

Міністерство охорони здоров'я України  
Державний вищий навчальний заклад  
"Тернопільський державний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського"

На правах рукопису

Трач Росоловська Світлана Василівна

УДК 611-12-018-02:616.379-008.64]-092.9-053

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ПРИ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ

14.03.01 – нормальна анатомія

Дисертація  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
Боднар Ярослав Ярославович  
доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2011

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ.....	5	
ВСТУП.....	7	
<b>РОЗДІЛ 1 МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ</b>		
<b>РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ</b>		
(огляд літератури).....	13	
1.1 Цукровий діабет і діабетична кардіоміопатія. Сучасний стан проблеми.....	13	
1.2 Основи структурно-функціонального ремоделювання серця при цукровому діабеті.....	17	
1.3 Морфофункціональний стан автономної іннервації серця при цукровому діабеті.....	21	
1.4 Роль передсердного натрій-уретичного пептиду при цукровому діабеті і діабетичній кардіоміопатії.....	25	
1.5 Експериментальні моделі вивчення діабетичної кардіоміопатії	26	
1.6 Особливості перебігу цукрового діабету та його ускладнень при маніфестації у період статевого дозрівання.....	28	
<b>РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>	<b>31</b>	
2.1 Матеріал дослідження.....	31	
2.2 Методи дослідження.....	32	
<b>РОЗДІЛ 3 ДИНАМІКА МАСИ ТІЛА ТА БІОМЕТРИЧНА</b>		
<b>ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРЦЯ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ПРИ</b>		
<b>ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ.....</b>		<b>39</b>
3.1 Динаміка маси тіла тварин різного віку в залежності від тривалості експериментальної гіперглікемії.....	41	
3.2 Біометричні показники серця щурів дорепродуктивного віку при експериментальній гіперглікемії.....	42	
3.3 Біометричні показники серця щурів репродуктивного віку при експериментальній гіперглікемії.....	47	

РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЩУРІВ ДОРЕПРОДУКТИВНОГО І РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ.....	53
4.1 Вікові особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка щурів при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії.....	55
4.2 Вікові особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка щурів при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії.....	68
4.2 Вікові особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка щурів при тримісячній експериментальній стійкій гіперглікемії.....	80
РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ СУБМІКРОСКОПІЧНОЇ РЕОРГАНІЗАЦІЇ МІОЕНДОКРИННИХ КЛІТИН ВУШОК СЕРЦЯ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ	92
5.1 Особливості субмікроскопічної реорганізації міоендокринних клітин вушок серця при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії.....	93
5.2 Особливості субмікроскопічної реорганізації міоендокринних клітин вушок серця при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії.....	99
5.3 Особливості субмікроскопічної реорганізації міоендокринних клітин вушок серця при тримісячній експериментальній стійкій гіперглікемії.....	105
РОЗДІЛ 6 ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АВТОНОМНИХ НЕРВІВ МІОКАРДА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ.....	108

6.1 Структурні зміни автономної іннервації міокарда щурів різного віку при одномісячній експериментальній гіперглікемії.....	112
6.2 Структурні зміни автономної іннервації міокарда щурів різного віку при двомісячній експериментальній гіперглікемії.....	115
6.3 Структурні зміни автономної іннервації міокарда щурів різного віку при тримісячній експериментальній гіперглікемії.....	117
РОЗДІЛ 7 ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ .....	121
РОЗДІЛ 8 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	129
ВИСНОВКИ .....	153
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	155
ДОДАТКИ .....	184

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ**

АдНВ	–	адренергічні нервові волокна
АМЛШ	–	абсолютна маса лівого шлуночка
АМПШ	–	абсолютна маса правого шлуночка
АМС	–	абсолютна маса серця
АНС	–	автономна нервова система
ВОКМ	–	відносний об'єм кардіоміоцитів
ВОС	–	відносний об'єм судин
ВОСТ	–	відносний об'єм сполучної тканини
ВІР	–	вегетативний показник ритму
ВСР	–	варіабельність серцевого ритму
ДАНС	–	діабетична автономна нейропатія серця
ДКМ	–	діаметр кардіоміоцитів
ДКМП	–	діабетична кардіоміопатія
ЕГ	–	експериментальна гіперглікемія
ЕПЛШ	–	ендокардіальна площа лівого шлуночка
ЕППШ	–	ендокардіальна площа правого шлуночка
ІВР	–	індекс вегетативної рівноваги
ІЛШ	–	індекс лівого шлуночка
ІН	–	індекс напруження
ІПШ	–	індекс правого шлуночка
ІТК	–	індекс трофіки кардіоміоцитів
ЛШ	–	лівий шлуночок
МТ	–	маса тіла
МПЛШ	–	масо-планіметричний індекс лівого шлуночка
МППШ	–	масо-планіметричний індекс правого шлуночка
ПАПР	–	показник адекватності процесів регуляції
ПНУП	–	передсердний натрій-уретичний пептид

ПП	– праве передсердя
ПШ	– правий шлуночок
СІ	– серцевий індекс
СН	– серцева недостатність
СКІ	– стромально-кардіоміоцитарний індекс
ХпНВ	– холінергезопозитивні нервові волокна
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
Ш	– шлуночковий індекс
АМо	– амплітуда моди
Мо	– мода
Р	– периметр ядер кардіоміоцитів
S	– площа ядер кардіоміоцитів
S/P	– індекс функціональної активності кардіоміоцитів
$\Delta X$	– варіаційний розмах кардіоінтервалів

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Цукровий діабет сьогодні посідає одне з перших місць у структурі захворюваності населення більшості країн світу і, згідно з висновками експертів ВООЗ, Європейської і Всесвітньої асоціацій діабетологів, набув характеру епідемії [1, 2, 3, 4]. Кількість хворих на цукровий діабет у нашій країні перевищує 1,2 млн осіб, 5 % з яких – діти [5, 6]. Прогресивний перебіг хвороби з розвитком таких грізних ускладнень як кардіоміопатія, нефропатія, діабетична стопа, а також інвалідизація осіб молодого віку диктують в наш час необхідність уточнення проявів структурної реорганізації всіх органів і систем. Першопричиною органоспецифічних ускладнень цукрового діабету є хронічна гіперглікемія [7, 8, 9]. Актуальним медико-соціальним питанням і одним з ключових напрямів досліджень із вивчення цього поширеного ендокринного захворювання є запобігання або ж сповільнення розвитку ремоделювання серця і судин, що зумовлено високим рівнем смертності пацієнтів з цукровим діабетом від серцево-судинних ускладнень [10, 11, 12].

З аналізу літератури випливає, що незважаючи на численні дослідження стосовно ремоделювання артерій і судин мікроциркуляторного русла як основних патогенетичних ланок у морфофункціональній перебудові органів і систем при гіперглікемії, до цього часу недостатньо сформульовані прояви структурної перебудови серця на всіх рівнях його організації і найменш з'ясованою залишається участь ремоделювання автономної нервової системи в морфогенезі діабетичної кардіоміопатії [13, 14, 15].

На структурні особливості реорганізації серцево-судинної системи при цукровому діабеті суттєво впливає стан його компенсації, гемодинамічні, нейрогуморальні чинники, і не менш важливе значення мають індивідуальні фактори, зокрема, вік [16, 17, 18, 19]. Проте вікові закономірності ремоделювання серця при гіперглікемії з оцінкою його компенсаторно-приспосувальних можливостей залишаються недостатньо розкритими.

Оскільки морфологічне дослідження серця і автономних нервів міокарда в клініці суттєво обмежене, основна інформація щодо характеру їх структурної реорганізації при діабетичній кардіоміопатії може бути отримана виключно в експериментальних умовах.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження виконано відповідно до Державної програми "Цукровий діабет" і є фрагментом науково-дослідної міжкафедральної теми ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського" "Клініко-морфологічні зміни систем організму при цукровому діабеті і тиреопатіях у віковому аспекті" (№ державної реєстрації 0107U004455). Здобувач є співвиконавцем вказаної науково-дослідної роботи. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією МОЗ і НАМН України "Морфологія людини" (протокол № 3 від 23 вересня 2010 року).

**Мета дослідження.** встановити вікові структурно-функціональні особливості ремоделювання серця на органному, тканинному, клітинному та субклітинному рівнях його структурної організації за умов експериментальної стійкої гіперглікемії.

**Завдання дослідження:**

1. З'ясувати тип і характер ремоделювання серця щурів до- і репродуктивного віку при стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії.
2. Встановити закономірності структурної реорганізації міокарда на тканинному і клітинному рівні, залежність його морфометричних характеристик від віку тварин і тривалості стійкої гіперглікемії.
3. З'ясувати особливості структурної перебудови ендокринних кардіоміоцитів вушок серця щурів різних вікових груп при експериментальній гіперглікемії.
4. Встановити структурні особливості холін- і адренергічної іннервації міокарда та особливості вегетативної регуляції серця білих щурів різного віку при стійкій гіперглікемії.



5. Оцінити вираженість компенсаторно-приспосувальних і деструктивних процесів у міокарді білих щурів різного віку при стрептозотоциніндукованій гіперглікемії.

*Об'єкт дослідження:* ремоделювання серця при експериментальній стійкій гіперглікемії.

*Предмет дослідження:* вікові особливості ремоделювання серця на органному, тканинному, клітинному і субклітинному рівнях його організації при стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії.

