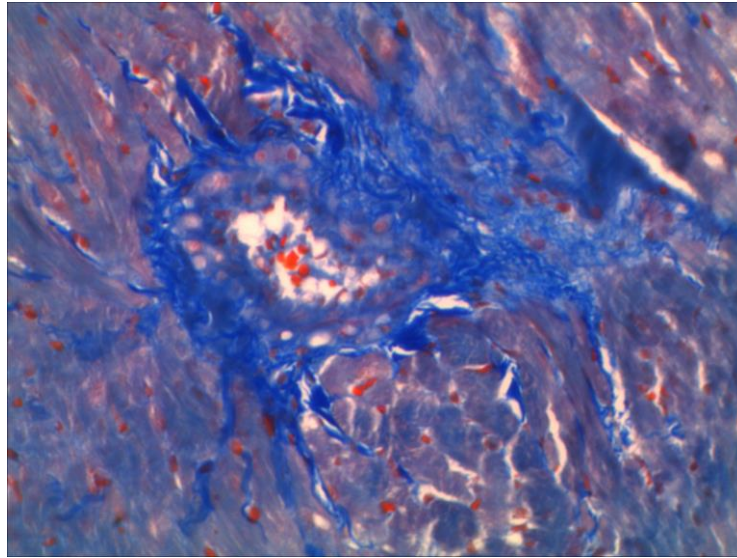


Рисунок 5.18 – Структурні зміни у серці тварин 2 серії, через 28 діб після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихромом x 200

У 3 серії тварин при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином у цей термін дослідження спостерігалось незначне порушення тинкторіальних властивостей м'язових волокон, значний набряк кардіоміоцитів, виражений набряк судинної стінки, набряк строми, незначний тромбоз судин середнього діаметру, нерівномірну десквамацію ендотеліоцитів на внутрішній поверхні артерій. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.19), у судинах спостерігалось порушення ендотелію, набряк стінок, стромальний набряк. Відмічено порушення тинкторіальних властивостей міокарда.

У 4 серії тварин при забарвленні препаратів гематоксилін-еозином у цей термін дослідження спостерігалось порушення тинкторіальних властивостей м'язових волокон, значний набряк кардіоміоцитів, виражений набряк строми, в окремих судинах зустрічався тромбоз, у всіх судинах була нерівномірна десквамація ендотеліоцитів на внутрішній поверхні артерій,

руйнування ендотеліоцитів. У препаратах, забарвлених Азан-трихромом (рис. 5.20), у судинах спостерігалось порушення ендотелію, набряк стінок, стромальний набряк. У двох серіях відмічено порушення тинкторіальних властивостей міокарда, некроз кардіоміоцитів, проростання тромбів сполучною тканиною.

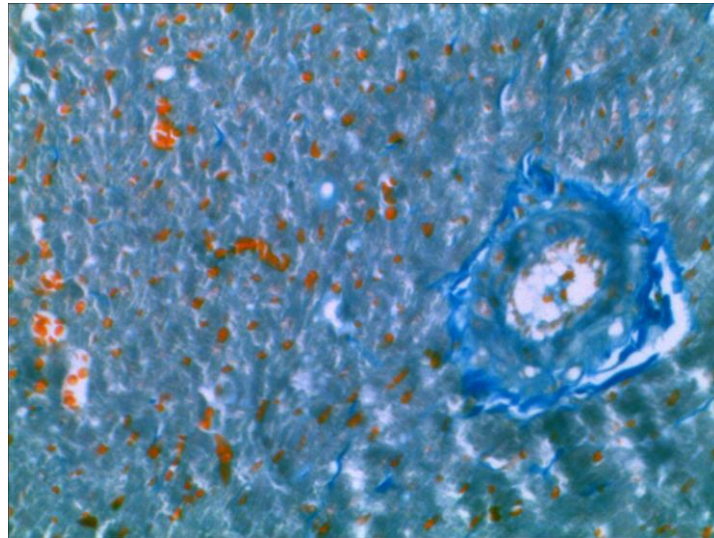


Рисунок 5.19 – Структурні зміни у серці тварин 3 серії, через 28 діб після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихромом x 200.

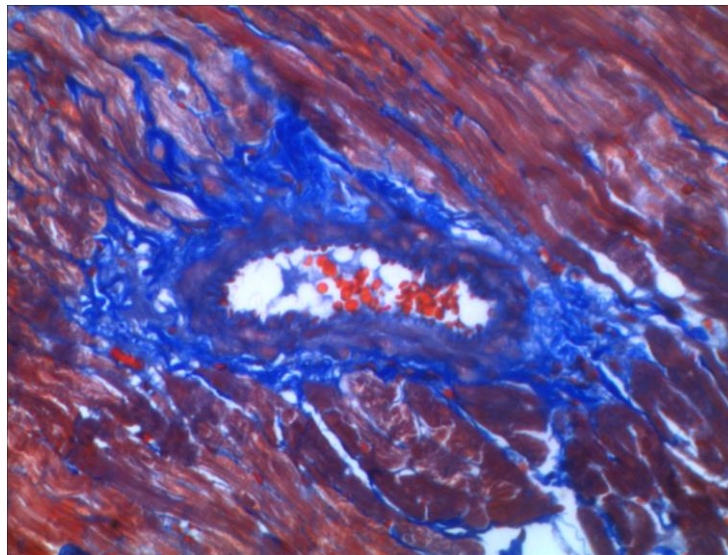


Рисунок 5.20 – Структурні зміни у серці тварин 4 серії, через 28 діб після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихромом x 200.

Отже, при розвитку АПС у міокарді спостерігаються набряк кардіоміоцитів та окремих м'язових волокон, порушення їх тинкторіальних властивостей, ендотеліоцитів. Якщо у 2 серії переважають розлади у гемоциркуляторному руслі, то у 3 і 4 серіях – порушення тинкторіальної структури міокарда. Збільшення часу спостереження пов'язане із наростанням сполучнотканинних елементів як навколо судин, так і у міокарді.

Висновки до розділу 5.

1. При розвитку метаболічної кардіоміопатії у міокарді щурів спостерігається набряк кардіоміоцитів, стінки судин, строми та окремих м'язових волокон, порушення їх тинкторіальних властивостей, руйнування ендотеліоцитів. У щурів, які зазнали стресу, переважають розлади гемомікроциркуляторного русла, у тварин, які зазнали гонадектомії, – порушення тинкторіальних властивостей м'язових волокон, набряк. Збільшення часу спостереження поєднується із розростанням сполучнотканинних елементів як навколо судин, так і у міокарді, що найбільше виражено у серії щурів, які зазнали поєднання гонадектомії та стресу.

За результатами наукових досліджень, відображених у даному розділі, опубліковано наукові праці автора [227, 229, 239].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захворювання серцево-судинної системи займають провідне місце серед проблем сучасної медицини як в Україні, так і у світі [240]. В Україні дане питання особливо загострилося з початком повномасштабної війни [241]. У сучасних наукових джерелах стрес розглядається як модифікатор розвитку ССЗ [242]. Гострий і хронічний стрес є факторами ризику серцево-судинної патології, оскільки наслідки стресу та дистрес спричинюють в організмі багато порушень. При гострому стресі відбувається активація симпатичного відділу АНС і зниження активності парасимпатичного відділу АНС, у результаті транзиторно зростає артеріальний тиск, ЧСС, виникає дисфункція ендотелію, підвищується зсідання крові, рівень глюкози, ліпідів [243]. При дистресі, при дисбалансі АНС, активується гіпофізарно-тиреоїдно-надниркова вісь регуляції з гіперпродукцією кортизолу. У результаті артеріальний тиск стає стабільно підвищеним, посилюються порушення вуглеводного і ліпідного обміну, зростає ризик розвитку атеросклерозу [244]. При гострому стресі така активація відбувається тільки при дії стресора, а при хронічному – продовжує діяти не тільки під час впливу стресорного фактора, але й тривалий час по його закінченні [245]. Підвищення рівня кортизолу в сечі вважається предиктором розвитку ССЗ [246].

В умовах війни потрібно пам'ятати про розвиток посттравматичних стресових розладів, тривоги, депресії, які найбільше торкаються людей старшого віку і жіночої статі та є незалежними чинниками ССЗ [247]. Так, наявність депресії підвищує частоту розвитку ішемічної хвороби серця у 1,3–1,5 раза, наявність тривоги – на 26–41 %, а інших ССЗ – на 52 % [248]. При цьому значна роль у збільшенні ризику ССЗ відводиться зростанню активності симпато-адреналової системи, дисфункції ендотелію з активацією

запалення низького рівня градації, окиснювальному стресу та посиленню агрегації тромбоцитів [249].

На сьогодні велика кількість людей зазнає впливу надмірного стресу, який безпосередньо впливає на функцію міокарда [250]. Іншою проблемою сучасності є малорухомий спосіб життя, який є фактором ризику розвитку ССЗ [251]. Відомо, що стрес викликає пригнічення синтезу тестостерону та сперматогенезу, а відтак проблема поширеності чоловічого безпліддя тільки наростає [124, 136]. COVID-19 у всьому світі не тільки сприяв малорухомому способу життя завдяки тривалим карантинним обмеженням, а й безпосередньо вражав яєчка через вплив на ACE₂-рецептори [104, 105, 107]. Гіпогонадизм також сприяє розвитку серцево-судинної патології [37]. У хворих на COVID-19 доведено безпосередній вплив вірусу на міокард [252]. Отже, відслідковується багатогранний, комплексний вплив на розвиток ССЗ сукупності факторів: стресу, гіпогонадизму, малорухомого способу життя з розвитком оксидативного стресу, запалення, порушення балансу АНС. Крім того, не виключено і поєднання цих факторів на організм.

Для відображення процесу розвитку серцево-судинної патології обрано катехоламінову модель пошкодження міокарда [253, 254, 255]. При цьому викликаються зміни не тільки в міокарді, а й в інших органах і системах, що, у свою чергу, впливає і на сам міокард, розвивається метаболічна кардіоміопатія. І на цій катехоламіновій моделі протягом 30 днів можна прослідкувати розвиток кардіосклеротичних змін у серці [206-209].

При аналізі механізму впливу на організм щурів тривалого гіподинамічного стресу, гіпогонадизму та їх поєднання нами виявлено активацію ПОЛ як у серці, так і крові тварин. Причому найбільше накопичення у серці та крові ДК, ТК, ТБК-ап було викликано стресом. Поєднана патологія спричинювала у крові найменше накопичення продуктів ПОЛ, а у серці зниження ДК і ТК, але зростання ТБК-ап. Такі особливості розвитку оксидативного стресу при дії хронічного стресу (20, 40, 60 днів)

отримані іншими вченими [256]. І активацію ПОЛ в організмі кастрованих мишей і у людей із зниженим рівнем тестостерону також прослідковували інші автори [257, 258]. Серед механізмів розвитку оксидативного стресу прослідковується експресія трьох підтипів НАДФН-оксидази, а також підвищення співвідношення Вах до Vcl-2, що супроводжувалося посиленням активності каспази 3. Крім того, кастрація збільшує кількість апоптичних клітин у сім'яних бульбашках [257], що може з часом призводити до вагоміших патологічних змін в організмі. Менші зміни ПОЛ у серці і крові кастрованих тварин, порівняно з тваринами, які зазнали стресу, можна пояснити зменшенням в організмі тварин тестостерону, який виявляє прооксидантні властивості. Розвиток нітрозативного стресу мав таку ж закономірність, як і оксидативного стресу: вміст нітрит-аніону найбільше зростав у щурів 2 серії, зменшувався – у 4 серії.

Зменшення показників ПОЛ і нітрит-аніону у 4 серії щурів можна пояснити компенсаторною реакцією, оскільки це єдина група тварин, в якій, порівняно з контролем 1 серії, збільшилися значення усіх досліджуваних фракцій ОМП. Очевидно, їх зростання відбувається через порушення балансу між синтезом і оксидацією протеїнів, зменшення активності протеаз, які вибірково розщеплюють окисдовані форми протеїнів. Опосередковано цей механізм доречний, оскільки в літературі є дані про зростання канцерогенезу при стресі і зниженні рівнів статевих гормонів [259]. А з іншого боку, однією з причин зростання ОМП може бути значна інтенсифікація ПОЛ. У наших досліджах відмічено зменшення ОШ і зростання ТБК-ап, що може вказувати на зменшення знешкодження продуктів ПОЛ, і, як наслідок, відносну інтенсифікацію процесів пероксидного окиснення ліпідів. Відомо, що малоновий диальдегід реагує з лізиновими залишками протеїнів, спричиняє їх деградацію і при цьому утворюється багато цитотоксичних сполук. Цей механізм теж реальний, оскільки в усіх групах зростають ЦК, але їх значення достовірно не відрізняються від тварин серії 2 і 3, хоча, на фоні

значно меншої активації ПОЛ, таке пояснення теж можна вважати доцільним. Інтенсифікація ОМП пов'язана також із зменшенням металоензимів, таких як супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, цитохром Р-450. У 4 серії тварин у крові зменшилася СОД, але каталазна активність, порівняно з іншими групами, зросла, а у серці зменшилися і СОД, і Кат, що дає підставу думати і про цей механізм.

Зростання ОМП можна розглядати і як захисний механізм. Фрагментовані та денатуровані протеїни є субстратами для внутрішньоклітинних протеаз. Їх зростання сприяє захисту організму від патологічних, старих протеїнів, сприяє гуморальному імунітету, захищає тканини від надмірного руйнування протеазами при низькоградуйованому запаленні. Зокрема, у 4 серії щурів виявлено найбільшу концентрацію СРП.

Хронічний викид глюкокортикоїдів і катехоламінів у кровообіг при тривалому стресі активує механізми пошкодження, викликає метаболічні зміни, пов'язані з окиснювальним стресом і запаленням. Дослідники стверджують, що тривалий стрес може бути причиною хронічних дегенеративних захворювань [258]. Дійсно, в усіх серіях щурів отримано збільшення С-реактивного протеїну і прозапальних цитокінів. Так, концентрація ІЛ-1 β була вищою у тварин, які зазнали стресу і щурів, які були кастровані, ІЛ-2 і ФНП- α – у гонадектомованих щурів.

Щодо захисних механізмів, то відмічено підвищення ОШ, що вказує на інтенсивне знешкодження продуктів ПОЛ у серці тварин усіх серій. Правда у крові спостерігалось навпаки, їх зниження у щурів, які зазнали поєднаної патології, і незмінений їх вміст у тварин, які зазнали стресу, що може бути пов'язано з накопиченням продуктів ПОЛ у інших органах. Також відмічено збільшення протизапальних інтерлейкінів: ІЛ-4 у тварин, які зазнали стресу і гонадектомії, а ІЛ-10 – у тварин, які зазнали стресу і поєднаної патології.

Значну протекторну роль відіграють і антиоксиданти. Так, стрес і поєднана патологія супроводжуються зниженням у крові СОД. Але у всіх

серіях, найбільше серед тварин, які зазнали поєднаної патології, збільшилася каталазна активність. Також у тварин, які зазнали стресу, і тих, які були гонадектомовані, збільшився вміст церулоплазміну. При поєднаній патології вміст ЦП значно знизився. У серці відмічено зменшення СОД активності у тварин, які зазнали стресу, і поєднаної патології та збільшення каталазної активності у щурів, які зазнали стресу, і гонадектомованих щурів, але її зменшення у самців із поєднаною патологією. Аналогічні дані знайдено й у літературі. Так, у кастрованих мишей у кардіоміоцитах лівого шлуночка виявляється зниження активності СОД, глутатіонпероксидази, але збільшення рівнів малонового діальдегіду і мутації делеції мітохондріальної ДНК [260]. А тестостерон посилює в експерименті антиоксидантну систему в серці, зокрема СОД, каталазну активність, глутатіонпероксидазу і зменшує вміст малонового діальдегіду у тварин з діабетом [261].

Відомо, що зменшення тестостерону у здорових осіб спричинює порушення діастолічної функції лівого шлуночка [262], але нами відмічено на ЕКГ тільки дистрофічні зміни у лівому шлуночку, хоча вони виявилися статистично недостовірними, у 3 і 4 серіях, порівняно з 1 серією щурів.

Активація ПОЛ і зростання деструкції протеїнів призвело до розвитку ендогенної інтоксикації, що проявлялося накопиченням ЦК і МСМ. Так, МСМ₂₃₈ зросли у 3 і 4 серіях щурів, МСМ₂₅₄ збільшилися в усіх серіях, але максимально у тварин 3 серії, МСМ₂₆₀ також підвищилися найбільше у 3 серії щурів, а у 2 серії – зменшилися, МСМ₂₈₀ зросли в усіх серіях тварин, але найбільше у 4 серії. Такі результати можуть вказувати на розвиток поліорганної недостатності, що особливо виражено у гонадектомованих щурів. У 4 серії тварин значне зростання МСМ поєднувалося із збільшенням ОМП, що вказувало на руйнування білків, а у 3 – із найбільшим підвищенням прозапальних цитокінів.

Оскільки піддослідні тварини зазнали стресу і гонадектомії, очевидно, що у них відбулася активація симпато-адреналової системи, що підтверджено

зменшенням M_o (збільшилося виділення наднирковими залозами адреналіну), зниженням AM_o тільки у 2 серії щурів (зменшилося виділення норадреналіну симпатичними терміналями); зменшенням варіаційного розмаху тільки у 3 серії тварин, що вказувало на зниження тонусу парасимпатичного відділу АНС, і в них же було найбільше напруження регуляторних механізмів. У 2 серії ІН знизився, що могло вказувати на виснаження процесів регуляції, і найбільш імовірно пов'язано із розвитком оксидативного стресу. У 4 серії щурів зміни кардіоінтервалографічних показників були аналогічні 2 серії тварин. Чутливим показником холінергічно-адренергічних взаємовідносин є ВПР. Збільшення його вказує на зсув автономного балансу серцевого ритму в бік симпатичної регуляції, що спостерігалось тільки у щурів 3 серії. Зменшення ІВР відмічено у 2 і 4 серіях щурів. Така компенсаторна парасимпатикотонія може мати кисеньзберігаючий ефект, а з другого боку бути небезпечним предиктором раптової зупинки серця.