*Методи дослідження:* біохімічний – для визначення рівня глікемії; масометричний та планіметричний – для встановлення структурної перебудови камер серця; гістологічний та електронно-мікроскопічний – для вивчення морфології міокарда на різних рівнях його структурної організації; морфометричний – для з'ясування кількісної морфологічної оцінки вікових особливостей ремоделювання міокарда, його автономної іннервації при гіперглікемії; гістохімічний – для встановлення закономірностей структурної перебудови автономних нервів міокарда; метод варіаційної кардіоінтервалометрії – для оцінки функціонального стану відділів автономної нервової системи при гіперглікемії; математичний та статистичний – математичний аналіз серцевого ритму та обробка цифрових даних методами варіаційної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше комплексним морфологічним дослідженням серця встановлено особливості його ремоделювання на органному, тканинному, клітинному та субклітинному рівнях структурної організації при стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії у щурів двох вікових періодів (дорепродуктивного і репродуктивного). Доведено, що тривала гіперглікемія спричиняє більш виражені морфофункціональні зміни міокарда у щурів дорепродуктивного віку. Адаптаційно-компенсаторні зміни у тварин обох вікових груп на тлі стійкої гіперглікемії відбуваються в певній послідовності, що дозволяє виділити два періоди. При короточасній гіперглікемії переважають прояви

гіпертрофічного ремоделювання, а при тривалій – дилатаційного, які супроводжуються зміною типової організації стромально-кардіоміоцитарних відношень. Вперше досліджено структурну основу адренергічної і холінергічної іннервації міокарда в поєднанні з оцінкою функціонального стану автономної нервової системи при експериментальній стійкій гіперглікемії. Вперше морфометричним аналізом об'ємної щільності автономних нервових волокон міокарда правого передсердя і лівого шлуночка встановлено, що тривала гіперглікемія викликає прогресуючу симпатичну та парасимпатичну денервацію серця. З'ясовано особливості ремоделювання ендокринних кардіоміоцитів вушок серця тварин різних вікових груп залежно від тривалості впливу гіперглікемії.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані нові морфологічні дані про вікові особливості структурної перебудови серця на органному тканинному, клітинному і субклітинному рівнях організації при експериментальній стійкій гіперглікемії доповнюють та уточнюють ланки морфогенезу його ремоделювання при цукровому діабеті і можуть бути використані при проведенні практичних занять та лекцій з анатомії, патологічної анатомії, кардіології, ендокринології. Розроблено новий спосіб гістохімічного визначення холінестерази, використання якого дозволило оцінити стан холінергічної іннервації міокарда при експериментальній гіперглікемії (позитивне рішення про видачу деклараційного патенту на корисну модель, № заявки u201110514 від 30.08.2011). Результати морфологічного дослідження автономних нервів міокарда при експериментальній гіперглікемії можуть слугувати теоретичним підґрунтям при розробці нових методів профілактики і лікування діабетичної автономної нейропатії серця. Отримані дані доповнюють існуючі відомості щодо характеру і ступеня компенсаторно-приспосувальних особливостей серця при цукровому діабеті.

Основні положення та наукові розробки дисертаційного дослідження впроваджені у навчальний процес на кафедрі анатомії людини імені

М. Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету, кафедри анатомії людини та гістології медичного факультету Ужгородського національного університету, кафедри нормальної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, кафедри анатомії людини Кримського державного медичного університету імені С. І. Георгієвського, кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедр анатомії людини та патологічної анатомії з секційним курсом і судової медицини ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського".

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проаналізовано літературу за обраною тематикою, проведено патентно-інформаційний пошук, сформульовано мету і завдання дослідження, обґрунтовано його актуальність. Здобувачем самостійно проведено всі експериментальні дослідження від отримання первинного матеріалу до опису результатів, узагальнено їх, здійснено статистичну обробку даних, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки. У тій частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни, викладено фактичний матеріал автора, отриманий при виконанні дисертаційної роботи. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належать результати експериментальних досліджень, їх аналіз із систематизацією матеріалу, підготовка публікацій до друку. Інтерпретацію основних положень дисертації і висновків проведено спільно з науковим керівником. Експериментальні дослідження здійснено на базі навчально-наукового інституту морфології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського".

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на XIV та XV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2010, 2011); III науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження проф. Е. Н. Бергера

"Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм" (Тернопіль, 2010); Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених "Актуальні питання сучасної медицини" (Харків, 2011); 73-й Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених "Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації" (Донецьк, 2011); LV підсумковій науково-практичній конференції "Здобутки клінічної та експериментальної медицини" (Тернопіль, 2011); науково-практичній конференції "Морфологічні аспекти мікроциркуляції в нормі та патології" (Тернопіль, 2011); I Всеукраїнській науково-практичній конференції "Морфологія людини і тварин" (Миколаїв, 2011); III (65) Міжнародному науково-практичному конгресі студентів та молодих вчених "Актуальні питання сучасної медицини" (Київ, 2011).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з них 5 – у наукових фахових виданнях України (2 з них – одноосібно), 10 – у матеріалах і тезах конференцій та конгресів.

**РОЗДІЛ 1**  
**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ**  
**РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ**  
**(огляд літератури)**

1.1 Цукровий діабет і діабетична кардіоміопатія. Сучасний стан проблеми

Одне з найбільш відомих захворювань людства – цукровий діабет (ЦД) є невирішеною проблемою медицини 21 століття з серйозними соціальними наслідками. Глобальність проблеми зумовлена стрімким збільшенням кількості хворих і катастрофічним ростом поширеності цього захворювання [1, 2, 11]. На сьогоднішній день на ЦД страждає близько 4 % жителів Землі і за прогнозами науковців кількість їх у 2030 році сягне близько 400 млн [2, 20, 21]. В Україні, серед загальної кількості пацієнтів з ЦД, а це 1,2 млн осіб, близько 35 тис. з ЦД 1 типу і щорічно реєструється майже 800 таких хворих у віці до 14 років [3, 6]. Тривалість життя цієї когорти людей у нашій державі значно нижча, ніж у країнах Європи і США [22].

Сучасні методи лікування подовжили тривалість життя хворих на ЦД, однак поряд з цим значно збільшилась кількість діабетичних ускладнень [10, 22]. Смертність від них становить понад 3 млн людей на рік [23].

Серед діабетичних ускладнень найвищий ризик розвитку мають ускладнення з боку серцево-судинної системи [24, 25, 26] і зустрічаються вони у хворих з ЦД у 3-4 рази частіше, ніж у загальній популяції [27, 28, 29]. Більш ніж 75 % госпіталізацій при ЦД пов'язані з серцево-судинною патологією [30]. 80 % хворих з ЦД помирають від серцево-судинних ускладнень, коли смертність від гострих ускладнень хвороби, таких як діабетичні коми, не перевищує 1 % [10, 11, 31].

Вагомим фактором ризику ураження серця при ЦД є хронічна гіперглікемія, яка не тільки посилює негативний вплив інших факторів

ризика розвитку серцево-судинної патології, але й безпосередньо сприяє пошкодженню міокарда [18, 24, 27].

Сьогодні виділяють дві основні форми ураження серця при ЦД: некоронарогенного генезу – діабетична кардіоміопатія (ДКМП) і коронарогенного генезу – ішемічна хвороба серця, причому перша з них є беззаперечним чинником ризику виникнення та прогресування другої з подальшим розвитком хронічної серцевої недостатності (СН) [18].

Вперше зв'язок між ЦД і патологією серця був визнаний наприкінці 19 століття [32]. Найбільш жваво ця проблема стала обговорюватись з 70-их років минулого століття, коли у 1972 році Rubler на підставі вивчення сердець померлих з ЦД виявив морфологічні зміни, які не були пов'язані з патологією коронарних судин, і охарактеризував їх одним терміном – "діабетична кардіоміопатія" [32, 33]. Пізніше цим терміном як у клінічних, так і експериментальних дослідженнях стали називати специфічне ураження серця при ЦД за відсутності іншої патології (атеросклерозу коронарних судин тощо) [15, 18, 34].

Сьогодні ДКМП є одним з найбільш тяжких і прогностично несприятливих ускладнень ЦД [35]. За етіологією, вона є специфічним метаболічним захворюванням міокарда і, згідно сучасної класифікації хвороб, належить до вторинних метаболічних ендокринних кардіопатій [15]. Клінічно ДКМП характеризується гіпертрофією і дилатацією серця, зниженням систолічної і діастолічної функції лівого шлуночка [11, 15, 32].

ДКМП часто реєструють в осіб молодого віку з інсулінзалежною формою ЦД, чому сприяють порушення нейроендокринної регуляції роботи серця внаслідок переважання ефектів контрінсулярних гормонів – адренокортикотропного, соматотропного, катехоламінів тощо [36].

До провідних патогенетичних механізмів ДКМП належать: метаболічні порушення в кардіоміоцитах, мікросудинна патологія (мікроангіопатія, дисфункція ендотелію) та порушення нервової регуляції серця [11, 15, 24, 32,

34]. Індуктором комплексу метаболічних змін в серці, а саме розвитку міокардіодистрофії при ЦД, є гіперглікемія [7, 8, 37].

В основі діабетичної міокардіодистрофії лежать порушення енергозабезпечення клітин, окисно-відновних процесів, порушення гомеостазу  $Ca^{2+}$ , киснево-транспортної функції крові тощо [15, 38, 39]. Порушення енергозабезпечення кардіоміоцитів при ЦД пов'язано з пригніченням процесів гліколізу, активацією окиснення жирних кислот і, як наслідок, підвищеною потребою міокарда в кисні [15, 40]. Сприяючим фактором при цьому є і порушення транспорту глюкози в клітини, що пов'язано із зниженням концентрації в міокарді білків-транспортерів GLUT-1 та GLUT-4. Зниження окиснення глюкози також провокує зміни у внутрішньоклітинному гомеостазі  $Ca^{2+}$ , що веде до порушення скоротливості міокарда, розвитку аритмій [15, 40].

Гіперглікемія є не тільки безпосередньою причиною ДКМП, але й головним чинником розвитку мікросудинних порушень, а саме мікроангіопатії і ендотеліальної дисфункції [41, 42]. Вона запускає цілий ланцюг біохімічних і гемодинамічних реакцій, змінює антигенні і функціональні характеристики всіх компонентів судинної стінки, що призводить до порушення проникності судин, ішемії і розладів трофіки тканин [43]. Найбільш чутливими компонентами судинної стінки до умов гіперглікемії є ендотеліоцити. В них, при підвищенні рівня цукру в крові, відбувається порушення синтезу оксида азоту, збільшення продукції вазоконстрикторних простагландинів [41, 44]. Велике значення у формуванні ендотеліальної дисфункції має здатність гіперглікемії індукувати вільно-радикальне окиснення [40, 45, 46]. Наслідком дисфункції ендотелію може стати виснаження ендотеліальних клітин з їх масивною загибеллю [47]. Ураження ендотелію в свою чергу виступає пусковим механізмом розвитку діабетичної мікроангіопатії, яка при ЦД має поширений характер і є визначальною в розвитку його ускладнень [48].

Поряд із ремоделюванням артеріол і мікроциркуляторного русла, ще однією важливою ланкою патогенезу діабетичної кардіоміопатії є діабетична автономна нейропатія серця (ДАНС) [15, 18, 49]. За даними ряду дослідників це доволі поширене (від 34 до 90 %) ускладнення, що викликає прогресуючу денервацію серця і судин та суттєво погіршує прогноз і якість життя пацієнтів з ЦД [14]. Ураження нервових волокон при ЦД полягає у сповільненні провідності, що викликане посиленням транспорту глюкози через поліоловий шлях та зниження активності  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази; не менш важливу роль при цьому відіграє порушення метаболізму жирних кислот і простагландинів, наявність антитіл до блукаючого нерва і симпатичних гангліїв [15, 50, 51].

Ураження автономних нервів сприяє зменшенню коронарного резерва і підвищенню ризику виникнення небезпечних для життя аритмій [52, 53]. Так, при ДКМП у поєднанні з ДАНС зростає частота розвитку фібриляції передсердь майже у 2 рази [54]. Ураження аферентних автономних нервів призводить до того, що ішемія і кожний третій інфаркт міокарда при ЦД перебігає без болю [55, 56]. Ризик раптової смерті у хворих на ЦД також значно зростає при наявності ДАНС [57, 58, 59].

Для розвитку діабетичної кардіоміопатії характерна певна стадійність [18, 49]. Початкова стадія характеризується суттєвими метаболічними порушеннями в серцевому м'язі, ендотеліальною дисфункцією і незначними структурними змінами в кардіоміоцитах. Порушення функції серця на цій стадії можливо зареєструвати тільки дуже чутливими апаратними методами. Ця стадія є проявом короткотривалої фізіологічної адаптації серця до змінених умов функціонування [18]. На наступній (проміжній) стадії розвитку ДКМП виникають істотні структурні порушення кардіоміоцитів, гіпертрофія міокарда, міокардіальний склероз, реєструються незначні порушення діастолічної і систолічної функції серця. Поглиблення цих змін (пізня стадія) призводить до вираженого структурно-функціонального ремоделювання серця, його декомпенсації [18, 49].



## 1.2 Основи структурно-функціонального ремоделювання серця при цукровому діабеті

Ремоделювання серця – це комплекс структурно-функціональних змін, що виникають на всіх рівнях його організації: органному, тканинному, клітинному, субклітинному та молекулярному у відповідь на вплив патологічного чинника [60, 61, 62]. Процес ремоделювання серця суттєво впливає на прогноз розвитку серцевої недостатності і появу загрозливих життю аритмій [16].

Термін "ремоделювання серця" був запропонований N. Sharp наприкінці 70-х років минулого століття для визначення структурних і геометричних змін серця після гострого інфаркту міокарда, у подальшому цей термін був поширений на всіх хворих з серцевою недостатністю [62].

Процес ремоделювання серця при ЦД можна охарактеризувати ще з декількох позицій. Насамперед, з позицій адаптації і дезадаптації серця, ремоделювання є комплексом компенсаторно-приспосувальних і патологічних процесів, що відбуваються у міокарді, причому дезадаптація відіграє ключову роль у розвитку діабетичної кардіоміопатії [17, 63]. Трактування ремоделювання серця з позицій пластичності міокарда є більш адекватним і являє собою комплекс морфологічних змін на різних рівнях його структурної організації, що відображають реалізацію складної генетично детермінованої просторово-хронологічної програми реакції тканинних елементів серця на дію патогенетичних факторів ЦД [17].

Як правило, ремоделювання серця – тривалий процес, для якого характерна фазність. Тривалість і виразність кожної з фаз залежать від багатьох факторів: рівня глікемії, тривалості ЦД, гемодинамічних, нейрогуморальних та індивідуальних чинників [16, 17, 62, 63].

Клінічними дослідженнями встановлено, що при гіперглікемії ініціально формується гіпертрофічний варіант кардіоміопатії, гіпертрофія при цьому носить адаптивний характер, оскільки супроводжується

зростанням як м'язового, так і стромального компонентів міокарда. Хронічна ж гіперглікемія призводить до фіброзу міокарда з розвитком дилатаційного варіанту ремоделювання серця і розвитку серцевої недостатності [41, 64].

Дослідження проведені на щурах з експериментальним цукровим діабетом і присвячені вивченню особливостей ремоделювання серця на органному рівні, продемонстрували зміни масометричних (зростання абсолютної і відносної маси серця, його окремих частин), просторових (дилатація камер) і об'ємних (збільшення виносних та зменшення резервних об'ємів порожнин шлуночків) характеристик камер серця [17, 65]. В людей при ЦД, незалежно від статі, спостерігається збільшення маси і товщини лівого шлуночка [7, 66, 67, 68]. Є повідомлення про зменшення маси серця у тварин при експериментальному ЦД [69].

Морфологічні зміни в серці при ЦД на наступному рівні організації – тканинному, включають гіпертрофію кардіоміоцитів, проліферацію сполучнотканинного компонента міокарда і мікроангіопатію [63]. Гіпертрофія кардіоміоцитів і фіброз міокарда, ймовірно є найбільш важливими чинниками прогресування діабетичної кардіоміопатії [15, 18]. Посилена колагенізація строми може бути причиною розвитку діастолічної і систолічної дисфункції серця [45, 63].

В основі мікроангіопатії при ЦД лежить плазматичне просякання судинної стінки з утворенням ліпогіаліну, розвитком мікроаневризм. Мікроскопічно в міокарді спостерігають звуження просвіту артерій і артеріол, потовщення їх стінки, ушкодження еластичних мембран, міоцитолізис і периваскулярний фіброз [70]. Наслідком цих та інших патологічних структурно-функціональних змін стінки судин може стати посилена десквамація ендотелію [71].

Велике значення в розвитку судинних порушень при ДКМП мають і гемореологічні зміни, які найчастіше виявляються у вигляді "сладж-синдрому" – злипання еритроцитів у конгломерат з обтурацією мікросудин і гемолізом еритроцитів. Агреговані еритроцити частково або повністю

перекривають просвіт кровоносних капілярів, виключаючи їх з мікроциркуляції [72].

Концепція діабетичної кардіоміопатії базується на тому, що ЦД перш за все викликає зміни на клітинному рівні, наслідком яких є серйозні порушення на вищих рівнях структурної організації серця [41, 73]. Гіперглікемія при ЦД може індукувати загибель кардіоміоцитів шляхом апоптозу і некрозу [15, 37]. Некроз є результатом деструкції внаслідок біохімічного пошкодження та маркером альтеративної серцевої недостатності, а апоптоз – активний, генетично-контрольований процес, що усуває непотрібні або пошкоджені клітини і свідчить про розвиток регенераторно-пластичної недостатності [74, 75]. Апоптоз не спричиняє утворення рубця і пошкоджені клітини заміщаються сусідніми клітинами [76], а некроз тягне за собою склеротичні зміни [15, 77]. На апоптичний процес вказують як на важливий механізм ремоделювання міокарда, що є морфологічною основою прогресуючої дилатації порожнин серця при розвитку серцевої недостатності [64, 78, 79, 80].

При ЦД розвивається стереотипна внутрішньоклітинна реорганізація кардіоміоцитів, як і при будь-якому іншому пошкоджуючому факторі – інгібіторі біосинтетичних процесів, що на ультраструктурному рівні проявляється змінами практично усіх органел: міофібрил, мітохондрій, сарколеми, ендоплазматичної сітки тощо [81, 82, 83, 84]. Однак, навіть при виражених порушеннях, серед змінених кардіоміоцитів можуть спостерігатись і інтактні клітини [15, 85]. Однією з важливих ознак регенераторно-пластичної недостатності кардіоміоцитів при ЦД є лізис міофібрил [86].

Морфологічною основою судинних порушень при ЦД на субмікроскопічному рівні є патологія базальної мембрани, яка при тривалій гіперглікемії підлягає суттєвій структурній перебудові [11, 15, 18]. Сумарний вплив метаболічних, гемодинамічних факторів призводять до її потовщення, нерівномірного розрихлення, збільшення проникності [47]. На початкових

етапах розвитку ЦД зміни ендотеліоцитів на ультраструктурному рівні характеризуються компенсаторним збільшенням кількості і гіперплазією окремих органел. Виявляються також ендотеліальні клітини з морфологічними ознаками апоптозу і некрозу [48].

Гіперглікемія призводить і до суттєвих змін на молекулярному рівні організації серця, проявом чого є порушення з боку факторів транскрипції та, як наслідок, експресії генів [87, 88, 89].

Широкий спектр структурних змін серця при ЦД призводить і до його функціонального ремоделювання, що полягає в діастолічній і систолічній дисфункції, які в кінцевому наслідку можуть спричинити розвиток серцевої недостатності [41, 90]. Найбільш раннім проявом функціонального ремоделювання серця у пацієнтів з ЦД є діастолічна дисфункція лівого шлуночка без клінічних проявів недостатності кровообігу [91, 92]. Більшість експериментальних досліджень по вивченню ДКМП також підтвердили розвиток діастолічної дисфункції [93, 94]. Рання діагностика ДКМП, діастолічної і систолічної дисфункції серця можлива лише при використанні комплексного інструментального дослідження міокарда: Доплер-ехокардіографії, магнітно-резонансної томографії, радіонуклідної ангіографії, катетеризації серця [68, 95].