При аналізі досліджуваних показників після введення адреналіну виявлено, що у крові і серці тварин зростає вміст продуктів ПОЛ, причому уже з першого терміну дослідження, а ступінь і максимальне їх накопичення залежав від серії щурів. Так, у сироватці крові щурів 1 серії найбільше накопичення ДК і ТК було через 14 діб, ОШ – через 3 доби, а ТБК-ап – через 7 діб і продовжувало залишатися високим до кінця експерименту. ОШ через 7 діб і до кінця експерименту були нижчими контрольних значень. У наших дослідах у щурів збільшувалися ТБК-ап через 7 діб і продукти ПОЛ вже не встигали знешкоджуватися, на що вказувало у цей термін дослідження зменшення ОШ. Подібні результати отримали й інші науковці [263]. У їхніх дослідах з 10 по 17 доби йшло виснаження антиоксидантного захисту, що спричинювало розвиток оксидативного стресу та пошкодження.

Нами отримано збільшення усіх досліджуваних антиоксидантів із максимальною активністю СОД через 3 і 7 діб, а Кат і вмісту ЦП – через 7 і

14 діб. Таке зростання антиоксидантів і продуктів ПОЛ вказує на інтенсифікацію процесів пероксидного окиснення. Виражене пошкодження ендотеліоцитів, набряк строми, кардіоміоцитів, з формуванням кардіосклерозу якраз і відповідало термінам накопичення продуктів ПОЛ.

Накопичення нітрит-аніону було найбільшим через 1 і 3 доби, що підтверджувалося на гістологічних препаратах деструкцією ендотеліоцитів уже з першого терміну дослідження, але не було найбільше виражене у даній серії тварин. ОМП теж зростали, починаючи з першого терміну дослідження, досягаючи максимальних значень через 3 доби, що також у цей термін дослідження поєднувалося з вираженішим розростанням сполучної тканини, набряком строми і кардіоміоцитів, стінок артерій. На мікропрепаратах відмічено порушення системи гемостазу з розвитком тромбів і внутрішньосудинним гемолізом еритроцитів. У цей же час у препаратах серця були виявлені вогнища лімфогістіоцитарної інфільтрації, що вказувало на розвиток запалення. Дійсно, усі цитокіни були підвищені протягом усіх термінів дослідження. ІЛ-1 β та ІЛ-10 були найвищими через 1 добу, ІЛ-2 – через 14 діб. Зростання протизапальних ІЛ-4 та ІЛ-10 якраз і сприяло меншому пошкодженню міокарда у цій серії щурів. Від початку експерименту наростав СРП, який досягав максимальних цифр через 14 діб, що може вказувати на вторинну альтерацію [264, 265]. Оскільки фіброзоутворення є активним процесом, то зменшення СРП через 28 діб можна пов'язати із сформованим кардіосклерозом, що знайшло підтвердження на гістологічних препаратах. Також протягом усього дослідження були підвищені ЦК з максимальним їх накопиченням через 3–14 діб. Таке їх зростання може вказувати на пошкодження, генералізацію запальної реакції, що дійсно поєднувалося із зростанням цитокінів. З іншого боку це можна розцінити як захисно-компенсаторну реакцію, спрямовану на зв'язування надлишку циркулюючих антигенів. І одна, і друга думка доцільна, оскільки відмічено наростання ендогенної інтоксикації. МСМ₂₃₈

було найбільше через 14 діб, M_{254} і M_{280} – через 3 доби, M_{260} – через 7 діб. Максимально збільшилися M_{254} через 3 доби, що вказує на значне руйнування пептидних зв'язків, можливо, пов'язане з репарацією, оскільки протягом перших двох діб відбувається максимальне руйнування кардіоміоцитів. Через 14 діб M_{238} , тобто амінопептидна фракція, зросла найбільше, що можливо пов'язане з вторинною альтерацією, оскільки у цей термін активувалися і ПОЛ.

У серці щурів 1 серії максимальне накопичення ДК, ТК і ТБК-ап виявлено через 14 діб, а ОШ були меншими контрольних значень у всі терміни дослідження. П'ятнадцята доба очевидно відповідає наростанню фіброзоутворення, що підтверджується на препаратах, зафарбованих Азан трихромом, вираженішим розростанням адвентиції судин і периваскулярного простору. Такі зміни підтверджуються зростанням OMP_{430} і OMP_{530} , хоча OMP_{370} були найвищими через 1 і 3 доби, що підтверджується порушенням тинкторіальних властивостей міокарда і вказує на руйнування кардіоміоцитів у ці терміни дослідження. Щодо антиоксидантної активності, то вона зменшувалася протягом усього експерименту, що й відповідно підтверджено морфологічними змінами у серці. У 1 серії щурів, за ступенем зростання показників, спостерігалось найбільший ступінь зростання показників, що свідчать про розвиток оксидативного стресу.

Регуляторні процеси вказували на зменшення виділення норадреналіну нервовими терміналями через 1 добу, адреналіну наднирковими залозами через 3 доби і, відповідно, збільшення тонузу парасимпатичного відділу АНС і зменшення механізмів регуляції у цей термін дослідження. Відомо, що протягом перших 2 діб запускаються реакції, направлені на пристосування до підвищених потреб організму в кисні та енергії [266]. Такі механізми направлені на зменшення потреби в кисні при початку руйнування кардіоміоцитів. Оскільки через 1 добу виразніші відхилення мала АМо, то це вказує на розвиток метаболічної кардіоміопатії. Через 3 доби більші зміни

мав ΔX , а також відмічено зменшення ЧСС, ІН, що можна розцінити не тільки як компенсаторну реакцію, але і як уразливий період для виникнення аритмій на фоні недостатніх механізмів регуляції при кардіоміопатії [267]. А оскільки на ЕКГ через 3 доби відмічено зростання інтервалу PQ, то це підтверджує високий ризик розвитку фатальних аритмій.

У сироватці крові щурів 2 серії найбільше накопичення ДК і ТК було через 1 добу, ОШ – через 3 доби, а ТБК-ап через 14 діб. Причому, тільки ТБК-ап виявилися вищими контрольних показників даної серії, а ДК і ОШ – у всі інші терміни, крім зазначених вище, були значно менші. Вираженої інтенсифікації ПОЛ у організмі тварин, які зазнали стресу, при розвитку метаболічної кардіоміопатії не виявлено. Правда, сам тривалий гіпокінетичний стрес викликав значну активацію процесів ПОЛ. Можливо, організм адаптувався до хронічного стресу, а введення адреналіну спричинило швидку адаптацію. Зазначимо, що доза кардіотоксична, але така, що не викликає смертності щурів [205]. Щодо змін ТБК-ап і ДК, то через 7 діб і до кінця дослідження вони були значно меншими, ніж у щурів 1 серії.

У дослідах протягом усього терміну спостереження отримано зростання СОД і ЦП, але зменшення Кат. СОД і каталазна ативності були меншими, порівняно з 1 серією щурів, а ЦП – вищим. Згідно даних літератури, ЦП відіграє провідну роль у нейтралізації активних форм кисню, є головним позаклітинним антиоксидантним ферментом, що має СОД-активність [268].

Накопичення нітрит-аніону було у даній серії вищим, порівняно з 1 серією щурів, і найбільшим через 14 діб. У 2 серії були найбільше виражені порушення мікроциркуляторного русла, що пов'язано із розвитком нітрозативного стресу, або зростання оксиду нітрогену спричинило порушення ендотеліоцитів і спазм судин мікроциркуляторного русла, підвищення кровоточивості, а пізніше тромбоутворення.

Розвиток карбонільного стресу був також вираженим не значно. ОМП зростали, починаючи вже через 1 добу, але були значно меншими, порівняно з попередньо описаною серією щурів, до 15 доби. В усі терміни дослідження на гістологічних препаратах виявлено порушення системи зсідання крові, а через 28 діб фіброзні зміни були більшими, порівняно з 1 серією щурів. Ендотеліальна дисфункція може бути пов'язана із запаленням, оскільки відмічено високі показники СРП протягом усього дослідження. Також виявлено зростання ІЛ-1 β від 2 до 8 доби, ІЛ-2 – через 1 і 28 діб, ФНП- α – через 1 і 3 доби, зменшення ІЛ-4 і збільшення ІЛ-10 у всі терміни дослідження, крім останнього. Аналогічні результати отримано у тварин і людей з посттравматичними стресовими розладами [269]. Правда, немає однозначної думки щодо зв'язку запалення і посттравматичних стресових розладів. Учені вважають, що запалення може відігравати важливу роль у патогенезі посттравматичних стресових розладів, а останні можуть стимулювати розвиток запалення. У даній серії тварин, при сформованому кардіосклерозі, запальна реакція зменшується. Також протягом усього дослідження були підвищені ЦІК, що вказує на пошкодження та генералізацію запалення, що можна розцінити як захисно-компенсаторну реакцію, спрямовану на зв'язування надлишку циркулюючих антигенів. Останнє підтверджується наростанням ендогенної інтоксикації. МСМ₂₃₈, МСМ₂₅₄ і МСМ₂₆₀ було найбільше через 14 і 28 діб, МСМ₂₈₀ – через 1 добу. Максимально зросли фракції МСМ₂₃₈ і МСМ₂₆₀, тобто амінопептидна і нуклеотидна. І найбільша ендогенна інтоксикація у цій серії відмічена при формуванні кардіосклерозу, тобто через 28 діб.

У серці щурів 2 серії, як і у сироватці крові, також виявлено зміни. Так, максимальне накопичення ДК і ТК було через 1 добу, ТБК-ап – через 14 діб, а ОШ були підвищені тільки через 3 доби, і меншими контрольних значень у всі інші терміни дослідження. ОМП₃₇₀ були найвищими через 7, 14 і 28 діб, ОМП₄₃₀ – через 14 і 28 діб, ОМП₅₃₀ – через 3 і 28 діб, що підтверджується

порушенням тинкторіальних властивостей міокарда і вказує на посилене руйнування кардіоміоцитів і фіброзоутворення у ці терміни дослідження. Щодо антиоксидантної активності, то СОД зростала в усі терміни дослідження, досягаючи максимальних значень через 28 діб, а Кат в усі терміни дослідження була меншою контролю 2 серії, але значно вищою, порівняно з тваринами 1 серії.

Регуляторні процеси вказували на зменшення виділення адреналіну наднирковими залозами через 1 добу, посилення виділення норадреналіну нервовими терміналями через 1 і 3 доби, зменшення парасимпатичного тону АНС, і наростанням регуляторних механізмів. Очевидно, що хронічний стрес сприяв розвитку алярм-реакції на додатковий стресорний чинник, яким було введення адреналіну. Смертності серед тварин це не викликало, але вже через 7 діб відмічено достовірне зростання амплітуди зубця Т, що вказувало на гіпоксію лівого шлуночка і підтверджувалося значним порушенням тинкторіальних властивостей міокарда, некрозом і набряком кардіоміоцитів. Через 28 діб відмічено зменшення виділення адреналіну наднирковими залозами, виділення норадреналіну нервовими терміналями, збільшення парасимпатичного тону АНС, і різке зниження регуляторних механізмів, що при наявності мікроциркуляторних розладів, кардіосклерозу, запалення і змін судинної стінки може спричинити раптову зупинку серця [270].

У сироватці крові щурів 3 серії найбільше накопичення ДК і ТК було через 1 добу, ТБК-ап – через 14 діб, а ОШ були весь час меншими контролю даної серії. ТБК-ап були меншими, порівняно з 1 і 2 серіями щурів. ОШ є кінцевими продуктами взаємодії вторинних продуктів ПОЛ з аміновмісними сполуками [271]. Їх зменшення вказує на порушення знешкодження продуктів вільнорадикального окиснення.

Щодо антиоксидантів отримано збільшення СОД через 3, 7 і 14 діб, а через 28 діб – її зниження. Каталазна активність зростала в усі терміни за

виключенням терміну через 7 діб, а церулоплазмін був вищим контролю через 1, 3, 7 і 14 діб. Таке підвищення антиоксидантів, при збільшенні ДК, ТК і ТБК-ап, вказує на інтенсифікацію процесів ПОЛ.

Накопичення нітрит-аніону було найбільшим, порівняно з іншими серіями, і було високим у всі терміни, з максимумом через 14 і 28 діб, що підтверджувалося на морфологічних препаратах пошкодженням кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, розвитком кардіосклерозу уже через 1 добу. Виражене пошкодження ендотеліоцитів, набряк строми, кардіоміоцитів, з формуванням кардіосклерозу, було особливо виражене через 7, 14 і 28 діб. Підвищення нітрит-аніону у цій серії можна пов'язати з вазодилатуючим ефектом [272]. Очевидно, що це дійсно так, оскільки на гістологічних препаратах кастрованих щурів не відмічено спазму судин мікроциркуляторного русла.

ОМП теж зростали, починаючи з першого терміну дослідження, досягаючи максимальних значень через 3 доби, що також у цей термін дослідження поєднувалося з вираженішим розростанням сполучної тканини, набряком строми і кардіоміоцитів, стінок артерій. Спостерігалось на гістологічних препаратах і порушення системи гемостазу. Відмічено також і запальний процес. Дійсно, ІЛ-1 β був найвищим через 1 добу і залишався високим через 3 і 7 діб, ІЛ-2 був вищим контролю тільки через 1 добу. ФНП- α виявився найбільшим через 1 добу і залишався високим через 3 і 7 діб. ІЛ-4 був меншим контролю через 3, 7 і 14 діб, а ІЛ-10 достовірно зростав у всі терміни дослідження за виключенням 15 доби. Наростання прозапальних цитокінів може вказувати на значний некроз кардіоміоцитів протягом першої доби, що активує запальну реакцію, стимулює репаративні процеси і може сприяти збільшенню зони ушкодження [273]. СРП теж зростав з початком експерименту і досягав максимальних цифр через 3, 7 і 14 діб. У даній серії щурів переважали деструкція кардіоміоцитів, їх набряк і набряк судинної стінки, починаючи з першого після уведення адреналіну терміну

дослідження. Зменшення СРП через 28 діб можна пов'язати із сформованим кардіосклерозом, що знайшло підтвердження на гістологічних препаратах.

Також протягом усього дослідження були підвищені ЦК з досягненням максимуму через 7 діб, а далі – з незначним зменшенням. Таке їх зростання може вказувати на пошкодження, генералізацію запальної реакції, що поєднувалося із збільшенням вмісту цитокінів. З іншого боку, це також можна розцінити як захисно-компенсаторну реакцію, спрямовану на зв'язування надлишку циркулюючих антигенів, оскільки відмічено наростання МСМ. МСМ₂₃₈ і МСМ₂₈₀ було найбільше через 3 доби, МСМ₂₅₄ – через 3 і 14 діб, МСМ₂₆₀ – через 14 діб. При аналізі змін фракцій МСМ можна відмітити, що МСМ₂₃₈ – це амінопептидна фракція, МСМ₂₅₄ – пептидна, МСМ₂₆₀ – нуклеотидна, МСМ₂₈₀ – хроматофорна або з ароматичними групами [274, 275]. У даній серії щурів найбільше руйнування амінопептидів, пептидів і ароматичних сполук відмічено через 3 доби, пептидів і нуклеотидів – через 14 діб, причому МСМ₂₅₄ і МСМ₂₃₈ накопичувалося найбільше. Очевидно, що руйнуються біологічно активні речовини, гормони, що може мати захисне значення, запобігати значному пошкодженню. Можливо, у ці терміни дослідження МСМ не встигають виводитися з організму, що може вказувати на залучення печінки і нирок у патологічний процес. Саме через 3 доби збільшувалися усі досліджувані ОМП, але не зрозуміло, чому через 3 доби найбільше підвищення було саме МСМ₂₈₀. Можливо, у цей час відбувається ендогенна стимуляція залишками зруйнованих гормонів, які можуть, ймовірно, активувати невідомий шлях біосинтезу їх перетворення на дофамін, норадреналін та адреналін [276]. Це – найімовірніше пояснення, оскільки у цей же час зростали найбільше АМо, ІН, ІВР, ПАПР, що вказувало на активацію саме симпатичного відділу АНС. Ученими встановлено, що через 2 місяці після кастрації у щурів лінії Вістар поглиблюється дисфункція регуляції серцевої роботи симпатичним відділом АНС, у плазмі крові підвищується рівень норадреналіну, у міокарді

знижується вміст норадреналіну та білка тирозингідроксилази [277]. Низький рівень тестостерону є незалежним фактором ризику повторної госпіталізації протягом 90 днів, підвищення смертності пацієнтів із серцевою недостатністю. Також у пацієнтів з низьким рівнем тестостерону спостерігається підвищення симпатичної нервової активності [278].

На сьогодні дані щодо кардіопротекторного впливу тільки естрогенів і пошкоджуючого впливу тестостерону на серце чоловіків є неоднозначними. Згідно даних літератури, тестостерон теж має кардіопротекторну дію. Він впливає на апоптоз [279], регулює міграцію лейкоцитів і утворення активних форм кисню [280], шлях оксид нітрогену – цГМФ [281]. На моделі ішемічно-реперфузійного ушкодження серця показано, що тестостерон зберігає кардіоміоцити шляхом активації АТФ-чутливих К-каналів і підвищення регуляції серцевих α_1 -АР тільки у молодих щурів-самців [282], зменшує експресію каспази-3, білка, критичного для апоптозу [283]. У наших досліджах щури були кастровані у препубертатному віці, що й позначилося на морфологічних змінах у серці. У даній серії тварин були виражені набряки кардіоміоцитів і судинної стінки, можна думати про захисний вплив тестостерону на інгібування ангіотензину II, що підтверджується даними літератури [284].