В основі патогенезу діастолічної дисфункції лежать зміни морфологічного характеру: підвищений вміст колагену і гіпертрофія ЛШ призводять до втрати еластичності і появи жорсткості серцевого м'яза, внаслідок чого підвищується діастолічний тиск, знижується наповнення ЛШ в діастолу [69]. Ці зміни є одними з перших ознак лівошлуночкової недостатності і свідчать про прогресування ураження міокарда [90, 91]. Метода профілактики, який би дозволив попередити прогресування діастолічної дисфункції міокарда на сьогоднішній день не існує, а тому необхідне раннє виявлення кардіоваскулярних ускладнень вже при встановленні діагнозу ЦД [96].

Систолічна дисфункція у пацієнтів з ЦД, як правило, виникає пізніше, після розвитку діастолічної дисфункції [97, 98]. В експерименті із змодельованим ЦД у тварин також реєструють появу систолічної дисфункції [99].

Ризик виникнення СН в осіб з ЦД утричі більший ніж за відсутності цієї ендокринної патології. Провідну роль в розвитку діастолічної та систолічної дисфункції і СН при ДКМП відіграє структурне ремоделювання міокарда та серця в цілому [13, 100,101].

### 1.3 Морфофункціональний стан автономної іннервації серця при цукровому діабеті

Автономній нервовій системі (АНС) належить провідна роль у підтриманні на належному рівні трофічних і адаптаційних процесів у різних органах і тканинах, забезпеченні сталості внутрішнього середовища організму [102].

Відомо, що нервова тканина при ЦД, як і судини, підлягає суттєвому структурно-функціональному ремоделюванню по причині тих же порушень метаболічного обміну, ферментативного дисбалансу, оксидативного стресу [103]. При ЦД в АНС вже на ранніх стадіях хвороби виникають різноманітні морфофункціональні порушення, які є основою діабетичної автономної нейропатії [104].

Серцево-судинна система володіє добре розвиненою автономною іннервацією, тому її порушення в першу чергу відображаються саме на діяльності серця і системі судин [18, 101, 102]. В серці АНС модулює електричну і скоротливу здатність міокарда шляхом взаємозв'язків між симпатичною і парасимпатичною активністю [13]. Ураження автономних нервів серця при ЦД, а саме ДАНС, є важливою детермінантою смертності пацієнтів-діабетиків незалежно від інших факторів ризику [57].

ДАНС ушкоджує всі ланки автономної нервової системи і в кінцевому наслідку призводить до денервації серця [105]. Хоча клінічна картина автономної нейропатії зазвичай розвивається при тривалому перебізі діабету, порушення вегетативної регуляції роботи серця виникає вже на ранніх стадіях захворювання [18]. Прогресування ДАНС супроводжується порушенням помпової функції серця, серцевої провідності та чутливості.

Відомо, що патологічні зміни при ДАНС, як правило, починаються в блукаючих нервах, що відповідають за 75 % парасимпатичної активності серця [106]. Це в свою чергу призводить до відносного переважання симпатичної активності в симпато-вагусному балансі, що клінічно проявляється розвитком тахікардії. По мірі прогресування автономної нейропатії знижується активність симпатичного відділу, діяльність серця сповільнюється, тахікардія не виникає навіть у відповідь на стресові і інші емоційні стани. Таке комбіноване ураження автономних нервів при ДАНС отримало назву – "денервоване серце" [50].

Особливості ураження автономної нервової системи серця при ЦД інтенсивно вивчаються в численних клінічних та експериментальних дослідженнях, проте більшість з них стосуються функціональних порушень і лише невелика кількість присвячена морфологічним основам ДАНС. Так, ще в 1980 році Monckton і Rehowich, вивчаючи автономну нейропатію серця на стрептозотоциновій моделі в щурів, дійшли висновку, що окрім функціональних змін в адренергічних і холінергічних механізмах АНС є і морфологічні зміни, що характеризуються демієлінізацією і дегенерацією аксонів, їх спустошенням за рахунок появи в них вакуолей [107]. Сьогодні особлива увага надається встановленню кореляцій між симпатичною і парасимпатичною дисфункцією та біохімічними і морфологічними змінами в адренергічній і холінергічній ланках автономної нервової системи при ЦД [108].

Відомо, що концентрація катехоламінів у крові і серці залежить від тривалості перебігу ЦД [13, 108]. В ініціальний період розвитку ДКМП

збільшення рівня вільних жирних кислот в серці чинить стимулюючий вплив на симпатичну нервову систему і призводить до зростання концентрації катехоламінів у міокарді, що в свою чергу сприяє його більш глибокому пошкодженню [109, 110, 111]. Morrison et al. (2001) встановили, що після зростання концентрації катехоламінів на початкових термінах експериментального ЦД, у проміжку з 10 по 39 тиждень після його моделювання вона поступово знижується [112]. Схожі результати були отримані і на лінії хом'яків зі спонтанним діабетом [113]. Park та інші (2002), дослідивши щільність адренергічних нервів в шлуночках серця померлих людей не знайшли відмінностей в їх іннервації при ЦД, проте встановили що концентрація норадреналіну в міокарді значно зменшилась, що було свідченням його симпатичної денервації [114]

Катехоламіни, зокрема, адреналін, викликають апоптоз у кардіоміоцитах шлуночків дорослих щурів і провокують їх ремоделювання [115]. Високий симпатичний тонус спричиняє прямий кардіотрофічний ефект, що проявляється в розвитку м'язової гіпертрофії, однак не виключається і безпосередній вплив катехоламінів [33]. Все вищезазначене вказує на важливу патогенетичну роль підвищеного симпатичного тонузу і катехоламінів в розвитку ушкодження міокарда і його дисфункції.

В експериментальних роботах по вивченню парасимпатичної іннервації серця при стрептозотоциновому ЦД у мишей і щурів вказується на зниження активності холінестерази, збільшення концентрації ацетилхоліну, підвищення активності холінацетилтрансферази і зменшення щільності холінергічних терміналей в міокарді [116, 117].

Незважаючи на велику кількість робіт, що присвячені вивченню ДКМП і ДАНС, до сьогодні залишається нез'ясованим, що вносить більший вклад у їх розвиток - функціональні чи структурні зміни [53]. Проте більшість науковців вважають, що функціональні зміни АНС випереджають структурні і вегетативна дисфункція може бути першим доклінічним проявом ураження серця при ЦД [18, 118]. Для оцінки функціональних змін автономних нервів

серця при ЦД використовуються такі сучасні неінвазивні методики як сцинтиграфія, спектральний аналіз варіабельності серцевого ритму [119].

Найбільш перспективним методом ранньої діагностики функціональних змін АНС, співвідношення активності симпатичного і парасимпатичного відділів вважається оцінка показників варіабельності серцевого ритму (ВСР), оскільки ВСР є маркером вегетативних впливів на міокард і його порушення можна розглядати як один з предикторів формування автономної кардіонейропатії [104, 120, 121]. Для діагностики ДКМП і ДАНС використовується як короткочасний (5-хвилинний), так і тривалий (24-годинний) аналіз ВСР. Суттєву роль формуванні картини ВСР відіграє електрофізіологічна активність робочого міокарда і провідної системи серця.

Як відомо, регуляція серцевого ритму здійснюється на рівні рефлексів АНС (інтракардіальний рівень) і центральною нервовою системою (екстракардіальний рівень). Остання здійснює свій вплив нейрональним і гуморальним шляхом. Взаємодія цих двох контурів забезпечує баланс між парасимпатичним і симпатичним відділами вегетативної нервової системи, які в свою чергу підтримують метаболічну рівновагу органів і систем [102]. Метаболічні порушення і активація перекисного окислення ліпідів на фоні ЦД призводять до розвитку ДАНС, сприяючи послабленню парасимпатичних і компенсаторному збільшенню симпатичних впливів на серце, в результаті чого виникає гіпертрофія ЛШ і діастолічна дисфункція, що проявляється зниженням ВСР [122]. Зниження ВСР при ЦД може виникати як при переході на інтракардіальний рівень регуляції, так і при централізації управління серцевою діяльністю [120].

Для дітей хворих на ЦД притаманне порушення ВСР в бік збільшення симпатичних впливів та підвищення активності автономного контуру регуляції серцевого ритму, при цьому характер порушень серцевого ритму залежить від тривалості захворювання [104, 119, 120]. Підвищення тону симпатичної нервової системи та зменшення парасимпатичної нервової



системи є прогностично несприятливою ознакою щодо розвитку серцевих аритмій [118].

Ритм скоротливості серця при ДКМП в експерименті за оцінкою ряду авторів є неоднозначним. Одні дослідники вказують на вегетативний дисбаланс в сторону симпатикотонії через місяць після індукції діабету [123], інші засвідчують появу брадикардії, яку пов'язують з редукцією роботи синусного вузла, не виключаючи при цьому вплив інших холінергічних чинників [124]. Поясненням цьому можуть бути неоднозначний підхід (використання різних ліній тварин, їх вік, стать) до проведення експериментальних досліджень.

#### 1.4 Роль передсердного натрій-уретичного пептиду при цукровому діабеті і діабетичній кардіоміопатії

Завдяки здатності виробляти передсердний натрій-уретичний пептид (ПНУП), серце приймає активну участь у регуляції водно-сольового обміну організму [125, 126]. При розвитку ЦД, особливо при його гострих ускладненнях, виникають істотні порушення водно-електролітної рівноваги [127]. Важлива роль ПНУП полягає і в підтриманні серцево-судинного гомеостазу, який зазнає суттєвих змін при ЦД і розвитку ДКМП [128, 129].

ПНУП є антагоністом системи ренін-ангіотензин-альдостерон, яка активується при різних патологічних станах організму, в тому числі і при ЦД [24, 33, 130, 131, 132, 133]. В серці при діабеті активація цієї системи посилює прояви оксидативного стресу і прискорює загибель кардіоміоцитів шляхом некрозу і апоптозу, сприяючи таким чином появі інтерстиційного фіброзу. Блокада системи, зокрема інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту, сповільнює розвиток дисфункції міокарда і перешкоджає його ремоделюванню і розвитку серцевої недостатності [24].

У вушках серця зосереджена найбільша кількість постійно функціонуючих міоендокринних клітин, які виконують роль синтезу,

накопичення і виділення ПНУП. Останній міститься в специфічних секреторних гранулах “ендокриноцитів” серця, структура яких у щурів і людей подібні [134, 135]. За сучасними поглядами всі гранули поділяються на 4 типи: А, В, С і D, серед них С-гранули за своїми ультраструктурними і гістохімічними характеристиками відповідають лізосомам, а А, В і D є власне специфічними секреторними гранулами [134, 135, 136, 137, 138]. В основі цієї класифікації лежить певна зміна фаз поведінки гранул в саркоплазмі клітини, що обумовлена послідовними стадіями секреції гормону [135, 136]. Кількісне співвідношення різних типів гранул змінюється в залежності від періоду індивідуального розвитку і віддзеркалює зміну ендокринної функції серця: у статевозрілих щурів спостерігається приблизно однакове кількісне співвідношення усіх типів гранул, у статевонезрілих відмічають відсутність гранул І типу [136].

Всі ефекти ПНУП, які були досліджені в клініці, знайшли своє експериментальне підтвердження [137, 139]. При розвитку ЦД і ДКМП, з метою компенсації порушених функцій, серце може забезпечити підвищений рівень синтезу натрій-уретичного фактору [140, 141]. Існує думка, що саме посилений синтез ПНУП при ЦД сигналізує про розвиток ДКМП. Гіперпродукція пептиду викликає збої в роботі ендоплазматичної сітки, що в поєднанні з оксидативним стресом ініціює каскад апоптичних змін в клітині і в кінцевому наслідку призводить до її загибелі [142].

### 1.5 Експериментальні моделі вивчення діабетичної кардіоміопатії

Експериментальне відтворення гіперглікемії, як основної характеристики ЦД на тваринах необхідне для поглиблення знань і розуміння різних аспектів патогенезу його ускладнень з метою правильних підходів до їх лікування і профілактики [143]. З'ясування механізмів виникнення ДКМП можливе *in vivo* та *in vitro* дослідженнях [49, 144]. Дослідження *in vitro* полягають у використанні клітинних культур як інтактних тканин, так і

тканин від тварин і людей з ЦД, з подальшим культивуванням їх в розчині глюкози високої концентрації [70].

Для вивчення патогенезу ураження серця при ЦД *in vivo* донедавна використовувались дві тваринні моделі на гризунах. Одна з них, це моделювання діабету у МНС-PPAR трансгенних мишей [145], і друга – моделювання діабету I типу в щурів, заснована на введенні стрептозотоцину [146, 147].

Сьогодні найбільш широко в експериментах використовується стрептозоточиніндукована ДКМП в щурів [148]. Це пояснюється по-перше тим, що при стрептозоточиніндукованій гіперглікемії в щурів розвивається кардіоміопатія, що має спільні риси з ДКМП в людей і характеризується зменшенням скоротливості лівого шлуночка та діастолічною дисфункцією, і по-друге, щурі відносно стійкі до атеросклерозу, і тому ураження серця, що супроводжує ін'єкцію стрептозотоцину, відбувається лише завдяки гіперглікеміє-індукованій кардіоміопатії [149, 150, 151].

Стрептозоточин, який по природі є антибіотиком широкого спектру дії, вже більше 30 років служить діабетогенним агентом для моделювання гіперглікемії і асоційованих з нею ускладнень у експериментальних тварин [143, 146, 147]. ЦД, викликаний стрептозоточином, має схожість з діабетом у людей [147, 152], однак у тварин ця модель не потребує інсуліну для їх виживання [33]. Останнє дозволяє вивчати ефекти неконтрольованої гіперглікемії на різні органи і тканини. Слід зазначити, що ДКМП у людей і індукована стрептозоточином у гризунів має свої особливості, оскільки не виключається, що стрептозоточин чинить прямий токсичний вплив на кардіоміоцити і порушує їх скоротливу функцію [153].

Одноразова діабетогенна доза стрептозотоцину (60-250 мг/кг маси тіла) на протязі 24 годин індукує швидкий і незворотній некроз  $\beta$ -клітин підшлункової залози у більшості видів тварин [146, 147, 154]. Клінічно симптоми діабету і стійкий рівень гіперглікемії розвиваються вже через 2–4 дні після внутрішньовенної чи внутрішньоочеревинної ін'єкції цього

препарату [143, 155]. Стрептозотоцинова модель сьогодні визнана найбільш сучасною і адекватною, вона зручна і проста у застосуванні [155].

#### 1.6 Особливості перебігу цукрового діабету та його ускладнень при маніфестації у період статевого дозрівання

Механізм розвитку ускладнень ЦД на сьогоднішній день з'ясований недостатньо, ще менше відомо про їх вікові особливості. Різний ступінь вираженості процесів адаптації і деструкції у тварин різного віку також вимагає проводити експериментальні дослідження по вивченню різної патології у віковому аспекті [48, 156].

Характер перебігу будь-якого патологічного процесу істотно залежить від особливостей метаболізму тканин, що властиві тому чи іншому етапу онтогенетичного розвитку організму. Так, від віку суттєво залежить ступінь метаболічної декомпенсації в період маніфестації ЦД [19].

Високий рівень захворюваності на ЦД 1 типу спостерігається у пре- і ранньому пубертатному віці (7-14 років). Перебіг цукрового діабету у цей період має, зазвичай, лабільний характер, що обумовлено низкою гормональних зрушень, що відбуваються у період статевого дозрівання, а саме, підвищеним викидом контрінсулярних гормонів (соматотропіну, статевих стероїдів), активацією симпато-адреналової системи, гіперфункцією щитоподібної залози, що в свою чергу сприяє розвитку дистрофічних процесів в міокарді і ранньою появою серцево-судинних ускладнень [19, 36, 157, 158, 159]. Так, у молодих пацієнтів при ЦД відмічається раннє структурно-функціональне ремоделювання серця, що характеризується зміною геометрії лівого шлуночка з розвитком діастолічної дисфункції [160, 161].

Однак не зважаючи на вищевикладене, особливості перебігу хвороби та її ускладнень у пацієнтів на ЦД в період статевого дозрівання вивчені недостатньо [19, 159]. Не підкріплені вони і експериментальними даними.

Більшість експериментальних досліджень по вивченню ускладнень ЦД проводиться, як правило, на статевозрілих особинах і в геронтологічних дослідженнях використовуються тварини старечого віку. В доступній нам літературі знайдено лише декілька робіт, що присвячені вивченню ускладнень ЦД у тварин у фазі активного росту, і, зокрема, у статевонезрілих щурів. Повідомляється, що зміни в структурі і функції периферичних нервів при експериментальній гіперглікемії залежать від віку тварин, причому нерви молодих тварин більш чутливі до діабетичних умов [162]. На відміну від цього, нирки у статевонезрілих щурів захищені від негативного впливу гіперглікемії, що свідчить про різні патогенетичні механізми нефропатії і нейропатії при маніфестації ЦД у період статевого дозрівання [162, 163].

Зважаючи на те, що пік маніфестації ЦД 1 типу в людей припадає на період статевого дозрівання, а щурі являють собою цікавий об'єкт для дослідження у зв'язку з тим, що вони народжуються незрілими і характер розвитку ряду показників у них аналогічний змінам в людини з моменту народження, доцільно було б проводити експериментальні дослідження по вивченню ЦД саме на статевонезрілих щурах. Враховуючи те, що останні характеризуються незавершеністю морфологічного і функціонального розвитку, мають меншу стійкість до всіх несприятливих впливів [164], особливий інтерес представляє собою порівняльне дослідження особливостей ремоделювання серця при розвитку ЦД у них і статевозрілих тварин. Неоднаковий рівень адаптаційних можливостей у тварин різного віку потребує і встановлення закономірностей реалізації компенсаторно-приспосувальних і деструктивних процесів в серці при гіперглікемії.

Підсумовуючи результати аналізу літературних повідомлень щодо структурної реорганізації серця при гіперглікемії на тлі ЦД зроблено наступні висновки:

- комплексне морфологічне дослідження на всіх рівнях структурної організації даного органа при експериментальній гіперглікемії не проводилось;

- недостатньо з'ясовані закономірності структурної організації міокарда, його автономної іннервації при експериментальній гіперглікемії у різні періоди онтогенезу;

- невирішеними є питання особливостей розвитку адапційно-компенсаторних процесів у міокарді тварин різного віку при гіперглікемії.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Матеріал дослідження

Досліди проведено на 180 білих нелінійних щурах-самцях, яких утримували у стандартних умовах віварію при природному освітленні і вільному доступі до води і їжі. При виконанні досліджень дотримувались міжнародних принципів "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та з іншою науковою метою" (Страсбург, 1986) і "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Київ, 2001) [165]. Комісією з біоетики ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського" порушень морально-етичних норм при виконанні дисертаційного дослідження не виявлено (протокол № 8 від 09.09.2011 р.). Всі маніпуляції, що спричиняють тваринам біль, проводились під знеболенням. Для анестезії були використані ефірний і тіопенталовий наркоз ("Тіопентал натрію-КМП" 25 мг/кг внутрішньоочеревинно).

Тварини були розподілені на дві вікові групи: перша – щури дорепродуктивного віку (статевонезрілі, 1,5–2-місячні, з початковою масою  $90 \text{ г} \pm 10 \text{ г}$ ) і друга – щури репродуктивного віку (статевозрілі, 5–6-місячні, з початковою масою  $190 \text{ г} \pm 10 \text{ г}$ ). Поділ тварин на вікові групи здійснено відповідно до класифікації І. П. Западнюка та ін. (1983) [166].