Тестостерон покращує мітохондріальну функцію у кардіоміоцитах, регулюючи експресію мітохондріальних генів [285], тому, можливо, через 3 доби в умовах дії адреналіну і некрозу кардіоміоцитів, якраз і поглиблюються прояви ішемії. Крім того, при розвитку запалення та зростанні ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 рівень тестостерону знижується. При цьому задіюється вісь регуляції, що включає гіпоталамус – гіпофізарну систему – статеві залози, з пригнічення вироблення тестостерону [286]. Оскільки ячок у тварин немає, кінцевою ланкою регуляції є кора надниркових залоз. Можливо, у останніх пригнічується вироблення статевих стероїдів, андрогенів, що й спричинює значне зростання МСМ хроматофорної фракції.

У серці щурів 3 серії максимальне накопичення ДК і ТК виявлено через 1 добу, ТБК-ап – через 7, 14 і 28 діб, а ОШ були меншими контрольних значень у всі терміни дослідження. Якщо перший термін відповідав найбільшому некрозоутворенню, то останні вказували на фіброз, що підтверджувалося морфологічно. Зміни підтверджуються і зростанням ОМП у всі терміни дослідження, з максимальним збільшенням через 3 доби, що підтверджувалося порушенням тинкторіальних властивостей міокарда, руйнуванням кардіоміоцитів. Ступінь зростання ОМП був найвищим у тварин 3 серії. Щодо антиоксидантної активності, то Кат була меншою протягом усього експерименту, а СОД – тільки через 1 добу, а далі вона збільшувалася, досягаючи максимальних значень через 14 діб.

Регуляторні процеси не були такими однозначними. Хвилеподібних змін зазнавали усі досліджувані показники. Найбільш уразливими з точки зору значного зниження ІН була друга доба, коли значно зріс тонус парасимпатичного відділу АНС. Якби у цей термін значно не активувалися процеси ПОЛ із зниженням антиоксидантної активності, то можна було б вважати це компенсаторним процесом, що зменшує роботу серця і виявляє кисеньзберігаючий ефект. Четверта доба була відносно спокійною, щодо регуляторних процесів, не дивлячись на руйнування білків. Можливо, зростала апоптична активність, оскільки різких коливань рівня цитокінів не було. Починаючи з 8 доби ІН знов був у 2-3 рази меншим, що можна розцінити як уразливий період для виникнення аритмій на фоні недостатніх механізмів регуляції при метаболічній кардіоміопатії. Достовірних змін досліджуваних показників на ЕКГ у цій серії тварин не виявлено.

У сироватці крові щурів 4 серії найбільше накопичення ДК і ТК було через 14 діб після введення адреналіну, ОШ – через 7 діб, а ТБК-ап – через 1 добу і продовжувало залишатися високим до кінця експерименту. Так, як і у серіях 2 і 3, було зниження ДК, ТК і ОШ, але якщо ДК у 2 і 3 серіях було більшим інтактного контролю, то у 4 серії, навпаки, меншим. Очевидно, що

активація ПОЛ відбувалася, але накопичення первинних продуктів було на значно нижчому рівні, порівняно з 1, 2 і 3 серіями. Вторинні ж метаболіти у 4 серії щурів зростали, а кінцеві – знижувалися.

Знешодженню продуктів ПОЛ може сприяти антиоксидантна система. У тварин даної серії відмічена активація СОД, особливо через 7, 14 і 28 діб. Кат збільшувалася через 1 добу з часу введення адреналіну, але в усі інші терміни дослідження була значно вищою, порівняно з іншими серіями тварин. ЦП збільшувався тільки через 1 і 3 доби, а далі не відрізнявся від контролю серії. Накопичення ОШ прослідковувалося через 1 добу і, особливо, через 7 діб, що може вказувати на накопичення кінцевих продуктів ПОЛ, хоча антиоксидантна система була досить потужною.

Накопичення нітрит-аніону було найменшим у цій серії щурів, а в останні терміни дослідження значення не перевищували показників контролю. ОМП, навпаки, у 4 серії щурів накопичувалися найбільше. Максимальні значення відмічено через 1 і 14 діб. Також відмічено найбільше накопичення СРП через 1, 3 і 7 діб з початку уведення адреналіну, що вказувало на запалення та поєднувалося з накопиченням прозапальних цитокінів, максимум яких був через 7 діб. Протизапальний ІЛ-10 протягом експерименту у 4 серії щурів достовірно не мінявся, а ІЛ-4 був вищим у всі терміни дослідження, досягаючи максимуму через 7 діб.

Результати вказували на розвиток ендогенної інтоксикації. Відмічено підвищення ЦК, максимально через 3 і 7 діб. MCM_{238} у тварин 4 серії після введення адреналіну зменшувалися через 7, 14 і 28 діб, MCM_{254} змінювалися хвилеподібно, MCM_{260} теж змінювалися хвилеподібно, досягаючи максимуму через 28 діб, MCM_{280} , порівняно з контролем серії, який був найбільшим, зменшувалися. Морфологічні зміни свідчили про значне пошкодження міокарда з вираженою деструкцією, набряком кардіоміоцитів, строми і судинної стінки, деструкцією ендотеліоцитів, некрозом кардіоміоцитів, що отримали й інші вчені [287]. Зміни були найбільше

виражені, порівняно з тваринами 1, 2 і 3 серій. Очевидно, що період кастрації припав на термін, що відповідає пубертату із зростанням рівня чоловічих статевих гормонів, а кастрація, що поєднувалася із стресом, спричинила більше ураження міокарда.

У серці 4 серії тварин виявлено максимальне накопичення ДК і ТК через 14 діб, ТБК-ап – через 1 добу, а ОШ були меншими значень контролю 4 серії в усі терміни дослідження. Якщо перший термін відповідав найбільшому некрозоутворенню, то останні вказували на фіброз, що підтверджувалося морфологічно. Такі зміни поєднувалися із зростанням ОМП у всі терміни дослідження, з максимумами через 1 добу, а ОМП₅₃₀ ще й через 28 діб. Так, як і у крові, показники ОПМ у цій серії щурів були найвищими. Щодо антиоксидантної активності, то і СОД, і каталазна активність були стабільно вищими від контролю даної серії, що вказувало на компенсаторний вплив.

Хвилеподібних змін зазнавали усі досліджувані показники кардіоінтервалограм, що вказувало на дисрегуляторні процеси. У літературі є дані, що хірургічна кастрація впливає на нейрогенез і апоптоз нейронів [288]. Найбільш уразливими з точки зору значного зниження ІН були 8 і 29 доби, коли зменшилося виділення адреналіну та норадреналіну, ІВР, ВПР, ПАПР і значно зріс тонус парасимпатичного відділу АНС. Через 7 діб ці зміни були значно вираженішими, ніж через 28 діб. Достовірних змін досліджуваних показників на ЕКГ не виявлено, хоча й відхилення сегменту ST від ізолінії було значно більшим, порівняно з 1 і 3 серіями щурів, що вказувало на розвиток кардіоміопатії.

Таким чином, серед ланок патогенезу, які відіграють важливу роль у формуванні метаболічної кардіоміопатії при стресі, гіпогонадізмі та їх поєднанні вирішальне значення мають оксидативний стрес, запальна реакція, ішемія та гіпоксія міокарда, некроз кардіоміоцитів, кардіосклероз, порушення цілісності ендотелію, мікроциркуляції, внутрішньосудинне

тромбоутворення, розвиток ендогенної інтоксикації. Стрес, гонадектомія та їх поєднання також викликають подібні зміни у серці та організмі щурів. При розвитку патологічного процесу ці ланки формують “хибні кола”, які приводять до поглиблення пошкодження з розвитком каскадного ефекту. Особливістю розвитку метаболічної кардіоміопатії у тварин контрольної серії є найбільший розвиток оксидативного стресу, інтоксикація організму. Особливістю метаболічної кардіоміопатії у тварин, які зазнали стресу, є зростання нітрозативного стресу, з розвитком ендотеліальної дисфункції і порушенням мікроциркуляції. Особливістю метаболічної кардіоміопатії у гонадетомованих щурів є розвиток нітрозативного і карбонільного стресу, з деструкцією і набряком кардіоміоцитів, стромы, судинної стінки, розладами системи гемостазу. Особливістю метаболічної кардіоміопатії у тварин, які зазнали кастрації та стресу, є розвиток карбонільного стресу із значним збільшенням окисно модифікованих протеїнів у всі терміни дослідження.

На підставі експериментальних та біохімічних досліджень показано, що розвиток адреналінової кардіоміопатії у тварин включає фазу метаболічно-деструктивних змін (від 1 до 7 діб), запально-дистрофічний процес (від 3 до 14 доби), проліферативно-дегенеративні порушення (від 14 до 28 доби). Перша фаза включає накопичення продуктів ПОЛ, нітрит-аніону, ОПМ, інтерлейкінів, зменшення антиоксидантної активності. Друга фаза включає збільшення ТБК-ап, СРП, ЦІК, цитокінів. Третя фаза включає затухання процесів оксидативного стресу, нормалізацію антиоксидантів. Відповідно, терміни фаз залежать від вихідного стану тварин.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і експериментальне вирішення актуального наукового завдання, що стосується з'ясування ролі оксидативних і імунно-цитокінових механізмів у розвитку метаболічної кардіоміопатії у щурів-самців, які попередньо зазнали гонадектомії, гіподинамічного стресу та їх поєднання. На підставі експериментального дослідження встановлено закономірності патоморфологічних та метаболічних порушень, що характеризують розвиток пошкодження міокарда.

1. Тривалий гіподинамічний стрес у щурів-самців сприяє розвитку оксидативного та нітро-оксидативного стресу (дієнові кон'югати зростають у 2,1 раза ($p < 0,001$); ТБК-активні продукти – у 2,8 раза ($p < 0,001$), вміст нітрит-аніону – на 89,2 % ($p < 0,001$)), підвищенню активності каталази, вмісту церулоплазміну. Подібний характер змін даних показників виникає у крові тварин з гіпогонадізмом, а при поєднанні кастрації і стресу відбувається розвиток карбонільного стресу (збільшуються у 3,3 раза ($p < 0,001$) альдегідо- і кетон-динітро-фенілгідрозони нейтрального характеру, у 3,4 раза ($p < 0,001$) – кетон-динітро-фенілгідрозони основного характеру, у 2,3 раза ($p < 0,001$) – альдегід-динітрофенілгідрозони нейтрального характеру, підвищується активність каталази, вміст інтерлейкіну-10). При цьому в серці активність супероксиддисмутази знижується у щурів після стресового впливу і поєднанні патології, а каталази – підвищується внаслідок стресового впливу і кастрації, але зменшується при поєднаній патології. Зростають інтерлейкіни 1 β , 4, 10, фактор некрозу пухлин альфа: у щурів, які зазнали стресу і гіпогонадізму.

2. У процесі розвитку експериментального адреналінового пошкодження міокарда у крові та серці щурів активуються процеси пероксидації ліпідів (через 1 добу найбільше виражено у щурів, які зазнали

стресу і гонадектомованих тварин, а починаючи з 7 доби – у тварин контрольної серії зростають дієнові, трієнові кон'югати, ТБК-активні продукти). Найвищі показники ТБК-активних продуктів відзначаються у крові щурів, які зазнали стресу, і у контрольній серії тварин. Найбільший ступінь зростання окисної модифікації протеїнів проявляється у щурів з гіпогонадизмом, а найвищі їх показники – у щурів, які зазнали поєднаної патології. Вміст нітрит-аніону у крові зростає в усіх тварин, з найвищими показниками у щурів, які зазнали стресу, протягом усього експерименту та кастрованих тварин, після 7 доби.

3. Активність антиоксидантної системи у серці та крові на різних етапах розвитку адреналінового пошкодження змінюється відповідно до формування метаболічних та запально-дистрофічних процесів у серці. Протягом усіх термінів дослідження у крові контрольної серії щурів підвищується активність супероксиддисмутази та каталази, до 7 доби зростає вміст церулоплазміну. У тварин, які зазнали стресу, підвищується активність супероксиддисмутази і вміст церулоплазміну, знижується активність каталази. У щурів із гіпогонадизмом підвищується активність каталази і супероксиддисмутази, вміст церулоплазміну. У самців із поєднаною патологією підвищується активність супероксиддисмутази, а активність каталази і вміст церулоплазміну підвищується тільки через 1 і 3 доби. У серці щурів контрольної серії протягом розвитку адреналінової кардіоміопатії знижується антиоксидантна активність (у тварин, які зазнали стресу, та у гонадектомованих щурів збільшується активність супероксиддисмутази, але знижується активність каталази, при поєднаній патології активність супероксиддисмутази і каталазна активність підвищуються).

4. Суттєвим патогенетичним маркером пошкодження міокарда є розвиток запалення, що супроводжується найбільшим зростанням у всі досліджувані терміни С-реактивного протеїну (у тварин контрольної серії, щурів з гіпогонадизмом та самців, які зазнали кастрації та стресу, а у тварин,

які зазнали стресу, він значно підвищується тільки через 7 діб). Вміст інтерлейкіну-1 β збільшується в усі досліджувані терміни (у тварин контрольної серії і щурів з поєднаною патологією; при стресі він підвищений до 7 доби, при кастрації – до 3 доби). Вміст фактора некрозу пухлин альфа підвищується в усі досліджувані терміни у тварин контрольної серії; при стресі він зростає до 3 доби, при гіпогонадізмі – через 1 добу, у щурів, які зазнали кастрації та стресу; – до 7 доби). Зміни інтерлейкіну-2 при розвитку метаболічної кардіоміопатії мають різноспрямований характер, а інтерлейкіну-10, не виявляються у щурів, які зазнали поєднаної патології.

5. Розвиток адреналінової кардіоміопатії супроводжується ендогенною інтоксикацією з підвищенням вмісту циркулюючих імунних комплексів і молекул середньої маси, що залежить від вихідного стану щурів (у тварин контрольної серії найбільше накопичення циркулюючих імунних комплексів відмічається з 3 до 14 доби, у тварин, які зазнали стресу, – протягом усього експерименту, у кастрованих щурів – з 7 до 28 доби, у щурів з поєднаною патологією – з 3 до 7 доби). Найбільше накопичення фракцій молекул середньої маси відбувається у тварин контрольної серії: $\lambda = 238$ нм через 14 діб – у 9,2 раза ($p < 0,001$), $\lambda = 254$ нм через 3 доби – у 10,3 раза ($p < 0,001$), $\lambda = 280$ нм через 3 доби – у 8,1 раза ($p < 0,001$); та у тварин, які попередньо зазнали стресу, $\lambda = 260$ нм через 14 діб – у 9,3 раза ($p < 0,001$).

6. У початковому періоді розвитку експериментальної кардіоміопатії під впливом адреналіну запускається каскад функціональних нейрорегуляторних реакцій, про що свідчать результати аналізу кардіоінтервалометрії (через 1 і 3 доби підвищується тонус парасимпатичної іннервації і знижується – симпатичної, що спричинює порушення автоматизму синоатріального вузла (зменшується частота серцевих скорочень) і провідності імпульсів передсердями (збільшується тривалість інтервалу PQ). У тварин, що попередньо зазнали впливу стресу, через 1 і 3 доби зростає тонус симпатичного і знижується – парасимпатичного відділу

автономної нервової системи. Такі зміни спричинюють порушення реполяризації шлуночків, розвиток гіпоксії (зростає амплітуда зубця Т). У щурів із гіпогонадизмом через 1 добу підвищується тонус парасимпатичної іннервації і знижується – симпатичної. Адреналінове ушкодження серця спричинює різке зниження регуляторних механізмів (у щурів контрольної серії – через 1 добу; у тварин, які зазнали стресу, – через 28 діб; у самців з гіпогонадизмом – через 1 добу; у щурів, які зазнали поєднаної патології, – через 7 і 28 діб).