Експериментальну модель стійкої гіперглікемії відтворювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину ("Sigma", USA) в дозі 6 мг на 100 г маси тіла тварини, розведеного безпосередньо перед ін'єкцією в 0,5 мл 0,1 молярного цитратного буфера (рН 4,5) [143, 147]. Введенню препарату передувало 12-годинне голодування тварин. Щурам контрольної групи, після аналогічного періоду голодування,

внутрішньоочеревинно вводили плацебо (0,5 мл 0,1 молярного цитратного буфера, рН 4,5).

У тварин із змодельованою гіперглікемією і в групі контролю проводили моніторинг маси тіла та рівня цукру в крові упродовж всього періоду спостереження. Рівень глюкози крові з хвостової вени вимірювали за допомогою глюкометра Accu-Chek Active (Roche, Germany). В експеримент були залучені тварини, в яких після ін'єкції стрептозотоцину розвинулась стійка глюкоземія понад 14 ммоль/л. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації через 1, 2 і 3 місяці після ін'єкції стрептозотоцину, причому для кожного методу дослідження використовували по шість щурів з кожної вікової групи з гіперглікемією, і для порівняльного аналізу досліджували таку ж кількість інтактних щурів відповідного віку.

## 2.2 Методи дослідження

2.2.1 Математичний аналіз варіабельності серцевого ритму методом варіаційної кардіоінтервалометрії. Математичний аналіз варіабельності серцевого ритму дозволяє оцінити функціональний стан парасимпатичного і симпатичного відділів АНС, кількісно визначити вплив на ритм серця кожної регулюючої його ланки: центральної, вегетативної, гуморальної, рефлекторної, встановити на підставі цього адаптаційні резерви організму [167, 168].

Експериментальним і контрольним щурам (всього 72 тварини) перед виведенням з експерименту на першому, другому і третьому місяці після ін'єкції стрептозотоцину проводили електрокардіографічне дослідження в II стандартному відведенні за допомогою комп'ютерного комплексу "CardioLab CE" (Україна). Аналіз серцевого ритму здійснювали на 100 послідовно розташованих інтервалів R-R за допомогою програмного забезпечення до вказаного пристрою. Визначали та оцінювали:

- а) частоту серцевих скорочень (ЧСС,  $\text{хв}^{-1}$ );



- б) величину моди ( $M_0$ , с) – діапазон значень інтервалу R-R, який на досліджуваному відрізку електрокардіограми зустрічався найчастіше;
- в) амплітуду моди ( $AM_0$ , %) – відношення кількості кардіоінтервалів R-R, що визначають моду, до загальної кількості проаналізованих кардіоінтервалів;
- г) варіаційний розмах кардіоінтервалів ( $\Delta X$ , с) – різниця між максимальним і мінімальним значеннями тривалості R-R у вибірці;
- д) індекс напруження (ІН) – який встановлює ступінь централізації керування серцевим ритмом та визначається за формулою:  

$$ІН = AM_0 / (2 \cdot \Delta X \cdot M_0);$$
- е) індекс вегетативної рівноваги (ІВР) – що характеризує співвідношення між активністю симпатичної і парасимпатичної нервової системи, визначається за формулою:  $ІВР = AM_0 / \Delta X$ ;
- ж) показник адекватності процесів регуляції (ПАПР) – що відображає відповідність між активністю симпатичного відділу вегетативної нервової системи і рівнем функціонування синусного вузла, визначається за формулою:  $ПАПР = AM_0 / M_0$ ;
- з) вегетативний показник ритму (ВПР) – за яким оцінювали активність автономного контуру регуляції, а саме участь парасимпатичних впливів на серцевий ритм.

2.2.2 Біометричне дослідження серця. Тварин зважували, визначаючи масу тіла (МТ), та після декапітації і розтину грудної клітки, проводили екстирпацію серця. Вилучений орган вивчали комплексним масометрично-планіметричним методом. Спочатку проводили окреме зважування частин серця за класичним методом W. Muller з урахуванням рекомендацій М. С. Гнатюка (1996) [169]. Визначали абсолютну масу серця (АМС, г) – масу серця без клапанів та великих судин, абсолютні маси правого і лівого шлуночків (АМПШ і АМЛШ, г) – маса вільної стінки правого чи лівого шлуночка з пропорційною його масі частиною міжшлуночкової перегородки.

Отримані вагові показники камер серця використовували для підрахунку наступних індексів: серцевий індекс (СІ, ум. од.) або відносна маса серця – співвідношення абсолютної маси серця до маси тіла тварини: АМС (г) / МТ (г) x 100%; шлуночковий індекс (ШІ, ум. од.) – співвідношення АМПШ до АМЛШ; індекс правого шлуночка (ПШІ, ум. од.) – відсоткове співвідношення абсолютної маси правого шлуночка до маси серця: ПШІ = АМПШ (г) / АМС (г) x 100%, аналогічно визначали індекс лівого шлуночка (ЛШІ). За допомогою методу непрямой планіметрії обчислювали площу ендокардіальної поверхні лівого шлуночка (ЕПЛШ, мм<sup>2</sup>), площу ендокардіальної поверхні правого шлуночка (ЕППШ, мм<sup>2</sup>), розраховували планіметричний індекс (ПІ, ум. од.) – ЕПЛШ/ЕППШ і масо-планіметричні індекси лівого і правого шлуночків (МПЛШ і МППШ, г/см<sup>2</sup>).

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

Для об'єктивної характеристики морфологічних змін міокарда лівого шлуночка (ЛШ) проводили його морфометрію з використанням програмного забезпечення для аналізу зображень ImageJ 1.32 (National Institutes of Health, США) [170]. Для цього перед початком вимірювань вказували калібровку,

яка відповідала отриманому зображенню мікрооб'єкта при збільшенні 400. Потім здійснювали виділення масок об'єктів, що нас цікавлять. На мікропрепаратах забарвлених гематоксиліном і еозином вимірюванням підлягали ядра кардіоміоцитів: визначали їх площу ( $S$ ,  $\mu\text{м}^2$ ), периметр ( $P$ ,  $\mu\text{м}$ ), вираховували індекс функціональної активності кардіоміоцитів шляхом співвідношення площі і периметру їх ядра ( $S/P$ , ум. од.) [171]. Для виконання репрезентативності процедура проводилась у 5 довільно обраних полях зору. Діаметр кардіоміоцитів (ДКМ,  $\mu\text{м}$ ) і відсоток ушкоджених кардіоміоцитів визначали на зрізах забарвлених залізним гематоксиліном за Гейденгайном. Гістостереометричне дослідження виконували із врахуванням методів і рекомендацій Г. Г. Автанділова (2002) [172]. Відносний об'єм кардіоміоцитів (ВОКМ, %), відносний об'єм судин (ВОС, %) і відносний об'єм сполучної тканини (ВОСТ, %) у міокарді ЛШ здійснювали при аналізі гістологічних препаратів, забарвлених пікрофуксином за Ван Гізоном. Розраховували стромально-кардіоміоцитарний індекс (СКІ, ум. од.) –  $\text{ВОС} + \text{ВОСТ} / \text{ВОКМ}$  та індекс трофіки кардіоміоцитів (ІТК, ум. од.) –  $\text{ВОС} / \text{ВОКМ}$ . Стан еластичних структур артерій і вен міокарда оцінювали при забарвленні гістологічних зрізів фукселином Харта.

2.2.4 Електронно-мікроскопічне дослідження міокарда лівого шлуночка та вушок серця. Тканину міокарда ЛШ, правого і лівого вушок серця фіксували впродовж 30 хв у 2,5-3 % розчині глутаральдегіду, виготовленого на 0,1 молярному фосфатному буфері (рН 7,2-7,4). Потім фіксований матеріал лезом розрізали на шматочки розміром 0,5-1,0  $\text{мм}^3$ , промивали їх в трьох порціях 0,1 молярного фосфатного буфера. Отримані шматочки міокарду постфіксували в 2% розчині тетраокису осмію ( $\text{OsO}_4$ ) упродовж 2 годин. Повторно матеріал промивали при кімнатній температурі в трьох порціях 0,1 молярного фосфатного буфера, по 10 хв в кожній порції, з подальшим зневодненням в серії спиртів наростаючої концентрації і абсолютному ацетоні по прийнятій схемі. Після дегідратації шматочки

міокарда заливали в суміш епону 812 і аралдиту. Полімеризацію проводили при температурі +37 °С упродовж 48 год. Ультратонкі зрізи отримували на ультрамікромомі, монтували їх на сітки, контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю за методом Рейнольдса. Препарати вивчали на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К при різних збільшеннях.

2.2.5. Гістохімічне дослідження автономних нервових волокон міокарда правого передсердя і лівого шлуночка. Для дослідження автономної іннервації міокарда були обрані праве передсердя (ПП) і лівий шлуночок з огляду на те, що нервові волокна саме цих відділів серця зазнають найбільших змін за умов гіперглікемії [173].

Для визначення адренергічної активності міокарда використовували гістохімічний метод виявлення біогенних амінів, що є модифікацією оригінального методу Фалька і ґрунтується на здатності катехоламінів флуоресціювати після обробки парами параформальдегіду в прохідному ультрафіолетовому світлі [174]. Для цього вилучене серце заморожували сухим льодом, готували гістологічні зрізи товщиною 15-20 мкм, переносили їх на скло і висушували під струменем теплого повітря впродовж 10 хвилин. Потім предметні скельця із зрізами розкладали на решітку ексикатора, під якою містився розчин сірчаної кислоти з параформом. Ексикатор поміщали на 1-2 години в термостат при температурі 37 °С. Після завершення часу інкубації, зрізи заключали в вазелінове масло і досліджували під люмінесцентним мікроскопом, використовуючи набір необхідних світлофільтрів. Для проведення реакції на специфічність частину скелець із зрізами нагрівали в термостаті без параформальдегіду за тих самих умов. В кожній групі зрізів візуально оцінювали інтенсивність люмінесценції катехоламінів.