7. Адреналінове ушкодження серця щурів супроводжується порушеннями тинкторіальних властивостей серцевого м'яза з розладами мікроциркуляції, розвитком некротичних змін у кардіоміоцитах, порушенням цілісності ендотелію судин, системи зсідання крові, вираженим набряком кардіоміоцитів, строми, судинної стінки, дифузним запальним процесом, розростанням фіброзної тканини з поступовим наростанням тяжкості змін до 28 доби дослідження. Найбільш значні структурні порушення відмічено у тварин, які попередньо зазнали поєднання кастрації та стресу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Tian, K., Yang, Y., Zhou, K., Deng, N., Tian, Z., Wu, Z., Liu, X., Zhang, F., & Jiang, Z. (2023). The role of ROS-induced pyroptosis in CVD. *Frontiers in cardiovascular medicine*, *10*, 1116509. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1116509>
2. Li, Z., Ji, S., Jiang, M. L., Xu, Y., & Zhang, C. J. (2022). The Regulation and Modification of GSDMD Signaling in Diseases. *Frontiers in immunology*, *13*, 893912. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.893912>
3. He, X., Fan, X., Bai, B., Lu, N., Zhang, S., & Zhang, L. (2021). Pyroptosis is a critical immune-inflammatory response involved in atherosclerosis. *Pharmacological research*, *165*, 105447. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105447>
4. Qiu, Z., Lei, S., Zhao, B., Wu, Y., Su, W., Liu, M., Meng, Q., Zhou, B., Leng, Y., & Xia, Z. Y. (2017). NLRP3 Inflammasome Activation-Mediated Pyroptosis Aggravates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2017*, 9743280. <https://doi.org/10.1155/2017/9743280>
5. Luo, B., Huang, F., Liu, Y., Liang, Y., Wei, Z., Ke, H., Zeng, Z., Huang, W., & He, Y. (2017). NLRP3 Inflammasome as a Molecular Marker in Diabetic Cardiomyopathy. *Frontiers in physiology*, *8*, 519. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00519>
6. Lu, L. Q., Tian, J., Luo, X. J., & Peng, J. (2021). Targeting the pathways of regulated necrosis: a potential strategy for alleviation of cardio-cerebrovascular injury. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, *78*(1), 63–78. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03587-8>
7. Zhaolin, Z., Guohua, L., Shiyuan, W., & Zuo, W. (2019). Role of pyroptosis in cardiovascular disease. *Cell proliferation*, *52*(2), e12563. <https://doi.org/10.1111/cpr.12563>

8. Chen, X., Tian, P. C., Wang, K., Wang, M., & Wang, K. (2022). Pyroptosis: Role and Mechanisms in Cardiovascular Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, *9*, 897815. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.897815>
9. Nemeč Svete, A., Verk, B., Čebulj-Kadunc, N., Salobir, J., Rezar, V., & Domanjko Petrič, A. (2021). Inflammation and its association with oxidative stress in dogs with heart failure. *BMC veterinary research*, *17*(1), 176. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02878-x>
10. Rubio, C. P., Saril, A., Kocaturk, M., Tanaka, R., Koch, J., Ceron, J. J., & Yilmaz, Z. (2020). Changes of inflammatory and oxidative stress biomarkers in dogs with different stages of heart failure. *BMC veterinary research*, *16*(1), 433. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02650-7>
11. Han, J., Wang, D., Yu, B., Wang, Y., Ren, H., Zhang, B., Wang, Y., & Zheng, Q. (2014). Cardioprotection against ischemia/reperfusion by licochalcone B in isolated rat hearts. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2014*, 134862. <https://doi.org/10.1155/2014/134862>
12. Bai, R., Lang, Y., Shao, J., Deng, Y., Refuhati, R., & Cui, L. (2021). The Role of NLRP3 Inflammasome in Cerebrovascular Diseases Pathology and Possible Therapeutic Targets. *ASN neuro*, *13*, 17590914211018100. <https://doi.org/10.1177/17590914211018100>
13. Lundgren, C. A. K., Sjöstrand, D., Biner, O., Bennett, M., Rudling, A., Johansson, A. L., ... & Högbom, M. (2018). Scavenging of superoxide by a membrane-bound superoxide oxidase. *Nature chemical biology*, *14*(8), 788–793. <https://doi.org/10.1038/s41589-018-0072-x>
14. Su, L. J., Zhang, J. H., Gomez, H., Murugan, R., Hong, X., Xu, D., Jiang, F., & Peng, Z. Y. (2019). Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2019*, 5080843. <https://doi.org/10.1155/2019/5080843>
15. Rockfield, S., Raffel, J., Mehta, R., Rehman, N., & Nanjundan, M. (2017). Iron overload and altered iron metabolism in ovarian cancer. *Biological*

chemistry, 398(9), 995–1007. <https://doi.org/10.1515/hsz-2016-0336>

16. Lei, Q., Yi, T., & Chen, C. (2018). NF- κ B-Gasdermin D (GSDMD) Axis Couples Oxidative Stress and NACHT, LRR and PYD Domains-Containing Protein 3 (NLRP3) Inflammasome-Mediated Cardiomyocyte Pyroptosis Following Myocardial Infarction. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 24, 6044–6052. <https://doi.org/10.12659/MSM.908529>

17. Aimo, A., Castiglione, V., Borrelli, C., Saccaro, L. F., Franzini, M., Masi, S., Emdin, M., & Giannoni, A. (2020). Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *European journal of preventive cardiology*, 27(5), 494–510. <https://doi.org/10.1177/2047487319870344>

18. Szczurek, W., & Szyguła-Jurkiewicz, B. (2015). Oxidative stress and inflammatory markers – the future of heart failure diagnostics? *Kardiologia i torakochirurgia polska = Polish journal of cardio-thoracic surgery*, 12(2), 145–149. <https://doi.org/10.5114/kitp.2015.52856>

19. Ni, Y., Zhang, J., Zhu, W., Duan, Y., Bai, H., & Luan, C. (2022). Echinacoside inhibited cardiomyocyte pyroptosis and improved heart function of HF rats induced by isoproterenol via suppressing NADPH/ROS/ER stress. *Journal of cellular and molecular medicine*, 26(21), 5414–5425. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17564>

20. Siti, H. N., Kamisah, Y., & Kamsiah, J. (2015). The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascular pharmacology*, 71, 40–56. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.03.005>

21. Du, Y., Demillard, L. J., & Ren, J. (2021). Catecholamine-induced cardiotoxicity: A critical element in the pathophysiology of stroke-induced heart injury. *Life sciences*, 287, 120106. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120106>

22. Chainy, G. B. N., & Sahoo, D. K. (2020). Hormones and oxidative stress: an overview. *Free radical research*, 54(1), 1–26.

<https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1702656>

23. Kivimäki, M., & Steptoe, A. (2018). Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nature reviews. Cardiology*, *15*(4), 215–229. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.189>

24. DeFilippis, A. P., Chapman, A. R., Mills, N. L., de Lemos, J. A., Arbab-Zadeh, A., Newby, L. K., & Morrow, D. A. (2019). Assessment and Treatment of Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Acute Nonischemic Myocardial Injury. *Circulation*, *140*(20), 1661–1678. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040631>

25. Parekh, M. (2021). Change of heart: Reverse takotsubo's cardiomyopathy - A case report. *Clinical imaging*, *69*, 219–222. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.08.018>

26. Jones, E. A. K., Mitra, A. K., & Bhuiyan, A. R. (2021). Impact of COVID-19 on Mental Health in Adolescents: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*, *18*(5), 2470. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052470>

27. Solmi, M., Estradé, A., Thompson, T., Agorastos, A., Radua, J., Cortese, S., ... & Correll, C. U. (2022). Physical and mental health impact of COVID-19 on children, adolescents, and their families: The Collaborative Outcomes study on Health and Functioning during Infection Times - Children and Adolescents (COH-FIT-C&A). *Journal of affective disorders*, *299*, 367–376. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.090>

28. Suhail, S., Zajac, J., Fossum, C., Lowater, H., McCracken, C., Severson, ..., & Hati, S. (2020). Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. *The protein journal*, *39*(6), 644–656. <https://doi.org/10.1007/s10930-020-09935-8>

29. Bozkurt, B., Kamat, I., & Hotez, P. J. (2021). Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*, *144*(6), 471–484. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135>

30. Tajbakhsh, A., Gheibi Hayat, S. M., Taghizadeh, H., Akbari, A., Inabadi, M., Savardashtaki, A., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2021). COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert review of anti-infective therapy*, *19*(3), 345–357. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1822737>
31. Sang, C. J., 3rd, Burkett, A., Heindl, B., Litovsky, S. H., Prabhu, S. D., Benson, P. V., & Rajapreyar, I. (2021). Cardiac pathology in COVID-19: a single center autopsy experience. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, *54*, 107370. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2021.107370>
32. Sansone, A., Mollaioli, D., Limoncin, E., Ciocca, G., Băc, N. H., Cao, T. N., ... & Jannini, E. A. (2022). The Sexual Long COVID (SLC): Erectile Dysfunction as a Biomarker of Systemic Complications for COVID-19 Long Haulers. *Sexual medicine reviews*, *10*(2), 271–285. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2021.11.001>
33. Auerbach, J. M., & Khera, M. (2021). Testosterone's Role in COVID-19. *The journal of sexual medicine*, *18*(5), 843–848. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.03.004>
34. Dhindsa, S., Champion, C., Deol, E., Lui, M., Campbell, R., Newman, J., ... & Diwan, A. (2022). Association of Male Hypogonadism With Risk of Hospitalization for COVID-19. *JAMA network open*, *5*(9), e2229747. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.29747>
35. Sengupta, P., Leisegang, K., & Agarwal, A. (2021). The impact of COVID-19 on the male reproductive tract and fertility: A systematic review. *Arab journal of urology*, *19*(3), 423–436. <https://doi.org/10.1080/2090598X.2021.1955554>
36. Balawender, K., Pliszka, A., Krowiak, A., Sito, M., Grabarek, B. O., & Boroń, D. (2022). Does SARS-CoV-2 Affect Male Urogenital System? *Current pharmaceutical biotechnology*, *23*(15), 1792–1799.

<https://doi.org/10.2174/1389201023666220307102147>

37. Di Lodovico, E., Facondo, P., Delbarba, A., Pezzaioli, L. C., Maffezzoni, F., Cappelli, C., & Ferlin, A. (2022). Testosterone, Hypogonadism, and Heart Failure. *Circulation. Heart failure*, *15*(7), e008755. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008755>

38. Mensah, G. A., Roth, G. A., & Fuster, V. (2019). The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *Journal of the American College of Cardiology*, *74*(20), 2529–2532. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.009>

39. GBD 2017 Causes of Death Collaborators (2018). Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*, *392*(10159), 1736–1788. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7)

40. Kumar, A., Avishay, D. M., Jones, C. R., Shaikh, J. D., Kaur, R., Aljadah, M., Kichloo, A., Shiwalkar, N., & Keshavamurthy, S. (2021). Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management. *Reviews in cardiovascular medicine*, *22*(1), 147–158. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2021.01.207>

41. Wong, C. X., Brown, A., Lau, D. H., Chugh, S. S., Albert, C. M., Kalman, J. M., & Sanders, P. (2019). Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart, lung & circulation*, *28*(1), 6–14. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.08.026>

42. Сіренко, Ю. М. (2022). Стан проблеми серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні. *Ліки України*, *2*(258), 11–14. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.2\(258\).264084](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.2(258).264084)

43. Катеренчук, І. (2021). Огляд основних положень рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування серцево-судинних захворювань під час пандемії COVID-19 (2021) – епідеміологія,

патофізіологія та діагностика. *Практикуючий лікар*, (4), 24-34.
<https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/666>

44. Powell-Wiley, T. M., Baumer, Y., Baah, F. O., Baez, A. S., Farmer, N., Mahlobo, C. T., ..., & Wallen, G. R. (2022). Social Determinants of Cardiovascular Disease. *Circulation research*, 130(5), 782–799.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319811>

45. Денефіль, О. В., Ярошенко, Т. Я., Мединський, М. І., & Котюк, У. В. (2022). Механізми розвитку адреналінового пошкодження міокарда у щурів з різною руховою активністю. *Медична та клінічна хімія*, (4), 69–74.
<https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i4.12740>

46. Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S., & Dhama, K. (2014). Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *BioMed research international*, 2014, 761264.
<https://doi.org/10.1155/2014/761264>

47. Денефіль, О. В., Ярошенко, Т. Я., Свередюк, Ю. А., & Чарнош, С. М. (2021). Оксидативні механізми розвитку адреналінового пошкодження міокарда у щурів різної статі. *Медична та клінічна хімія*, (3), 63–67.
<https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i3.12583>

48. Florea, V. G., & Cohn, J. N. (2014). The autonomic nervous system and heart failure. *Circulation research*, 114(11), 1815–1826.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302589>

49. Hartupee, J., & Mann, D. L. (2017). Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nature reviews. Cardiology*, 14(1), 30–38. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.163>

50. Couch, L. S., Channon, K., & Thum, T. (2022). Molecular Mechanisms of Takotsubo Syndrome. *International journal of molecular sciences*, 23(20), 12262. <https://doi.org/10.3390/ijms232012262>

51. Hamaguchi, S., Abe, K., Komatsu, M., Kainuma, J., Namekata, I., & Tanaka, H. (2021). Positive Lusitropic Effect of Quercetin on Isolated Ventricular

Myocardia from Normal and Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 44(12), 1894–1897. <https://doi.org/10.1248/bpb.b21-00580>

52. Hirano, K., Tanaka, T., Ikeda, Y., Yamaguchi, S., Zaima, N., Kobayashi, K., ... & Hori, M. (2014). Genetic mutations in adipose triglyceride lipase and myocardial up-regulation of peroxisome proliferated activated receptor- γ in patients with triglyceride deposit cardiomyovasculopathy. *Biochemical and biophysical research communications*, 443(2), 574–579. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.12.003>

53. Yasoda, A. (2022). Physiological and Pathophysiological Effects of C-Type Natriuretic Peptide on the Heart. *Biology*, 11(6), 911. <https://doi.org/10.3390/biology11060911>

54. Kuwahara K. (2021). The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacology & therapeutics*, 227, 107863. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107863>

55. Thiele, A., Luetzges, K., Ritter, D., Beyhoff, N., Smeir, E., Grune, J., ... & Foryst-Ludwig, A. (2022). Pharmacological inhibition of adipose tissue adipose triglyceride lipase by Atglistatin prevents catecholamine-induced myocardial damage. *Cardiovascular research*, 118(11), 2488–2505. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab182>

56. Zhang, R., Gupta, D., & Albert, S. G. (2017). Pheochromocytoma as a reversible cause of cardiomyopathy: Analysis and review of the literature. *International journal of cardiology*, 249, 319–323. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.014>

57. Singh, T., Khan, H., Gamble, D. T., Scally, C., Newby, D. E., & Dawson, D. (2022). Takotsubo Syndrome: Pathophysiology, Emerging Concepts, and Clinical Implications. *Circulation*, 145(13), 1002–1019. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055854>

58. Figueiredo Neto, J. A., Marcondes-Braga, F. G., Moura, L. Z.,

Figueiredo, A. M. E. S., Figueiredo, V. M. E. S., Mourilhe-Rocha, R., & Mesquita, E. T. (2020). Coronavirus Disease 2019 and the Myocardium. *Doença de Coronavírus-19 e o Miocárdio. Arquivos brasileiros de cardiologia*, *114*(6), 1051–1057. <https://doi.org/10.36660/abc.20200373>

59. Chadha S. (2020). 'COVID-19 pandemic' anxiety-induced Takotsubo cardiomyopathy. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, *113*(7), 488–490. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa135>

60. Oliveri, F., Goud, H. K., Mohammed, L., Mehkari, Z., Javed, M., Althwanay, A., Ahsan, F., & Rutkofsky, I. H. (2020). Role of Depression and Anxiety Disorders in Takotsubo Syndrome: The Psychiatric Side of Broken Heart. *Cureus*, *12*(9), e10400. <https://doi.org/10.7759/cureus.10400>

61. Chow, E., Bernjak, A., Williams, S., Fawdry, R. A., Hibbert, S., Freeman, J., Sheridan, P. J., & Heller, S. R. (2014). Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*, *63*(5), 1738–1747. <https://doi.org/10.2337/db13-0468>

62. Zhang, J. W., & Zhou, Y. J. (2016). Association of silent hypoglycemia with cardiac events in non-diabetic subjects with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary interventions. *BMC cardiovascular disorders*, *16*, 75. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0245-z>

63. Lu, W. H., Chen, H. H., Chen, B. H., Lee, J. C., Lai, C. C., Li, C. H., & Tseng, C. J. (2020). Norepinephrine Leads to More Cardiopulmonary Toxicities than Epinephrine by Catecholamine Overdose in Rats. *Toxics*, *8*(3), 69. <https://doi.org/10.3390/toxics8030069>

64. Nadruga, B. O., Yashchenko, A. M., & Lutsyk, A. D. (2019). Морфофункціональні особливості серця щура при експериментальному інфаркті міокарда. *Morphologia*, *13*(1), 32–37. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.1.32-37>

65. Fiolaki, A., Katsanos, A. H., Kyritsis, A. P., Papadaki, S., Kosmidou, M., Moschonas, I. C., Tselepis, A. D., & Giannopoulos, S. (2017). High on

treatment platelet reactivity to aspirin and clopidogrel in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*, 376, 112–116. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.010>

66. Marketou, M. E., Kintsurashvili, E., Androulakis, N. E., Kontaraki, J., Alexandrakis, M. G., Gavras, I., Vardas, P. E., & Gavras, H. (2013). Blockade of platelet alpha2B-adrenergic receptors: a novel antiaggregant mechanism. *International journal of cardiology*, 168(3), 2561–2566. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.051>

67. Marcinkowska, M., Kotańska, M., Zagórska, A., Śniecikowska, J., Kubacka, M., Siwek, A., ... & Kołaczkowski, M. (2018). Synthesis and biological evaluation of N-arylpiperazine derivatives of 4,4-dimethylisoquinoline-1,3(2H,4H)-dione as potential antiplatelet agents. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 33(1), 536–545. <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1437155>

68. Ignjatovic, V., Pavlovic, S., Miloradovic, V., Andjelkovic, N., Davidovic, G., Djurdjevic, P., ... & Nestic, J. (2016). Influence of Different β -Blockers on Platelet Aggregation in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 21(1), 44–52. <https://doi.org/10.1177/1074248415581175>

69. Ilardi, F., Gargiulo, G., Schiattarella, G. G., Giugliano, G., Paolillo, R., Menafra, G., ... & Esposito, G. (2018). Effects of Carvedilol Versus Metoprolol on Platelet Aggregation in Patients With Acute Coronary Syndrome: The PLATE-BLOCK Study. *The American journal of cardiology*, 122(1), 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.03.004>

70. Kaddoura, I., Abu-Sittah, G., Ibrahim, A., Karamanoukian, R., & Papazian, N. (2017). Burn injury: review of pathophysiology and therapeutic modalities in major burns. *Annals of burns and fire disasters*, 30(2), 95–102

71. Zhang, M., Yang, P., Yu, T., Harmsen, M. C., Gao, M., Liu, D., ... & Zhang, X. (2022). Lytic cocktail: An effective method to alleviate severe burn

induced hyper-metabolism through regulating white adipose tissue browning. *Heliyon*, 8(3), e09128. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09128>

72. Wang, J., Lu, C., Zhang, J., Gao, M., Liu, D., Yang, P., ..., & Liu, Y. (2022). Lytic cocktail attenuates catecholamine surge after severe burns by blocking histamine h1 receptor/pka/creb/tyrosine hydroxylase signaling in chromaffin cells. *Shock (Augusta, Ga.)*, 58(2), 158–168. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001963>

73. Abdullahi, A., Wang, V., Auger, C., Patsouris, D., Amini-Nik, S., & Jeschke, M. G. (2020). Catecholamines Induce Endoplasmic Reticulum Stress Via Both Alpha and Beta Receptors. *Shock (Augusta, Ga.)*, 53(4), 476–484. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001394>

74. Chakroborty, D., Goswami, S., Basu, S., & Sarkar, C. (2020). Catecholamines in the regulation of angiogenesis in cutaneous wound healing. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 34(11), 14093–14102. <https://doi.org/10.1096/fj.202001701R>

75. Kopel, J., Brower, G. L., Sorensen, G., & Griswold, J. (2021). Application of beta-blockers in burn management. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*, 35(1), 46–50. <https://doi.org/10.1080/08998280.2021.2002110>

76. Lelou, E., Corlu, A., Nessler, N., Rauch, C., Mallédant, Y., Seguin, P., & Aninat, C. (2022). The Role of Catecholamines in Pathophysiological Liver Processes. *Cells*, 11(6), 1021. <https://doi.org/10.3390/cells11061021>

77. Koda, S., Zhang, B., Zhou, Q. Y., Xu, N., Li, J., Liu, J. X., ... & Yan, C. (2021). β 2-Adrenergic Receptor Enhances the Alternatively Activated Macrophages and Promotes Biliary Injuries Caused by Helminth Infection. *Frontiers in immunology*, 12, 754208. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.754208>

78. Yang, A., Liu, B., & Inoue, T. (2022). Role of autonomic system imbalance in neurogenic pulmonary oedema. *The European journal of neuroscience*, 55(6), 1645–1657. <https://doi.org/10.1111/ejn.15648>

79. O'Leary, A. P., Fox, J. M., & Pullar, C. E. (2015). Beta-Adrenoceptor Activation Reduces Both Dermal Microvascular Endothelial Cell Migration via a cAMP-Dependent Mechanism and Wound Angiogenesis. *Journal of cellular physiology*, *230*(2), 356–365. <https://doi.org/10.1002/jcp.24716>
80. Motiejunaite, J., Amar, L., & Vidal-Petiot, E. (2021). Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. *Annales d'endocrinologie*, *82*(3-4), 193–197. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.03.012>
81. Liu, K., Yang, L., Wang, G., Liu, J., Zhao, X., Wang, Y., Li, J., & Yang, J. (2021). Metabolic stress drives sympathetic neuropathy within the liver. *Cell metabolism*, *33*(3), 666–675.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.01.012>
82. Feyz, L., van den Berg, S., Zietse, R., Kardys, I., Versmissen, J., & Daemen, J. (2020). Effect of renal denervation on catecholamines and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*, *21*(3), 1470320320943095. <https://doi.org/10.1177/1470320320943095>
83. Yang, X., Lin, L., Zhang, Z., & Chen, X. (2022). Effects of catheter-based renal denervation on renin-aldosterone system, catecholamines, and electrolytes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, *24*(12), 1537–1546. <https://doi.org/10.1111/jch.14590>
84. Shi, Y., Shu, Z. J., Wang, H., Barnes, J. L., Yeh, C. K., Ghosh, P. M., Katz, M. S., & Kamat, A. (2018). Altered expression of hepatic β -adrenergic receptors in aging rats: implications for age-related metabolic dysfunction in liver. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, *314*(4), R574–R583. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00372.2017>
85. Lorton, D., & Bellinger, D. L. (2015). Molecular mechanisms underlying β -adrenergic receptor-mediated cross-talk between sympathetic neurons and immune cells. *International journal of molecular sciences*, *16*(3), 5635–5665. <https://doi.org/10.3390/ijms16035635>

86. Wieduwild, E., Girard-Madoux, M. J., Quatrini, L., Laprie, C., Chasson, L., Rossignol, R., ... & Ugolini, S. (2020). β 2-adrenergic signals downregulate the innate immune response and reduce host resistance to viral infection. *The Journal of experimental medicine*, 217(4), e20190554. <https://doi.org/10.1084/jem.20190554>
87. Lendeckel, U., Venz, S., & Wolke, C. (2022). Macrophages: shapes and functions. *Chemtexts*, 8(2), 12. <https://doi.org/10.1007/s40828-022-00163-4>
88. Schreiber, R., Xie, H., & Schweiger, M. (2019). Of mice and men: The physiological role of adipose triglyceride lipase (ATGL). *Biochimica et biophysica acta. Molecular and cell biology of lipids*, 1864(6), 880–899. <https://doi.org/10.1016/j.bbaliip.2018.10.008>
89. Valentine, J. M., Ahmadian, M., Keinan, O., Abu-Odeh, M., Zhao, P., Zhou, X., ... & Saltiel, A. R. (2022). β 3-Adrenergic receptor downregulation leads to adipocyte catecholamine resistance in obesity. *The Journal of clinical investigation*, 132(2), e153357. <https://doi.org/10.1172/JCI153357>
90. Perry, R. J., Camporez, J. G., Kursawe, R., Titchenell, P. M., Zhang, D., Perry, C. J., ... & Shulman, G. I. (2015). Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell*, 160(4), 745–758. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.012>
91. Zhong, S., Li, L., Shen, X., Li, Q., Xu, W., Wang, X., Tao, Y., & Yin, H. (2019). An update on lipid oxidation and inflammation in cardiovascular diseases. *Free radical biology & medicine*, 144, 266–278. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.036>
92. Bugger, H., & Pfeil, K. (2020). Mitochondrial ROS in myocardial ischemia reperfusion and remodeling. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1866(7), 165768. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165768>
93. Janbandhu, V., Tallapragada, V., Patrick, R., Li, Y., Abeygunawardena, D., Humphreys, D. T., ... & Harvey, R. P. (2022). Hif-1a suppresses ROS-induced proliferation of cardiac fibroblasts following

myocardial infarction. *Cell stem cell*, 29(2), 281–297.e12.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.10.009>

94. Song, R., Dasgupta, C., Mulder, C., & Zhang, L. (2022). MicroRNA-210 Controls Mitochondrial Metabolism and Protects Heart Function in Myocardial Infarction. *Circulation*, 145(15), 1140–1153.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056929>

95. Gaschler, M. M., & Stockwell, B. R. (2017). Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and biophysical research communications*, 482(3), 419–425.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>

96. Jakubczyk, K., Dec, K., Kałduńska, J., Kawczuga, D., Kochman, J., & Janda, K. (2020). Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage. *Polski merkuriusz lekarski*, 48(284), 124–127.

97. Maiorino, M., Conrad, M., & Ursini, F. (2018). GPx4, Lipid Peroxidation, and Cell Death: Discoveries, Rediscoveries, and Open Issues. *Antioxidants & redox signaling*, 29(1), 61–74. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7115>

98. Krausz, C., & Riera-Escamilla, A. (2018). Genetics of male infertility. *Nature reviews. Urology*, 15(6), 369–384. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3>

99. Salonia, A., Rastrelli, G., Hackett, G., Seminara, S. B., Huhtaniemi, I. T., Rey, R. A., ... & Maggi, M. (2019). Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 38. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0087-y>

100. Grossmann, M., & Matsumoto, A. M. (2017). A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism: Focus on Holistic Management. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(3), 1067–1075. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3580>

101. Maseroli, E., Corona, G., Rastrelli, G., Lotti, F., Cipriani, S., Forti, G., Mannucci, E., & Maggi, M. (2015). Prevalence of endocrine and metabolic disorders in subjects with erectile dysfunction: a comparative study. *The journal of*

sexual medicine, 12(4), 956–965. <https://doi.org/10.1111/jsm.12832>

102. Elliott, J., Kelly, S. E., Millar, A. C., Peterson, J., Chen, L., Johnston, A., ... & Wells, G. A. (2017). Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ open*, 7(11), e015284. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015284>

103. Jenkins, C. R., Rittel, A., Sturdivant, R. X., Wan, J., Clerc, P. G., Manning, E., ... & Graybill, S. D. (2021). Glycemic benefits with adherence to testosterone therapy in men with hypogonadism and type 2 diabetes mellitus. *Andrology*, 9(4), 1076–1085. <https://doi.org/10.1111/andr.12990>

104. Fan, C., Lu, W. L., Li, K., Ding, Y., & Wang, J. (2021). ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Infection in COVID-19 Patients. *Front Med (Lausanne)*. 7, 563893. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.563893>

105. Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of medicine*, 14(2), 185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>

106. Yang, M., Chen, S., Huang, B., Zhong, J. M., Su, H., Chen, Y. J., ... & Nie, X. (2020). Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *European urology focus*, 6(5), 1124–1129. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009>

107. Dutta, S., & Sengupta, P. (2021). SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 28(1), 23–26. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00261-z>

108. Dutta, S., Majzoub, A., & Agarwal, A. (2019). Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and management. *Arab journal of urology*, 17(2), 87–97. <https://doi.org/10.1080/2090598X.2019.1599624>

109. Sengupta, P., & Dutta, S. (2020). Does SARS-CoV-2 infection cause

sperm DNA fragmentation? Possible link with oxidative stress. *The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception*, 25(5), 405–406. <https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1787376>

110. Delgado-Roche, L., & Mesta, F. (2020). Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Archives of medical research*, 51(5), 384–387. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.019>

111. Kharbach, Y., & Khallouk, A. (2021). Male genital damage in COVID-19 patients: Are available data relevant? *Asian journal of urology*, 8(3), 324–326. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2020.06.005>

112. Corona, G., Bianchini, S., Sforza, A., Vignozzi, L., & Maggi, M. (2015). Hypogonadism as a possible link between metabolic diseases and erectile dysfunction in aging men. *Hormones (Athens, Greece)*, 14(4), 569–578. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1635>

113. Fernandez, C. J., Chacko, E. C., & Pappachan, J. M. (2019). Male Obesity-related Secondary Hypogonadism – Pathophysiology, Clinical Implications and Management. *European endocrinology*, 15(2), 83–90. <https://doi.org/10.17925/EE.2019.15.2.83>

114. Zeng, F., Dai, C., Cai, P., Wang, J., Xu, L., Li, J., ... & Wang, L. (2020). A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: A possible reason underlying different outcome between sex. *Journal of medical virology*, 92(10), 2050–2054. <https://doi.org/10.1002/jmv.25989>

115. Rochira, V., Diazzi, C., Santi, D., Brigante, G., Ansaloni, A., Decaroli, M. C., ... & Guaraldi, G. (2015). Low testosterone is associated with poor health status in men with human immunodeficiency virus infection: a retrospective study. *Andrology*, 3(2), 298–308. <https://doi.org/10.1111/andr.310>

116. Fuseini, H., Yung, J. A., Cephus, J. Y., Zhang, J., Goleniewska, K.,

Polosukhin, V. V., Peebles, R. S., Jr, & Newcomb, D. C. (2018). Testosterone Decreases House Dust Mite-Induced Type 2 and IL-17A-Mediated Airway Inflammation. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 201(7), 1843–1854. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800293>

117. Laffont, S., Rouquié, N., Azar, P., Seillet, C., Plumas, J., Aspord, C., & Guéry, J. C. (2014). X-Chromosome complement and estrogen receptor signaling independently contribute to the enhanced TLR7-mediated IFN- α production of plasmacytoid dendritic cells from women. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 193(11), 5444–5452. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303400>

118. McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity reviews*, 19(6), 102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>

119. Mohamad, N. V., Wong, S. K., Wan Hasan, W. N., Jolly, J. J., Nur-Farhana, M. F., Ima-Nirwana, S., & Chin, K. Y. (2019). The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*, 22(2), 129–140. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1482487>

120. Giagulli, V. A., Guastamacchia, E., Magrone, T., Jirillo, E., Lisco, G., De Pergola, G., & Triggiani, V. (2021). Worse progression of COVID-19 in men: Is testosterone a key factor? *Andrology*, 9(1), 53–64. <https://doi.org/10.1111/andr.12836>

121. Adelborg, K., Rasmussen, T. B., Nørrelund, H., Layton, J. B., Sørensen, H. T., & Christiansen, C. F. (2019). Cardiovascular Outcomes and All-cause Mortality Following Measurement of Endogenous Testosterone Levels. *The American journal of cardiology*, 123(11), 1757–1764. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.02.042>

122. Nakashima, A., Ohkido, I., Yokoyama, K., Mafune, A., Urashima, M.,

& Yokoo, T. (2017). Associations Between Low Serum Testosterone and All-Cause Mortality and Infection-Related Hospitalization in Male Hemodialysis Patients: A Prospective Cohort Study. *Kidney international reports*, 2(6), 1160–1168. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.07.015>

123. Yassin, A., Sabsigh, R., Al-Zoubi, R. M., Aboumarzouk, O. M., Alwani, M., Nettleship, J., & Kelly, D. (2023). Testosterone and Covid-19: An update. *Reviews in medical virology*, 33(1), e2395. <https://doi.org/10.1002/rmv.2395>

124. Roychoudhury, S., Chakraborty, S., Choudhury, A. P., Das, A., Jha, N. K., Slama, P., ... & Kesari, K. K. (2021). Environmental Factors-Induced Oxidative Stress: Hormonal and Molecular Pathway Disruptions in Hypogonadism and Erectile Dysfunction. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(6), 837. <https://doi.org/10.3390/antiox10060837>

125. Fink, J., Matsumoto, M., & Tamura, Y. (2018). Potential application of testosterone replacement therapy as treatment for obesity and type 2 diabetes in men. *Steroids*, 138, 161–166. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2018.08.002>

126. Defeudis, G., Mazzilli, R., Tenuta, M., Rossini, G., Zamponi, V., Olana, S., ... & Gianfrilli, D. (2022). Erectile dysfunction and diabetes: A melting pot of circumstances and treatments. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 38(2), e3494. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3494>

127. Russo, V., Chen, R., & Armamento-Villareal, R. (2021). Hypogonadism, Type-2 Diabetes Mellitus, and Bone Health: A Narrative Review. *Frontiers in endocrinology*, 11, 607240. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.607240>

128. Luchytskyy, Y., Luchytskyy, V., & Tronko, M. (2021). Male hypogonadism (Part 1). *International journal of endocrinology (Ukraine)*, 13(4), 281–289. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.4.2017.106658>

129. Al-Sharefi, A., & Quinton, R. (2020). Current National and International Guidelines for the Management of Male Hypogonadism: Helping

Clinicians to Navigate Variation in Diagnostic Criteria and Treatment Recommendations. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 35(3), 526–540. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.760>

130. Bhasin, S., Brito, J. P., Cunningham, G. R., Hayes, F. J., Hodis, H. N., Matsumoto, A. M., ... & Yialamas, M. A. (2018). Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 103(5), 1715–1744. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229>

131. Bhasin, S., & Jayasena, C. N. (2022). Hypogonadism. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 51(1), XV–XVI. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.11.015>

132. Bettocchi, C., Rinaldi, M., & Sebastiani, F. (2021). GnRH in the Treatment of Hypogonadotropic Hypogonadism. *Current pharmaceutical design*, 27(24), 2754–2756. <https://doi.org/10.2174/1381612826666201125113319>

133. Stamou, M. I., & Georgopoulos, N. A. (2018). Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism: clinical and experimental*, 86, 124–134. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.012>

134. Kanakis, G. A., & Nieschlag, E. (2018). Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism: clinical and experimental*, 86, 135–144. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.017>

135. Chen, Z., Jiang, C., Cheng, X., Ma, L., Xin, Y., Liu, T., & Sun, R. (2022). Secondary hypogonadism following hand, foot, and mouth disease in an adult: a case report and review of literature. *BMC infectious diseases*, 22(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07030-0>

136. Zitzmann M. (2020). Testosterone, mood, behaviour and quality of life. *Andrology*, 8(6), 1598–1605. <https://doi.org/10.1111/andr.12867>

137. Kalkanli, A., Akdere, H., Cevik, G., Salabas, E., Cilesiz, N. C., & Kadioglu, A. (2021). Hypergonadotropic Hypogonadism: Management of Infertility. *Current pharmaceutical design*, 27(24), 2790–2795.