Вивчення стану холінергічних елементів міокарда здійснювали за розробленим нами способом гістохімічного визначення холінестерази, в основі якого лежить альтернативна методика Crevier і Belanger в модифікації

Savay і Csillik [175]. Обраний нами метод, що базується на гідролізі тіолоцтової кислоти холінестеразою, дозволяє виявляти її активність не тільки в зонах, що відповідають ділянкам синапсів в серці, але й по всій довжині холінестеразопозитивних нервових волокон (ХпНВ), що проводять нервові імпульси.

Для префіксації, вилучене серце занурювали в охолоджений 10 % розчин нейтрального формаліну і витримували 16 годин при температурі 4 °С. Після цього, орган заморожували в сухому льоді, виготовляли гістологічні зрізи товщиною 20-30 мкм (при цьому передсердя були відокремлені від шлуночків, зрізи ПП виготовлені тангенційно до їх стінки, зрізи ЛШ – паралельно до довгої осі серця), промивали їх водою і обережно переносили на предметне скло. Останні розкладали в чашки Петрі і заливали інкубаційним розчином наступного складу і необхідного об'єму: 0,1 молярного цитратного буферу, рН 6,2 – 20 мл, 0,5% розчину нітрату свинцю – 0,5 мл, тіолоцтової кислоти (Sigma-Aldrich/ Germany, молекулярною масою 76,12) – 0,03 мл. Під час гістохімічної реакції для покращення вивільнення холінестерази із тканини використовували ультразвук. Випромінювальну головку джерела ультразвукових коливань (ультразвуковий апарат 1-01-Ф – "Мед-ТеКо", частота коливань 0,88 МГц, потужність 0,2-0,4 Вт/см<sup>2</sup>) занурювали в чашку Петрі з інкубаційним розчином на 10 хв з тривалістю кожної експозиції 2 хв. Далі предметне скло із тканинними зрізами промивали дистильованою водою, висушували, зрізи заключали в гліцерин-желатину і досліджували в полі зору мікроскопа. Про наявність ферменту робили висновок за утворенням темно-коричневого осаду сульфідів свинцю, що утворювався в місцях зосередження в тканині холінестерази.

Для доказу того, що обраний нами метод виявляє саме холінестеразу, частину предметних скелець перед інкубацією занурювали в 0,001 молярний розчин прозерину. Відсутність в цих зрізах сульфідів свинцю, як кінцевого продукту реакції, свідчило про її специфічність.

Кількісний аналіз здійснювали згідно принципів непрямой морфометрії, планіметрично визначали відносну площу адренергічних нервових волокон (АдНВ) і ХпНВ в інтрамуральних відділах ПП і ЛШ [172, 176].

2.2.6. Статистичний аналіз результатів досліджень. Статистичну обробку отриманих кількісних даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики [177] з визначенням середньої арифметичної величини ( $M$ ) та похибки середньої арифметичної величини ( $m$ ). Для статистичної оцінки значимості різниці між середніми величинами вираховували коефіцієнт  $t$  (критерій Стьюдента) з подальшим встановленням за таблицею Вебера показника вірогідності ( $p$ ). Достеменними вважали відмінності при  $p \leq 0,05$  (95,5%). Аналіз отриманих даних проведений з використанням ліцензійного програмного забезпечення "Microsoft Excel 2007" (США).

### РОЗДІЛ 3

## ДИНАМІКА МАСИ ТІЛА ТА БІОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРЦЯ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ

Актуальним питанням морфології є вивчення вікової структурної реорганізації частин серця в нормі та при різних патологічних станах [178, 179, 180]. Прицільну увагу науковців привертає ця тема і тому, що дослідження серця на органному рівні, а саме оцінка його макрометричних параметрів (маси, розмірів), дозволяє встановити межу між процесом адаптації, яка обумовлена мобілізацією компенсаторно-приспосувальних механізмів і розвитком деструктивних змін, що ведуть до декомпенсації серця.

З'ясування вікових особливостей ремоделювання серця при експериментальній стійкій гіперглікемії неможливе без визначення його нормальної біометричної характеристики в ті вікові періоди тварин, що залучені в експеримент.

Нами вивчено макрометричні показники серця інтактних тварин від дорепродуктивного і впродовж репродуктивного періоду (від 2,5–3 до 8–9-місячного віку). Так, АМС у цей віковий діапазон збільшилася з 0,490 г до 0,795 г, тобто на 62,2 % ( $p < 0,01$ ), причому маса ЛШ збільшилася на 66,7 % ( $p < 0,01$ ), а маса ПШ на 59,6 % ( $p < 0,01$ ). Відносна маса серця впродовж зазначеного вікового періоду мала тенденцію до зниження, однак воно було статистично недостовірне, що свідчить про рівномірний розвиток як серця, так і всього організму, і вказує на адекватність та збалансованість кровопостачання в процесі росту [180]. ШШ статистично вірогідно знизився на 4,6 % ( $p < 0,001$ ), що вказувало на переважне зростання маси ЛШ порівняно з правим і стверджувалось статистично вірогідним збільшенням ІЛШ - на 2,9 % ( $p < 0,01$ ). ІПШ з віком мав тенденцію до зниження, хоча воно було статистично недостовірне.

Планіметричним дослідженням ендокардіальних поверхонь шлуночків серця встановлено, що у вказаному віковому періоді відбувається зростання їх площ: площа ЛШ збільшується на 31,4 % ( $p < 0,01$ ), а площа правого – на 26,9 % ( $p < 0,01$ ), при цьому ПІ також зростає на 3,3 % ( $p < 0,002$ ). Масо-планіметричні індекси лівого і правого шлуночків в цих умовах також збільшуються: МПЛШ – на 26,7 % ( $p < 0,01$ ) і МППШ – на 25,3 % ( $p < 0,01$ ). Збільшення останніх морфометричних параметрів може свідчити про зростання м'язової маси на одиницю площі шлуночків, тобто з віком відбувається їх гіпертрофія [180].

Динаміка вищевказаних морфометричних показників окремо в кожній групі тварин дає можливість стверджувати, що у щурів репродуктивного віку відбувається рівномірне поступове збільшення масометричних і планіметричних параметрів шлуночків серця з віком, у тварин же дорепродуктивного віку таке збільшення є більш інтенсивним і нерівномірним. Так, у статевонезрілих щурів з віком відмічається збільшення АМС на 30,6 % ( $p < 0,01$ ), причому темп приросту АМПШ переважає такий у ЛШ: АМЛШ збільшується на 24,1 % ( $p < 0,01$ ), а АМПШ зростає на 30,1 % ( $p < 0,01$ ). На відміну у тварин репродуктивного віку, АМС упродовж трьох місяців зросла лише на 7,4 % ( $p < 0,01$ ), причому АМЛШ збільшилася на 7,8 % ( $p < 0,01$ ), а АМПШ статистично вірогідно не змінилася.

ПІ у тварин обох груп статистично вірогідно не змінювався. Щодо просторових змін шлуночків серця, то у статевонезрілих тварин ЕПЛШ і ЕППШ зросли відповідно на 17,4 % ( $p < 0,001$ ) і 16,3 % ( $p < 0,001$ ), у контрольних щурів репродуктивного віку ЕППШ збільшилася несуттєво – на 3,6 % ( $p < 0,05$ ), а ЕПЛШ і ПІ статистично вірогідно не змінилися. Зміна показника ПІ на 1,0 % ( $p < 0,02$ ) у першій групі тварин свідчить про диспропорційність розширення камер серця. Масо-планіметричні відношення шлуночків статевонезрілих тварин зросли: МПЛШ на 11,9 % ( $p < 0,01$ ), МППШ на 11,0 % ( $p < 0,01$ ), а у статевозрілих щурів статистично вірогідно не змінилися. На думку дослідників, виражене нерівномірне



збільшення маси і розширення площі камер серця в організмі, що розвивається, робить його більш чутливим до різних пошкоджуючих факторів і потребує ретельного спостереження з метою своєчасного виявлення і корекції таких відхилень [180, 181].

### 3.1 Динаміка маси тіла тварин різного віку в залежності від тривалості експериментальної гіперглікемії

З третьої доби після введення стрептозотоцину розвинувся стійкий рівень глікемії, що перевищував контрольний в 4-5 раз і статистично вірогідно не відрізнявся у тварин різних вікових груп. Тобто, можна вважати, що вплив гіперглікемії на серце піддослідних щурів до- і репродуктивного віку був приблизно однаковий. Характер змін МТ при гіперглікемії впродовж експерименту у тварин обох вікових груп також був односпрямований. МТ контрольних тварин репродуктивного віку через три місяці після ін'єкції цитратного буфера збільшилася на 20,0 % ( $p < 0,01$ ), порівняно з вихідними даними, в той час як експериментальних тварин через три місяці після ін'єкції стрептозотоцину знизилася на 8,4 % ( $p < 0,01$ ). МТ інтактних тварин дорепродуктивного віку впродовж експерименту збільшилася удвічі ( $p < 0,01$ ), а тварин з гіперглікемією зменшилася на 16,7 % ( $p < 0,01$ ).

Незважаючи на односпрямований характер зміни маси тіла тварин обох вікових груп упродовж експерименту, в динаміці були деякі відмінності. Так, при одномісячній гіперглікемії МТ тварин дорепродуктивного віку збільшилася на 10,3 % ( $p < 0,05$ ), у той час як МТ контрольних щурів зросла на 51,1 % ( $p < 0,01$ ). МТ експериментальних тварин репродуктивного віку статистично вірогідно не змінилася ( $p > 0,05$ ), а в групі їх вікового контролю збільшилася на 10,5 % ( $p < 0,01$ ). Таким чином, відмінності від контролю у цей термін спостереження склали: в групі тварин дорепродуктивного віку – 37,0 % ( $p < 0,01$ ), і в щурів репродуктивного віку – 7,7 % ( $p < 0,002$ ).