<https://doi.org/10.2174/1381612826666201102110456>

138. Köhn, F. M. (2023). Hypogonadotroper Hypogonadismus des Mannes [Male hypogonadotropic hypogonadism]. *MMW Fortschritte der Medizin*, *165*(Suppl 1), 30–31. <https://doi.org/10.1007/s15006-023-2353-x>

139. Bräuner, E. V., Nordkap, L., Priskorn, L., Hansen, Å. M., Bang, A. K., Holmboe, S. A., ... & Jørgensen, N. (2020). Psychological stress, stressful life events, male factor infertility, and testicular function: a cross-sectional study. *Fertility and sterility*, *113*(4), 865–875. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.12.013>

140. Molina-Vega, M., Muñoz-Garach, A., Damas-Fuentes, M., Fernández-García, J. C., & Tinahones, F. J. (2018). Secondary male hypogonadism: A prevalent but overlooked comorbidity of obesity. *Asian journal of andrology*, *20*(6), 531–538. https://doi.org/10.4103/aja.aja_44_18

141. Grossmann, M. (2018). Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. *Clinical endocrinology*, *89*(1), 11–21. <https://doi.org/10.1111/cen.13723>

142. Pivonello, R., Menafrà, D., Riccio, E., Garifalos, F., Mazzella, M., de Angelis, C., & Colao, A. (2019). Metabolic Disorders and Male Hypogonadotropic Hypogonadism. *Frontiers in endocrinology*, *10*, 345. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00345>

143. Haymana, C., Aydoğdu, A., Soykut, B., Erdem, O., Ibrahimov, T., Dinc, M., ... & Azal, O. (2017). Oxidative stress status in congenital hypogonadism: an appraisal. *Toxicology mechanisms and methods*, *27*(6), 451–457. <https://doi.org/10.1080/15376516.2017.1320693>

144. Sesti, F., Pofi, R., Minnetti, M., Tenuta, M., Gianfrilli, D., & Isidori, A. M. (2020). Late-onset hypogonadism: Reductio ad absurdum of the cardiovascular risk-benefit of testosterone replacement therapy. *Andrology*, *8*(6), 1614–1627. <https://doi.org/10.1111/andr.12876>

145. Nilsson, P. M., Viigimaa, M., Giwercman, A., & Cifkova, R. (2020).

Hypertension and Reproduction. *Current hypertension reports*, 22(4), 29. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01036-2>

146. Holgersson, M. B., Landgren, F., Rylander, L., & Giwercman, Y. L. (2017). Mortality Is Linked to Low Serum Testosterone Levels in Younger and Middle-aged Men. *European urology*, 71(6), 991–992. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.11.036>

147. Cittadini, A., Isidori, A. M., & Salzano, A. (2022). Testosterone therapy and cardiovascular diseases. *Cardiovascular research*, 118(9), 2039–2057. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab241>

148. Oguz, A., Sahin, M., Ulgen, C., Uyan, M., & Gul, K. (2022). Overt hypogonadism is a cardiovascular risk factor in type 2 diabetic males: An observational study. *Andrologia*, 54(1), e14271. <https://doi.org/10.1111/and.14271>

149. Krytskyy, T., Pasyechko, N., Yarema, N., Naumova, L., & Mazur, L. (2020). Influence of age-related androgen deficiency on the risk factors of cardiovascular diseases in men with hypothyroidism. *Georgian medical news*, (298), 105–109.

150. Krytskyi, T., & Pasiechko, N. (2018). Correlation of hypothyroidism and androgen deficiency in men of different periods of mature age. *International journal of endocrinology (Ukraine)*, 14(1), 35–39. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.1.2018.127089>

151. Kloner, R. A., Carson, C., 3rd, Dobs, A., Kopecky, S., & Mohler, E. R., 3rd (2016). Testosterone and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(5), 545–557. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.005>

152. Zhang, X., Zhao, H., Horney, J., Johnson, N., Saad, F., Haider, K. S., Haider, A., & Xu, X. (2021). Testosterone Deficiency, Long-Term Testosterone Therapy, and Inflammation. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 26(6), 638–647. <https://doi.org/10.1177/10742484211032402>

153. Alwani, M., Yassin, A., Talib, R., Al-Qudimat, A., Aboumarzouk, O., Al-Zoubi, R. M., ... & Al Ansari, A. (2021). Cardiovascular Disease,

Hypogonadism and Erectile Dysfunction: Early Detection, Prevention and the Positive Effects of Long-Term Testosterone Treatment: Prospective Observational, Real-Life Data. *Vascular health and risk management*, 17, 497–508. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S309714>

154. Jayasena, C. N., Ho, C. L. T., & Bhasin, S. (2022). The Effects of Testosterone Treatment on Cardiovascular Health. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 51(1), 109–122. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.11.006>

155. Хара, М. Р., Шкумбатюк О. В., & Кучирка Л. І. (2014). Характеристика ступеня пошкодження міокарда адреналіном у щурів різної статі залежно від тривалості спостереження та рівня статевих гормонів. *Вісник морфології*, 20(2), 372–375.

156. Irwig, M. S. (2018). Cardiovascular health in transgender people. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 19(3), 243–251. <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9454-3>

157. Ong, C., Liu, M., Thermidor, S., Eid, M., & Gianos, E. (2022). Transgender Cardiovascular Health: Practical Management for the Clinician. *Current atherosclerosis reports*, 24(9), 721–730. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01047-1>

158. Dutra, E., Lee, J., Torbati, T., Garcia, M., Merz, C. N. B., & Shufelt, C. (2019). Cardiovascular implications of gender-affirming hormone treatment in the transgender population. *Maturitas*, 129, 45–49. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.08.010>

159. Alzahrani, T., Nguyen, T., Ryan, A., Dwairy, A., McCaffrey, J., Yunus, R., ... & Reiner, J. (2019). Cardiovascular Disease Risk Factors and Myocardial Infarction in the Transgender Population. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*, 12(4), e005597. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005597>

160. Nota, N. M., Wiepjes, C. M., de Blok, C. J. M., Gooren, L. J. G.,

Kreukels, B. P. C., & den Heijer, M. (2019). Occurrence of Acute Cardiovascular Events in Transgender Individuals Receiving Hormone Therapy. *Circulation*, *139*(11), 1461–1462.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038584>

161. Aranda, G., Mora, M., Hanzu, F. A., Vera, J., Ortega, E., & Halperin, I. (2019). Effects of sex steroids on cardiovascular risk profile in transgender men under gender affirming hormone therapy. *Endocrinologia, diabetes y nutricion*, *66*(6), 385–392. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.11.004>

162. Valentine, S. E., & Shipherd, J. C. (2018). A systematic review of social stress and mental health among transgender and gender non-conforming people in the United States. *Clinical psychology review*, *66*, 24–38. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.03.003>

163. Carrageta, D. F., Oliveira, P. F., Alves, M. G., & Monteiro, M. P. (2019). Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, *20*(8), 1148–1158. <https://doi.org/10.1111/obr.12863>

164. Bernatova, I., Liskova, S., & Bartekova, M. (2022). Hypertension and Cardiovascular Diseases: From Etiopathogenesis to Potential Therapeutic Targets. *International journal of molecular sciences*, *23*(14), 7742. <https://doi.org/10.3390/ijms23147742>

165. Hughes, K., Bellis, M. A., Hardcastle, K. A., Sethi, D., Butchart, A., Mikton, C., Jones, L., & Dunne, M. P. (2017). The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Public health*, *2*(8), e356–e366. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30118-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30118-4)

166. Virtanen, M., & Kivimäki, M. (2018). Long Working Hours and Risk of Cardiovascular Disease. *Current cardiology reports*, *20*(11), 123. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1049-9>

167. Valtorta, N. K., Kanaan, M., Gilbody, S., Ronzi, S., & Hanratty, B.

(2016). Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. *Heart (British Cardiac Society)*, *102*(13), 1009–1016. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308790>

168. Iob, E., & Steptoe, A. (2019). Cardiovascular Disease and Hair Cortisol: a Novel Biomarker of Chronic Stress. *Current cardiology reports*, *21*(10), 116. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1208-7>

169. Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., & Myers, B. (2016). Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Comprehensive Physiology*, *6*(2), 603–621. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>

170. Sharma, V. K., & Singh, T. G. (2020). Chronic Stress and Diabetes Mellitus: Interwoven Pathologies. *Current diabetes reviews*, *16*(6), 546–556. <https://doi.org/10.2174/157339981566619111152248>

171. Le-Ha, C., Herbison, C. E., Beilin, L. J., Burrows, S., Henley, D. E., Lye, S. J., ... & Mori, T. A. (2016). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under resting conditions and cardiovascular risk factors in adolescents. *Psychoneuroendocrinology*, *66*, 118–124. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.01.002>

172. Franklin, B. A., Rusia, A., Haskin-Popp, C., & Tawney, A. (2021). Chronic Stress, Exercise and Cardiovascular Disease: Placing the Benefits and Risks of Physical Activity into Perspective. *International journal of environmental research and public health*, *18*(18), 9922. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189922>

173. Monzer, N. L., Hartmann, M., Buckert, M., Wolff, K., Nawroth, P., Kopf, S., ... & Wild, B. (2022). The cardiac autonomic response to acute psychological stress in type 2 diabetes. *PloS one*, *17*(3), e0265234. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265234>

174. Yen, F. S., Wei, J. C., Chiu, L. T., Hsu, C. C., & Hwu, C. M. (2022). Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease development. *Journal of*

translational medicine, 20(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03217-2>

175. Yazawa, A., Inoue, Y., Tu, R., Yamamoto, T., Watanabe, C., & Kawachi, I. (2021). Chronic stress and age-related pattern of blood pressure: A cross-sectional study in rural China. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*, 33(1), e23449. <https://doi.org/10.1002/ajhb.23449>

176. Sobieraj, P., Nilsson, P. M., & Kahan, T. (2021). Heart Failure Events in a Clinical Trial on Arterial Hypertension: New Insights Into the SPRINT Trial. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 78(5), 1241–1247. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17360>

177. Slivnick, J., & Lampert, B. C. (2019). Hypertension and Heart Failure. *Heart failure clinics*, 15(4), 531–541. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.06.007>

178. Di Palo, K. E., & Barone, N. J. (2022). Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment. *Cardiology clinics*, 40(2), 237–244. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.12.011>

179. Suzuki, Y., Kaneko, H., Yano, Y., Okada, A., Itoh, H., Matsuoka, S., ... & Komuro, I. (2022). Age-Dependent Relationship of Hypertension Subtypes With Incident Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*, 11(9), e025406. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.025406>

180. Park, J. H., Moon, J. H., Kim, H. J., Kong, M. H., & Oh, Y. H. (2020). Sedentary Lifestyle: Overview of Updated Evidence of Potential Health Risks. *Korean journal of family medicine*, 41(6), 365–373. <https://doi.org/10.4082/kjfm.20.0165>

181. Katzmarzyk, P. T., Powell, K. E., Jakicic, J. M., Troiano, R. P., Piercy, K., & Tennant, B. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee (2019). Sedentary Behavior and Health: Update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Medicine and science in sports and exercise*, 51(6), 1227–1241. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001935>

182. Rillamas-Sun, E., LaMonte, M. J., Evenson, K. R., Thomson, C. A.,

Beresford, S. A., Coday, M. C., ... & LaCroix, A. Z. (2018). The Influence of Physical Activity and Sedentary Behavior on Living to Age 85 Years Without Disease and Disability in Older Women. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 73(11), 1525–1531. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx222>

183. Hamer, M., Yates, T., & Demakakos, P. (2017). Television viewing and risk of mortality: Exploring the biological plausibility. *Atherosclerosis*, 263, 151–155. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.024>

184. Imran, T. F., Ommerborn, M., Clark, C., Correa, A., Dubbert, P., Gaziano, J. M., & Djoussé, L. (2018). Television Viewing Time, Physical Activity, and Mortality Among African Americans. *Preventing chronic disease*, 15, E10. <https://doi.org/10.5888/pcd15.170247>

185. Khunti, K., Del Prato, S., Mathieu, C., Kahn, S. E., Gabbay, R. A., & Buse, J. B. (2021). COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes care*, 44(12), 2645–2655. <https://doi.org/10.2337/dc21-1318>

186. Komiyama, M., & Hasegawa, K. (2021). Coronavirus Disease 2019: Psychological Stress and Cardiovascular Diseases. *European cardiology*, 16, e33. <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.10>

187. Borgatti, A. C., Crockett, K. B., Jacob, A. E., Davis, A. L., & Dutton, G. R. (2022). Correlates of psychological distress among adults with obesity during the COVID-19 pandemic. *Psychology & health*, 37(12), 1547–1564. <https://doi.org/10.1080/08870446.2022.2038790>

188. Melamed, O. C., Selby, P., & Taylor, V. H. (2022). Mental Health and Obesity During the COVID-19 Pandemic. *Current obesity reports*, 11(1), 23–31. <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00466-6>

189. Sokolski, M., Trenson, S., Sokolska, J. M., D'Amario, D., Meyer, P., Poku, N. K., ... & Flammer, A. J. (2021). Heart failure in COVID-19: the multicentre, multinational PCHF-COVICAV registry. *ESC heart failure*, 8(6), 4955–4967. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13549>

190. Ephraim, R. K. D., Duah, E., Nkansah, C., Amoah, S., Fosu, E., Afrifa, J., ... & Aderoju, Y. B. G. (2021). Psychological impact of COVID-19 on diabetes mellitus patients in Cape Coast, Ghana: a cross-sectional study. *The Pan African medical journal*, *40*, 76. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.40.76.26834>

191. Ribeiro, C. T., De Souza, D. B., Costa, W. S., Sampaio, F. J. B., & Pereira-Sampaio, M. A. (2018). Immediate and late effects of chronic stress in the testes of prepubertal and adult rats. *Asian journal of andrology*, *20*(4), 385–390. https://doi.org/10.4103/aja.aja_68_17

192. Faheem, N. M., & Ali, T. M. (2021). The counteracting effects of (-)-Epigallocatechin-3-Gallate on the immobilization stress-induced adverse reactions in rat pancreas. *Cell stress & chaperones*, *26*(1), 159–172. <https://doi.org/10.1007/s12192-020-01165-2>

193. Sahin, Z., Ozkurkculer, A., Kalkan, O. F., Bulmus, F. G., Bulmus, O., & Kutlu, S. (2021). Gonadotropin levels reduced in seven days immobilization stress-induced depressive-like behavior in female rats. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, *33*(2), 199–206. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0195>

194. Ordynskyi, I. M., & Denefil, O. V. (2020). Mechanisms for providing different reactivity to immobilization stress in male and female rats with different resistance to acute hypoxic hypoxia. *Journal of Education, Health and Sport*, *10*(4), 234–242. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.04.026>

195. Han, J., Liu, Z. Y., Fang, Z., Tian, L., Yang, D. F., Xi, Z. G., & Liu, X. H. (2020). [Effects of repeated immobilization stress on hypothalamic-pituitary-ovarian axis in female rats]. *Zhongguo ying yong sheng li xue za zhi = Zhongguo yingyong shenglixue zazhi = Chinese journal of applied physiology*, *36*(3), 245–249. <https://doi.org/10.12047/j.cjap.5927.2020.054>

196. Zaidi, S. K., Ansari, S. A., Tabrez, S., Ashraf, G. M., Shakil, S., Jafri, M. A., ... & Al-Qahtani, M. (2019). Hepato-protective effect of *Allium sativum*

against immobilization stress in rats. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 32(2), 521–528.

197. Міц, І. Р., Денефіль, О. В., & Андріішин, О. П. (2016). Морфологічні зміни внутрішніх органів у тварин різної статі, які зазнали хронічного стресу. *Вісник наукових досліджень*, (3), 107–110. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2016.3.6994>

198. Міц, І. Р., & Денефіль, О. В. (2016). Особливості пошкоджувальної дії хронічного стресу на серце щурів різної статі. *Медична та клінічна хімія*, (1), 80–84. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i1.6277>

199. Міц, І. Р. & Денефіль, О. В. (2016). Зміни функціональної активності міокарда у тварин різної статі, які зазнали хронічного стресу. *Вісник наукових досліджень*, (2), 81–84. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2016.2.6708>

200. Друзюк, Р. Б., & Денефіль, О. В. (2021). Етіологія та патогенез гіпогонадізму в чоловіків у сучасних умовах. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, (4), 150–157. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11665>

201. Друзюк, Р. Б. (2020). Патогенетичні ланки розвитку тестикулярної недостатності при стресі. *Актуальні питання патології за умов надзвичайних факторів на організм: тези доп. XII Всеукр. наук.-практ. конф. (29-30 жовтня 2020 р., м. Тернопіль)*, 152.

202. Денефіль, О. В., Міц, І. Р. Спосіб моделювання хронічного іммобілізаційного стресу, підсиленого дією гострого стресу: пат. на корисну модель 99821 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). No u201414143; заявл. 29.12.14; опубл. 25.06.15, Бюл. No 12.

203. Aloisi, A. M., Ceccarelli, I., & Fiorenzani, P. (2003). Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1007, 232–237.

<https://doi.org/10.1196/annals.1286.022>

204. Joshi, S. A., Shaikh, S., Ranpura, S., & Khole, V. V. (2003). Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization. *Reproduction (Cambridge, England)*, 125(4), 495–507. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1250495>

205. Денефіль, О. В. (2008). Зміни автономного балансу серцевого ритму тварин при дії адреналіну за різних типів погоди. *Запорізь. мед. журн.*, (4), 14–15.

206. Сатурська, Г. С. (2012). Порівняльний аналіз різних експериментальних моделей кардіосклерозу з розвитком серцевої недостатності. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (2), 127–132.

207. Шканд, Т. В., Чиж, Н. А., Наумова О. В., & Сандомирский, Б. П. (2013). Морфологические характеристики сердца крыс в условиях экспериментального некроза миокарда. *Морфологія*, 7(2), 84–89.

208. Новоселов, В. П., Савченко, С. В., Ощепкова, Н. Г., & Скребов, Р. В. (2013). Морфологическая диагностика инфаркта миокарда. *Буковинський медичний вісник*, 17(3), ч. 1, 111–113.

209. Гаман, Д. В., Кононенко, Н. М., Рибалкін, М. В. (2012). Морфологічне вивчення впливу іноксарилу на серцевий м'яз при експериментальному адреналінгидрокортизоновому інфаркті міокарда. *Патологія*, 2, 25–28.

210. Влізло В. В., Федорук Р. С., & Ратич І. Б. (2012). Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник. Львів: СПОЛОМ.

211. Стефанова О. В. (Ред.). (2001). Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації. К.: Авіценна.

212. Мецишен І. Ф. (1998). Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові. *Буковинський медичний вісник*, 2(1), 156–158.

213. Склярів, О. Я., Федорович, І. П., Коробов, В. М., Фартушок, Н. В., Федевич, Ю. М., & Колінковський О. М. (2004). Зміни концентрації NO_2^- в біологічних рідинах при захворюваннях на рак шлунка. *Медична хімія*, 6(3), 55–57.

214. Green, L. C., Wagner, D. A., Glogowski, J., Skipper, P. L., Wishnok, J. S., & Tannenbaum, S. R. (1982). Analysis of nitrate, nitrite and (^{15}N) nitrate in biological fluids. *Anal. Biochem.*, 126(1), 131–138.

215. Залецький, М. П. (2015). Рівень інтерлейкіну 1β та $\text{TNF-}\alpha$ в сироватці крові хворих на абдомінальний туберкульоз. *Медична та клінічна хімія*, 17(3), 63–65.

216. Алибаева, К. М., Бердиярова, Н. А., Мухамеджанова, Н. К., Маймакова, А. М., & Нурахова, А. Д. (2015). Анализ количественного определения уровня С-реактивного белка и прокальцитонина у пациентов с инфекционной патологией. *Вестник АГИУВ*, (1-2), 36–40.

217. Ruiz-González, A., Lacasta, D., Ibarz, M., Martínez-Alonso, M., Falguera, M., Porcel, J. (2008) C-reactive protein and other predictors of poor outcome in patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, 13(7), 102–133. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01403.x>.

218. Бондаренко В. В., Нетюхайло Л. Г., & Аветіков Д. С. (2012). Молекули середньої маси в тканинах слинних залоз при експериментальній опіковій хворобі. *Таврический медико-биологический вестник*, 15(3), ч. 1(59), 49–50.

219. Коваль, Т. В., Іщук, Т. В., Раєцька, Я. Б., Савчук, О. М., & Остапченко Л. І. (2015). Вміст молекул середньої маси та олігопептидів у крові та тканинах щурів за умов розвитку кислотного опіку стравоходу. *Біологічні системи*, 7(2), 143–148.

220. Гаєвська, М. Ю. (2000). Циркулюючі імунні комплекси за умов норми та патології. *Вісник наукових досліджень*, (4), 37–40.

221. Баевский, Р. М., Иванов, Г. Г., & Чирейкин, Л. В. (2001). Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. *Вестник аритмологии*, (24), 65–87.

222. Тарасова, К. В., Дмитренко, А. М., Лагодич, Т. С., Карвацький, І. М. (2017). Порівняльне дослідження показників електричної активності серця (за даними електрокардіограми) у дорослих і старих щурів. *Серце і судини*, 2, 105–111.

223. Горальський, Л. П., Хомич В. Т., & Кононський О. І. (2019). Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи дослідження у нормі та при патології: [навч. посібник]. Житомир: Полісся.

224. Гланц, С. (1998). Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Москва: Практика.

225. Друзюк, Р. Б., & Денефіль, О. В. (2022). Зміни вмісту молекул середньої маси у щурів-самців, які зазнали кастрації і стресу, в процесі розвитку адреналінового пошкодження серця. *Медична та клінічна хімія*, (2), 80–85. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13210>

226. Друзюк, Р. Б., & Денефіль, О. В. (2022). Зміни вмісту інтерлейкінів у щурів-самців, які зазнали кастрації і стресу при розвитку адреналінового пошкодження серця. *Медична та клінічна хімія*, (3), 55–61. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i3.13375>

227. Друзюк, Р. Б., & Денефіль, О. В. (2022). Вплив кастрації на розвиток адреналінового ушкодження серця в щурів, які зазнали хронічного гіподинамічного стресу. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*, (4), 35–44. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2022.4.13607>

228. Друзюк Р. Б., & Денефіль О. В. (2022). Розвиток оксидативного стресу при адреналіновому пошкодженні серця в щурів-самців, які зазнали кастрації і гіподинамії. *Медична та клінічна хімія*, (4), 67–73. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i4.13575>

229. Denefil, O. V., Druziuk R. B., Medynskiy M. I., Fedoniuk L. Ya., &

Nebesna, Z. M. (2023). The peculiarities of biochemical and morphological changes in the heart of the castrated rats in the development of adrenalin damage of heart. *Wiadomosci Lekarskie*, 76(2), 274–284. <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/2023/04/WLek2023021.pdf>

230. Друзюк, Р. Б., & Денефіль, О. В. (2023). Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у процесі розвитку адреналінового пошкодження серця у щурів-самців, які зазнали кастрації і стресу. *Актуальні проблеми транспортної медицини*, 1-2(71-72), 239–246. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617488>

231. Друзюк, Р. Б. (2022). Протекторна роль антиоксидантів у механізмах адреналінового пошкодження міокарда у щурів-самців. *Інновації в медицині та фармації: тези доп. 91-ї наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю (24-26 березня 2022 р., м. Ів.-Франківськ)*, 113.

232. Друзюк, Р. Б. (2022). Роль оксидативного стресу у механізмах адреналінового пошкодження міокарда у щурів-самців. *Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених (13-15 квітня 2022 р., м. Тернопіль)* 250.

233. Друзюк, Р. Б. (2022). Зміни вмісту молекул середньої маси при розвитку адреналінового пошкодження міокарда у щурів-самців, які зазнали стресу і гіпогонадізму. *Довкілля і здоров'я: матеріали XXII всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю (21-23 квітня 2022 р., м. Тернопіль)*, 67.

234. Друзюк Р. Б., & Денефіль О. В. (2022). Роль запалення в динаміці розвитку адреналінового пошкодження серця у щурів, які зазнали хронічного стресу та гіпогонадізму. *XXI-ї читання ім. В.В.Підвисоцького: бюлетень матеріалів наук. конф. (23-24 червня 2022 р., м. Одеса)*, 128.

235. Друзюк, Р. Б. (2022). Роль оксидативних механізмів у розвитку адреналінового пошкодження міокарда у щурів-самців, які зазнали стресу і кастрації. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії*

COVID-19: матеріали пленуму Українського наукового товариства патолофізіологів (15–17 вересн. 2022 р., м. Тернопіль), 106.

236. Друзюк, Р. Б., & Денефіль, О. В. (2022). Зміни показників варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів-самців, які зазнали кастрації та стресу при розвитку адреналінового пошкодження серця. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, (4), 8–13. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.4.13318>

237. Druziuk, R. & Denefil, O. (2023). Changes of electrocardiograms and heart morphology of animals with different resistance to hypoxia under influences of stress. *Journal of Education, Health and Sport*, 14(1), 50–58. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.14.01.006>

238. Друзюк, Р. Б. (2022). Зміни автономної регуляції серцевого ритму при розвитку адреналінового пошкодження міокарда у щурів-самців, які зазнали стресу і кастрації. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: тези доп. XIII Всеукр. наук.-практ. конф. (26-28 жовтня 2022 р., м. Тернопіль)*, 96.

239. Друзюк, Р. Б., & Денефіль О. В. (2022). Морфологічні зміни у міокарді щурів, які зазнали хронічного стресу, в динаміці розвитку адреналінового пошкодження серця. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(164), додаток, 23–24.

240. STEPS поширеність факторів ризику неінфекційних захворювань. Україна 2019. (2020). Копенгаген: Європейське регіональне бюро ВООЗ. Вилучено з <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336643>

241. Міщенко, Л. А., & Соколова, Л. К. (2022). Особливості перебігу та лікування артеріальної гіпертензії, цукрового діабету і хронічної хвороби нирок у стресових умовах воєнного часу. *Артеріальна гіпертензія*, 15(3-4), 30–38. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.15.3-4.2022.343>

242. Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Böck, M., ... & ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC

Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European heart journal*, 42(34), 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>

243. Rozansky, A. (2016). Psychosocial risk factors and cardiovascular disease: epidemiology, screening, and treatment considerations. *Cardiovasc. Innov. Applications*, 1(4), 417-431. <https://doi.org/10.15212/CVIA.2016.0033>

244. Коваленко, В. М. (ред.). (2022). Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану. Київ: ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМК України.

245. Мітченко, О. І. (2022). Дисліпідемія і стрес. *Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного стану* (с. 92–105). Київ: ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМК України».

246. Inoue, K., Horwich, T., Bhatnagar, R., Bhatt, K., Goldwater, D., Seeman, T., & Watson, K. E. (2021). Urinary Stress Hormones, Hypertension, and Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 78(5), 1640–1647. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17618>

247. Vaccarino, V., Goldberg, J., Rooks, C., Shah, A. J., Veledar, E., Faber, T. L., ... & Bremner, J. D. (2013). Post-traumatic stress disorder and incidence of coronary heart disease: a twin study. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(11), 970–978. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.085>

248. Emdin, C. A., Oduyayo, A., Wong, C. X., Tran, J., Hsiao, A. J., & Hunn, B. H. (2016). Meta-Analysis of Anxiety as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *The American journal of cardiology*, 118(4), 511–519. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.05.041>

249. Гоженко, А. І., & Гришко, Ю. М. (2019). Хронічний стрес та його метаболічне забезпечення. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 19(4), 123-129.

<https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.4.123>

250. Golbidi, S., Frisbee, J. C., & Laher, I. (2015). Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 308(12), H1476–H1498. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00859.2014>

251. Шеремет, І. В. (2014). Формування здорового способу життя як складова фізичної культури і спорту. *Наукові записки [Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка]*. Серія: Педагогіка, 2, 146–151.

252. Driggin, E., Madhavan, M. V., Bikdeli, B., Chuich, T., Laracy, J., Biondi-Zoccai, G., ... & Parikh, S. A. (2020). Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(18), 2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>

253. Salama, A., Mansour, D., & Hegazy, R. (2021). The cardio and renoprotective role of ginseng against epinephrine-induced myocardial infarction in rats: Involvement of angiotensin II type 1 receptor/protein kinase C. *Toxicology reports*, 8, 908–919. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.04.008>

254. Khdhiri, E., Mnafigui, K., Ncir, M., Feriani, A., Ghazouani, L., Hajji, R., ... & Abid, S. (2021). Cardiopreventive capacity of a novel (E)-N'-(1-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl) ethylidene)-4-methylbenzenesulfonohydrazide against isoproterenol-induced myocardial infarction by moderating biochemical, oxidative stress, and histological parameters. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 35(6), e22747. <https://doi.org/10.1002/jbt.22747>

255. Ghalwash, M., Elmasry, A., & Omar, N. M. A. (2021). Possible cardioprotective role of NaHS on ECG and oxidative stress markers in an unpredictable chronic mild stress model in rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 99(3), 321–327. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0646>

256. López-López, A. L., Jaime, H. B., Escobar Villanueva, M. D. C.,

- Padilla, M. B., Palacios, G. V., & Aguilar, F. J. A. (2016). Chronic unpredictable mild stress generates oxidative stress and systemic inflammation in rats. *Physiology & behavior*, *161*, 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.03.017>
257. Li, R., Li, H., Rao, K., Liu, K., Zhang, Y., Liu, X., ... & Liu, J. (2019). Curcumin ameliorates atrophy of seminal vesicle via reduction of oxidative stress in castrated mice. *PeerJ*, *7*, e7192. <https://doi.org/10.7717/peerj.7192>
258. Babcock, M. C., DuBose, L. E., Witten, T. L., Stauffer, B. L., Hildreth, K. L., Schwartz, R. S., Kohrt, W. M., & Moreau, K. L. (2022). Oxidative Stress and Inflammation Are Associated With Age-Related Endothelial Dysfunction in Men With Low Testosterone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *107*(2), e500–e514. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab715>
259. Ootake, T., Ishii, T., Sueishi, K., Watanabe, A., Ishizuka, Y., Amano, K., Nagao, M., Nishimura, K., & Nishii, Y. (2021). Effects of mechanical stress and deficiency of dihydrotestosterone or 17 β -estradiol on Temporomandibular Joint Osteoarthritis in mice. *Osteoarthritis and cartilage*, *29*(11), 1575–1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.08.005>
260. Zhang, L., Wu, S., Ruan, Y., Hong, L., Xing, X., & Lai, W. (2011). Testosterone suppresses oxidative stress via androgen receptor-independent pathway in murine cardiomyocytes. *Molecular medicine reports*, *4*(6), 1183–1188. <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.539>
261. Chodari, L., Smailnejad, S., Fallahi, M., Khalaji, N., & Ghorbanzadeh, V. (2019). Oxidative stress is markedly reduced by combined voluntary exercise and testosterone in the heart of diabetic rats. *Acta endocrinologica (Bucharest, Romania : 2005)*, *15*(2), 173–181. <https://doi.org/10.4183/aeb.2019.173>
262. Yeo, Y., Park, S. W., Lee, S. C., & Song, Y. M. (2022). The relationship between serum sex hormone and cardiac echocardiographic findings in healthy men. *Scientific reports*, *12*(1), 12787. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17101-6>
263. Регада, М. С., & Городецький, О. Т. (2019). Роль процесів

пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в міокарді в патогенезі формування адреналінового ушкодження міокарда. *Медична і клінічна хімія*, (1), 38-42.

264. Patel, V., Upaganlawar, A., Zalawadia, R., & Balaraman, R. (2010). Cardioprotective effect of melatonin against isoproterenol induced myocardial infarction in rats: A biochemical, electrocardiographic and histoarchitectural evaluation. *European journal of pharmacology*, 644(1-3), 160–168. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.06.065>

265. Cha, H. N., Choi, J. H., Kim, Y. W., Kim, J. Y., Ahn, M. W., & Park, S. Y. (2010). Metformin Inhibits Isoproterenol-induced Cardiac Hypertrophy in Mice. *The Korean journal of physiology & pharmacology*, 14(6), 377–384. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2010.14.6.377>

266. Lee, P., Chandel, N. S., & Simon, M. C. (2020). Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 21(5), 268–283. doi: 10.1038/s41580-020-0227-y

267. Mizumaki, K., Nishida, K., Iwamoto, J., Nakatani, Y., Yamaguchi, Y., Sakamoto, T., ... & Inoue, H. (2012). Vagal activity modulates spontaneous augmentation of J-wave elevation in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Heart rhythm*, 9(2), 249–255. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.09.055>

268. Резніков, О. Г., Полумбрик, О. М., Бальон, Я. Г., & Полумбрик, М. О. (2014). Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини. *Вісник НАН України*.

269. Hori, H., & Kim, Y. (2019). Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 73(4), 143–153. <https://doi.org/10.1111/pcn.12820>

270. Landstrom, A. P., Sun, J. J., Ray, R. S., & Wehrens, X. H. (2015). It's not the heart: autonomic nervous system predisposition to lethal ventricular arrhythmias. *Heart rhythm*, 12(11), 2294–2295. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.07.008>

271. Данчук, О. В., & Карповський, В. І. (2016). Збалансованість ферментативної системи антиоксидантного захисту в організмі свиней за дії стресового фактора. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, (1), 111–116.

272. Robinson, A. T., Fancher, I. S., Mahmoud, A. M., & Phillips, S. A. (2018). Microvascular Vasodilator Plasticity After Acute Exercise. *Exerc Sport Sci Rev.*, 46(1), 48–55. DOI: 10.1249/JES.000000000000130.

273. Frangogiannis, N. G. (2015). Inflammation in cardiac injury, repair and regeneration. *Curr. Opin. Cardiol.*, 30 (3), 240–245. DOI: 10.1097/HCO.000000000000158.

274. Ступницький, М. А., Жуков, В. І., Горбач, Т. В., Павленко, А. Ю., & Білецький, О. В. (2014). Динаміка концентрації молекул середньої маси в пацієнтів із тяжкою поєднаною торакальною травмою в гострому періоді травматичної хвороби. *Травма*, 4, 46–50.

275. Синяченко, О. В., Єрмолаєва, М. В., Алієва, Т. Ю., Лівенцова, К. В., Верзілов, С. М., & Синяченко, Т. Ю. (2021). Клініко-патогенетичне значення молекул середньої маси різних фракцій у легневих експіратах хворих на ревматоїдний артрит. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, 44(1), 60–66. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2021-1-60>

276. Fitzgerald, P. J. (2022). Is There a Novel Biosynthetic Pathway in Mice That Converts Alcohol to Dopamine, Norepinephrine and Epinephrine? *Molecules*, 27(9), 2726. doi: 10.3390/molecules27092726

277. Han, Y., Fu, L., Sun, W., Cao, J., Xie, R., Zhou, P., Kang, N., & Sun, J. (2009). Neuroprotective effects of testosterone upon cardiac sympathetic function in rats with induced heart failure. *Eur. J. Pharmacol.*, 619(1-3), 68-74. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.07.023.

278. Santos, M. R., Sayegh, A. L., Groehs, R. V., Fonseca, G., Trombetta, I. C., Barretto, A. C.,... & Alves, M.-J. (2015). Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure *Arq Bras Cardiol*, 105, 256–264. DOI: 10.5935/abc.20150078

279. Lopes, R. A., Neves, K. B., Pestana, C. R., Queiroz, A. L., Zanotto, C. Z., Chignalia, A. Z.,... & Tostes, R. C. (2014). Testosterone induces apoptosis in vascular smooth muscle cells via extrinsic apoptotic pathway with mitochondria-generated reactive oxygen species involvement. *Am J Physiol. Heart Circ Physiol*, 306, H1485–494 doi: 10.1152/ajpheart.00809.2013.

280. Chignalia, A. Z., Oliveira, M. A., Debbas, V., Dull, R. O., Laurindo, F. R., Touyz, R. M., ... & Tostes, R. C. (2015). Testosterone induces leucocyte migration by NADPH oxidase-driven ROS- and COX2-dependent mechanisms *Clin Sci (Lond)*, 129, 39–48. doi: 10.1042/CS20140548.

281. Comeglio, P., Cellai, I., Filippi, S., Corno, C., Corcetto, F., Morelli, A., ... & Vignozzi, L. (2016). Differential effects of testosterone and estradiol on clitoral function: an experimental study in rats. *J Sex Med*, 13, 1858–1871. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.10.007.

282. Ferdinandy, P., Hausenloy, D. J., Heusch, G., Baxter, G. F., & Schulz, R. (2014). Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning. *Pharmacol Rev*, 66, 1142–1174. DOI: 10.1124/pr.113.008300.

283. Wang, X. F., Qu, X. Q., Zhang, T. T., & Zhang, J. F. (2015). Testosterone suppresses ventricular remodeling and improves left ventricular function in rats following myocardial infarction. *Exp Ther Med*, 9, 1283–1291. DOI: 10.3892/etm.2015.2269.

284. Montezano, A. C., Tsiropoulou, S., Dulak-Lis, M., Harvey, A., Camargo, L. de L., & Touyz, R. M. (2015). Redox signaling, Nox5 and vascular remodeling in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 24, 425–433. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000153

285. Juang, H. H., Hsieh, M. L., & Tsui, K. H. (2004). Testosterone modulates mitochondrial aconitase in the full-length human androgen receptor-

transfected PC-3 prostatic carcinoma cells. *J Mol Endocrinol*, 33, 121–132.
DOI: 10.1677/jme.0.0330121

286. Goodale, T., Sadhu, A., Petak, S., & Robbins, R.. (2017). Testosterone and the heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 13, 68–72 DOI: 10.14797/mdcj-13-2-68

287. Мусієнко, А. М., Денефіль, О. В., Небесна, З. М., & Крамар, С. Б. (2018). Біохімічні маркери морфологічних змін у міокарді щурів при його адреналіново-кальцієвому ушкодженні. *Медична та клінічна хімія*, 20(3), 76–83.

288. Shin, M. S., Chung, K. J., Ko, I. G., Kim, S. H., Jin, J. J., Kim, S. E., ... & Kim, K. H. (2016). Effects of surgical and chemical castration on spatial learning ability in relation to cell proliferation and apoptosis in hippocampus. *Int Urol Nephrol*, 48(4), 517-27. doi: 10.1007/s11255-015-1200-0.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача:

1. Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. Етіологія та патогенез гіпогонадізму в чоловіків у сучасних умовах. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 4. С. 150–157.
2. Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. Зміни вмісту молекул середньої маси у щурів-самців, які зазнали кастрації і стресу, в процесі розвитку адреналінового пошкодження серця. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 2. С. 80–85.
3. Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. Зміни вмісту інтерлейкінів у щурів-самців, які зазнали кастрації і стресу при розвитку адреналінового пошкодження серця. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 3. С. 55–61.
4. Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. Зміни показників варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів-самців, які зазнали кастрації та стресу при розвитку адреналінового пошкодження серця. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 4. С. 8–13.
5. Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. Вплив кастрації на розвиток адреналінового ушкодження серця в щурів, які зазнали хронічного гіподинамічного стресу. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2022. № 4. С. 35–44.
6. Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. Розвиток оксидативного стресу при адреналіновому пошкодженні серця в щурів-самців, які зазнали кастрації і гіподинамії. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 4. С. 67–73.
7. The peculiarities of biochemical and morphological changes in the heart of the castrated rats in the development of adrenalin damage of heart / O. V. Denefil, R. B. Druziuk, M. I. Medynskiy, L. Ya. Fedoniuk, Z. M. Nebesna. *Wiadomosci Lekarskie*. 2023. Vol. 76, № 2. P. 274–284. SCOPUS

8. Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у процесі розвитку адреналінового пошкодження серця у щурів-самців, які зазнали кастрації і стресу. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2023. № 1–2 (71–72). С. 239–246.

9. Druziuk R. B., Denefil O. V. Changes of electrocardiograms of animals with epinephrine heart damage in influences of stress and castration. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023. Vol. 14, № 1. P. 50–58.

10. Друзюк Р. Б. Патогенетичні ланки розвитку тестикулярної недостатності при стресі. *Актуальні питання патології за умов надзвичайних факторів на організм: тези доп. XII Всеукр. Наук.-практ. конф., 29-30 жовтня 2020 р. Тернопіль*. С. 152.

11. Друзюк Р. Б. Протекторна роль антиоксидантів у механізмах адреналінового пошкодження міокарда у щурів-самців. *Інновації в медицині та фармації* : тези доп. 91-ї наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнар. участю, 24-26 березня 2022 р. Ів.-Франківськ, 2022. С. 113.

12. Друзюк Р. Б. Роль оксидативного стресу у механізмах адреналінового пошкодження міокарда у щурів-самців. *Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль* : Укрмедкнига, 2022. С. 250.

13. Друзюк Р. Б. Зміни вмісту молекул середньої маси при розвитку адреналінового пошкодження міокарда у щурів-самців, які зазнали стресу і гіпогонадізму. *Довкілля і здоров'я* : матеріали XXII всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 21-23 квітня 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 67.

14. Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. Морфологічні зміни у міокарді щурів, які зазнали хронічного стресу, в динаміці розвитку адреналінового пошкодження серця. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022. Вип. 2 (164), додаток. С. 23–24.

15. Друзюк Р. Б., Денефіль О. В. Роль запалення в динаміці розвитку адреналінового пошкодження серця у щурів, які зазнали хронічного стресу та гіпогонадізму. *XXI-ї читання ім. В.В.Підвисоцького* : бюлетень матеріалів наукової конференції, 23-24 червня 2022 р. Одеса : УкрНДІ медицини транспорту, 2022. С. 128.

16. Друзюк Р. Б. Роль оксидативних механізмів у розвитку адреналінового пошкодження міокарда у щурів-самців, які зазнали стресу і кастрації. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19* : матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів, 15–17 вересн. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 106.

17. Друзюк Р. Б. Зміни автономної регуляції серцевого ритму при розвитку адреналінового пошкодження міокарда у щурів-самців, які зазнали стресу і кастрації. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : тези доп. XIII Всеукр. наук.-практ. конф., 26–28 жовтня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 96.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- XII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 29-30 жовтня 2020 року) – *усна доповідь і публікація;*
- 91-а науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (м. Івано-Франківськ, 24-26 березня 2022 року) – *усна доповідь і публікація;*
- XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 року) – *усна доповідь і публікація;*
- XXII всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Довкілля і здоров'я» (м. Тернопіль, 21-23 квітня 2022 року) – *усна доповідь і публікація;*
- Перший міжнародний морфологічний симпозіум «XXII всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні досягнення клінічної анатомії і оперативної хірургії в розвитку сучасної медицини і стоматології» (м. Полтава, 16–17 червня 2022 року) – *усна доповідь і публікація;*
- XXI-і читання ім. В.В.Підвисоцького (м. Одеса, 23-24 червня 2022 року) – *усна доповідь і публікація;*
- пленум Українського наукового товариства патофізіологів «Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19» (м. Тернопіль, 15–17 вересня 2022 року) – *усна доповідь і публікація;*
- XIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 року) – *усна доповідь і публікація.*

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, заслужений діяч науки і техніки України,
д-л. н., професор



Іван КЛІЩ
2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Значення регуляторних механізмів у забезпеченні роботи серцево-судинної системи при адреналіновому пошкодженні серця, що виникло на фоні кастрації і стресу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, аспірант Друзюк Р.Б.
3. **Джерело інформації:**
 - Друзюк Р.Б., Денефіль О.В. Зміни показників варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів-самців, які зазнали кастрації та стресу при розвитку адреналінового пошкодження серця. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2022. № 4. С. 8–13. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.4.13318>
 - Druziuk R.B., Denefil O.V. Changes of electrocardiograms of animals with epinephrine heart damage in influences of stress and castration. *Journal of Education, Health and Sport [online]*. 2023. Vol.14, № 1. P. 50-58. DOI 10.12775/JEHS.2023.14.01.006
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет, кафедра патологічної фізіології
5. **Терміни впровадження:** грудень 2022 – лютий 2023 р.
6. **Форма впровадження:** у наукову і навчальну роботу – у матеріали лекцій і практичних занять здобувачів наукового ступеня доктор філософії з розділу «Патофізіологія системного кровообігу», «Патофізіологія серця».
7. **Ефективність впровадження:** розширення знань про регуляторні механізми забезпечення роботи серцево-судинної системи при адреналіновому пошкодженні серця, що виникло на фоні кастрації і стресу.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри** протокол № 3 від «10» березня 2023 р.

Відповідальна за впровадження

Завідувач кафедри патологічної фізіології
закладу вищої освіти
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського
д. мед. н., професор

Ольга ДЕНЕФІЛЬ

ДОДАТОК В.2



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Роль процесів цитокіногенезу у механізмах розвитку адреналінового пошкодження серця, що виникло на фоні кастрації і стресу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, аспірант Друзюк Р.Б.
3. **Джерело інформації:**
 - Друзюк Р.Б., Денефіль О.В. Зміни вмісту інтерлейкінів у щурів-самців, які зазнали кастрації і стресу при розвитку адреналінового пошкодження серця. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 3. С. 55-61. <https://doi.org/10.11603/mech.2410-681X.2022.i3.13375>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології
5. **Терміни впровадження:** вересень 2022 – березень 2023 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять із патологічної фізіології, з розділу «Патологічна фізіологія системного кровообігу», з тем «Патофізіологія серцево-судинної системи».
7. **Ефективність впровадження:** розширення знань про роль процесів цитокіногенезу у розвитку адреналінового пошкодження серця щурів, які зазнали кастрації і стресу.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри** протокол №05 від «22» березня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри патофізіології, д. мед.н, проф.,
 заслужений працівник освіти України,
 Львівського національного
 медичного університету імені Данила Галицького

Михайло ПЕГЕДА

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи та інновацій
закладу вищої освіти Національний медичний
університет імені О.О.Богомольця
д.мед.н., професор  Сергій Земсков
„19” березня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Роль процесів пероксидного окиснення ліпідів і протеїнів, ступеня розвитку ендогенної інтоксикації у механізмах розвитку адреналінового пошкодження серця, що виникло на фоні кастрації і стресу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, аспірант Друзюк Р.Б.
3. **Джерело інформації:**
 - Друзюк Р.Б., Денефіль О.В. Зміни вмісту молекул середньої маси у щурів-самців, які зазнали кастрації і стресу, в процесі розвитку адреналінового пошкодження серця. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 2. С. 80-85. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13210>
 - Друзюк Р.Б., Денефіль О. В. Вплив кастрації на розвиток адреналінового ушкодження серця в щурів, які зазнали хронічного гіподинамічного стресу. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2022. № 4. С. 35-44. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2022.4.13607>
 - Друзюк Р.Б., Денефіль О.В. Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у процесі розвитку адреналінового пошкодження серця у щурів-самців, які зазнали кастрації і стресу. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2023. № 1-2 (71-72). С. 239-246. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617488>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Київський національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра патофізіології
5. **Терміни впровадження:** вересень 2022 – лютий 2023 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять із патологічної фізіології, з розділу «Патологічна фізіологія системного кровообігу», з тем «Патофізіологія серцево-судинної системи».
7. **Ефективність впровадження:** розширення знань про роль процесів перекисного окиснення ліпідів, окисно модифікованих протеїнів, розвитку ендогенної інтоксикації при адреналіновому пошкодженні серця у щурів, які зазнали кастрації і стресу.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри** протокол № 20 від 21.03.2023 р.

Відповідальна за впровадження
в.о. завідувача кафедри патофізіології
Національного медичного
університету імені О.О.Богомольця
д.мед.н., професор



Сергій Зябліцев

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перша проректорка
Івано-Франківського національного
медичного університету

д. біол. н., проф. Ганна ЄРСТЕНЮК

«16» лютого 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Роль процесів пероксидного окиснення ліпідів і протеїнів, ступеня розвитку ендогенної інтоксикації у механізмах розвитку адреналінового пошкодження серця, що виникло на фоні кастрації і стресу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, аспірант Друзюк Р.Б.
3. **Джерело інформації:**
 - Друзюк Р.Б., Денефіль О.В. Зміни вмісту молекул середньої маси у щурів-самців, які зазнали кастрації і стресу, в процесі розвитку адреналінового пошкодження серця. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 2. С. 80-85. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13210>
 - Друзюк Р.Б., Денефіль О. В. Вплив кастрації на розвиток адреналінового ушкодження серця в щурів, які зазнали хронічного гіподинамічного стресу. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2022. № 4. С. 35-44. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2022.4.13607>
 - Друзюк Р.Б., Денефіль О.В. Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у процесі розвитку адреналінового пошкодження серця у щурів-самців, які зазнали кастрації і стресу. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2023. № 1-2 (71-72). С. 239-246. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617488>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра патофізіології
5. **Терміни впровадження:** вересень 2022 – лютий 2023 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять із патофізіології, з розділу «Патологічна фізіологія системного кровообігу», з тем «Патофізіологія серцево-судинної системи».
7. **Ефективність впровадження:** розширення знань про роль процесів перекисного окиснення ліпідів, окисно модифікованих протеїнів, розвитку ендогенної інтоксикації при адреналіновому пошкодженні серця у щурів, які зазнали кастрації і стресу.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри** протокол № 8 від «15» лютого 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри патофізіології
Івано-Франківського національного
медичного університету,
заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор

Любомир ЗАЯЦЬ

ДОДАТОК В.5

Перший проректор з науково-педагогічної
роботи Полтавського державного медичного
університету,
професор

Валентин Дворник

« 15 » лютого 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Роль процесів цитокіногенезу у механізмах розвитку адреналінового пошкодження серця, що виникло на фоні кастрації і стресу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, аспірант Друзюк Р.Б.
3. **Джерело інформації:** Друзюк Р.Б., Денефіль О.В. Зміни вмісту інтерлейкінів у щурів-самців, які зазнали кастрації і стресу при розвитку адреналінового пошкодження серця. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 3. С. 55-61. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i3.13375>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патофізіології, протокол № 12 від 7.02.2023 р.
5. **Терміни впровадження:** вересень-грудень 2022 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять з розділу «Патофізіологія серцево-судинної системи».
7. **Ефективність впровадження:** розширення знань про роль процесів цитокіногенезу у розвитку адреналінового пошкодження серця щурів, які зазнали кастрації і стресу.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патофізіології
Полтавського державного
медичного університету,
д. мед. н., професор

Віталій Костенко

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету,
доцент Ігор ГЕРУШ

«15» серпня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** Роль процесів цитокіногенезу у механізмах розвитку адреналінового пошкодження серця, що виникло на фоні кастрації і стресу.
- 2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, аспірант Друзюк Р.Б.
- 3. Джерело інформації:**
Друзюк Р.Б., Денефіль О.В. Зміни вмісту інтерлейкінів у шурів-самців, які зазнали кастрації і стресу при розвитку адреналінового пошкодження серця. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 3. С. 55-61. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i3.13375>
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології
- 5. Терміни впровадження:** вересень 2022 – лютий 2023 р.
- 6. Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять із патологічної фізіології, з розділу «Патологічна фізіологія системного кровообігу», з тем «Патофізіологія серцево-судинної системи».
- 7. Ефективність впровадження:** розширення знань про роль процесів цитокіногенезу у розвитку адреналінового пошкодження серця шурів, які зазнали кастрації і стресу.
- 8. Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патологічної фізіології
закладу вищої освіти
Буковинського державного
медичного університету
д. мед. н., професор



Юрій РОГОВИЙ

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Одеського національного медичного університету


Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

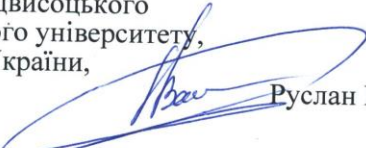
« 9 » березня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукового дослідження

1. **Пропозиція для впровадження:** Роль процесів пероксидного окиснення ліпідів і протеїнів, ступеня розвитку ендогенної інтоксикації у механізмах розвитку адреналінового пошкодження серця, що виникло на фоні кастрації і стресу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, аспірант Друзюк Р.Б.
3. **Джерело інформації:**
 - Друзюк Р.Б., Денефіль О.В. Зміни вмісту молекул середньої маси у щурів-самців, які зазнали кастрації і стресу. в процесі розвитку адреналінового пошкодження серця. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 2. С. 80-85. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13210>
 - Друзюк Р.Б., Денефіль О. В. Вплив кастрації на розвиток адреналінового ушкодження серця в щурів, які зазнали хронічного гіподинамічного стресу. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2022. № 4. С. 35-44. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2022.4.13607>
 - Друзюк Р.Б., Денефіль О.В. Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів в процесі розвитку адреналінового пошкодження серця у щурів-самців, які зазнали кастрації і стресу. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2023. № 1-2 (71-72). С. 239-246. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7617488>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Одеський національний медичний університет, кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології
5. **Терміни впровадження:** вересень 2022 – лютий 2023 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять із патологічної фізіології, з розділу «Патологічна фізіологія системного кровообігу», з тем «Патофізіологія серцево-судинної системи».
7. **Ефективність впровадження:** розширення знань про роль процесів перекисного окиснення ліпідів, окисно модифікованих протеїнів, розвитку ендогенної інтоксикації при адреналіновому пошкодженні серця у щурів, які зазнали кастрації і стресу.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри** протокол №7 від «07» березня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри загальної та клінічної
патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького
Одеського національного медичного університету,
Заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор


Руслан ВАСТ'ЯНОВ