Другий місяць досліджу показав, що МТ тварин з стійкою гіперглікемією порівняно з попереднім терміном дослідження зменшилася на 7,4 % ( $p < 0,05$ ) у щурів дорепродуктивного віку та на 7,7 % ( $p < 0,002$ ) у щурів репродуктивного віку, і стала в перших на 43,2 % ( $p < 0,01$ ) і в других на 18,2 % ( $p < 0,01$ ) меншою МТ тварин групи вікового контролю.

Через три місяці після змодельованої гіперглікемії продовжувалась тенденція до зниження МТ. У групі тварин дорепродуктивного віку МТ зменшилася ще на 22,7 % ( $p < 0,01$ ), в результаті чого стала на 16,7 % ( $p < 0,01$ ) меншою вихідних даних і в 2,4 раза меншою від показників групи вікового контролю. У групі щурів репродуктивного віку, порівняно з другим місяцем експерименту, МТ статистично вірогідно не змінилася, однак стала на 8,4 % ( $p < 0,01$ ) меншою вихідних даних і в 1,3 раза меншою показників групи вікового контролю. Числові значення МТ тварин різного віку упродовж експерименту наведено в таблицях 3.1 і 3.3.

### 3.2 Біометричні показники серця щурів дорепродуктивного віку при експериментальній гіперглікемії

Біометричне дослідження серця тварин дорепродуктивного віку при одномісячній стійкій гіперглікемії показало, що приріст маси серця відставав від такого в контрольній групі на 2,1 % ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.1).

За умов відсутності достатнього приросту МТ спостерігався високий СІ, який на 25,4 % ( $p < 0,01$ ) був вищим за дані контролю. Маса ЛШ статистично вірогідно не відрізнялася від контрольних даних, а маса ПШ на 8,8 % ( $p < 0,02$ ) була меншою за контрольні значення. Низький ШІ (на 11,0 % ( $p < 0,001$ ) менший показників групи контролю) відображав розвиток гіпертрофії ЛШ, що стверджувалось також збільшенням ІЛШ на 3,8 % ( $p < 0,001$ ) і зниженням ПШШ на 8,5 % ( $p < 0,002$ ).

Таблиця 3.1

**Маса тіла та масометричні показники шлуночків серця щурів  
дорепродуктивного віку при стрептозотоциніндукованій стійкій  
гіперглікемії ( $M \pm m$ )**

Показник	Термін дослідження					
	1 місяць		2 місяць		3 місяць	
	ЕГ (n=6)	контроль (n=6)	ЕГ (n=6)	контроль (n=6)	ЕГ (n=6)	контроль (n=6)
МТ, г p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	99,3±1,9 <0,01	136,0±3,0	92,0±2,1 <0,01 <0,05	162,0±2,5	75,0±1,5 <0,01 <0,01	180,0±2,2
АМС, г p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,480 ±0,002 <0,05	0,490 ±0,004	0,485 ±0,003 <0,01 >0,05	0,580 ±0,007	0,380 ±0,005 <0,01 <0,01	0,640 ±0,007
СІ, ум.од. p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,00484 ±0,00004 <0,01	0,00361 ±0,00005	0,00528 ±0,00008 <0,01 <0,01	0,00359 ±0,00002	0,00507 ±0,00004 <0,01 <0,05	0,00356 ±0,00001
АМПШ, г p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,125 ±0,003 <0,02	0,136 ±0,002	0,130 ±0,003 <0,01 >0,05	0,161 ±0,003	0,110 ±0,003 <0,01 <0,01	0,177 ±0,004
АМЛШ, г p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,305 ±0,005 >0,05	0,300 ±0,004	0,300 ±0,002 <0,01 >0,05	0,355 ±0,005	0,230 ±0,005 <0,01 <0,01	0,395 ±0,003
ШШ, ум.од. p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,410 ±0,003 <0,001	0,455 ±0,002	0,433 ±0,008 <0,05 <0,05	0,454 ±0,001	0,478 ±0,004 <0,002 <0,001	0,448 ±0,006
ІПШ, % p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	26,0±0,3 <0,002	28,2±0,4	26,8±0,5 >0,05 >0,05	27,8±0,2	28,9±0,4 <0,05 <0,01	27,6±0,3
ІЛШ, % p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	63,5±0,2 <0,001	61,1±0,4	61,9±0,1 >0,05 <0,001	61,2±0,3	60,5±0,4 <0,05 <0,01	61,7±0,3

Примітки:

1. p<sub>1</sub> – вірогідність різниці показників у щурів з ЕГ порівняно з контролем відповідного терміну дослідження;
2. p<sub>2</sub> – те ж порівняно з попереднім терміном дослідження групи щурів з ЕГ.

Оцінкою планіметричних параметрів шлуночків серця встановлено, що ендокардіальні площі ПШ і ЛШ, ПІ статистично вірогідно не відрізнялись від даних групи контролю (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Планіметрична та масо-планіметрична характеристика шлуночків серця щурів дорепродуктивного віку при стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії ( $M \pm m$ )**

Показник	Термін дослідження					
	1 місяць		2 місяць		3 місяць	
	ЕГ (n=6)	контроль (n=6)	ЕГ (n=6)	контроль (n=6)	ЕГ (n=6)	контроль (n=6)
ЕПЛШ, мм <sup>2</sup>	126,0 ±2,1	123,5 ±1,6	146,8 ±1,3	136,0 ±2,4	175,8 ±1,2	145,0 ±1,7
p <sub>1</sub>	>0,05		<0,01			<0,01
p <sub>2</sub>			<0,001			<0,01
ЕППШ, мм <sup>2</sup>	153,2 ±1,5	150,5 ±1,8	172,3 ±1,5	164,8 ±1,8	189,0 ±1,5	175,0 ±1,7
p <sub>1</sub>	>0,05		<0,01			<0,01
p <sub>2</sub>			<0,001			<0,01
ПІ, ум.од.	0,823 ±0,003	0,821 ±0,006	0,852 ±0,003	0,825 ±0,006	0,931 ±0,004	0,829 ±0,002
p <sub>1</sub>	>0,05		<0,01			<0,01
p <sub>2</sub>			<0,001			<0,01
МПЛШ, г/см <sup>2</sup>	0,242 ±0,001	0,243 ±0,002	0,204 ±0,002	0,261 ±0,001	0,131 ±0,002	0,272 ±0,001
p <sub>1</sub>	>0,05		<0,01			<0,01
p <sub>2</sub>			<0,01			<0,01
МППШ, г/см <sup>2</sup>	0,082 ±0,001	0,0910 ±0,0003	0,075 ±0,001	0,098 ±0,001	0,058 ±0,001	0,101 ±0,001
p <sub>1</sub>	<0,01		<0,01			<0,01
p <sub>2</sub>			<0,01			<0,01
Примітки:						
1. p <sub>1</sub> – вірогідність різниці показників у щурів з ЕГ порівняно з контролем відповідного терміну дослідження;						
2. p <sub>2</sub> – те ж порівняно з попереднім терміном дослідження групи щурів з ЕГ.						

Аналіз масометрично-планіметричних показників шлуночків серця експериментальних тварин показав, що МППШ був меншим даних

контролю на 11,0 % ( $p < 0,01$ ), а МПЛШ статистично вірогідно не відрізнявся від цього ж параметру інтактних тварин.

Подовження тривалості експерименту до двох місяців призводить до послаблення адаптаційних реакцій і розвитку деструктивних явищ в міокарді, свідченням чого є наступна динаміка кардіометричних параметрів. Так, якщо в групі контрольних тварин порівняно з попереднім терміном дослідження АМС зросла на 18,4 % ( $p < 0,01$ ), абсолютні маси ЛШ і ПШ збільшилися, відповідно, на 15,5 % ( $p < 0,01$ ) і 18,4 % ( $p < 0,01$ ), то в групі щурів із стійкою гіперглікемією – АМС, АМЛШ і АМПШ статистично вірогідно не змінилися. Це призвело до значних відмінностей цих показників від контрольних: на 19,6 % ( $p < 0,01$ ) менша АМС, маса ЛШ на 15,5 % ( $p < 0,01$ ) і маса ПШ на 23,8 % ( $p < 0,01$ ) стали нижчими параметрів інтактних тварин.

Оскільки МТ експериментальних тварин зменшилася, а маса серця не змінилася, спостерігалось зростання СІ на 9,1 % ( $p < 0,01$ ), який окрім того став більшим вікового контролю на 47,1 % ( $p < 0,01$ ). Динаміка ШІ у цей термін експерименту була наступною: він залишився менше даних вікового контролю на 4,6 % ( $p < 0,05$ ), однак порівняно з першим місяцем досліду зріс на 5,6 % ( $p < 0,05$ ). Зростання ШІ підтверджувалось як зниженням ІЛШ на 2,5 % ( $p < 0,001$ ), так і відсутністю змін з боку ППШ, який статистично вірогідно не змінився. Показники відносних мас обох шлуночків серця у цей термін дослідження статистично вірогідно не відрізнялись від групи контролю.

Аналіз просторових змін шлуночків серця при двомісячній гіперглікемії показав суттєве збільшення їх площі порівняно з попереднім терміном дослідження: ЕПЛШ зросла на 16,5 % ( $p < 0,001$ ), ЕППШ на 12,5 % ( $p < 0,001$ ). Ці ж показники стали більшими контрольних даних відповідно на 7,9 % ( $p < 0,01$ ) і 4,6 % ( $p < 0,01$ ). Більший ступінь розширення вищевказаних камер серця при експериментальній гіперглікемії ніж у групі контрольних тварин підтверджує і зміна показника ПІ, який в першому випадку збільшився на 3,5 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з попереднім терміном досліду і

став більшим вікового контролю на 3,2 % ( $p < 0,01$ ), а в другому – статистично вірогідно не змінився. Отримані планіметричні показники свідчать про те, що параметри ЛШ зростали більше порівняно з такими ж ПШ.

Масо-планіметричні відношення шлуночків у цей період дослідження істотно змінилися. Так, якщо в групі контрольних тварин МПЛШ і МППШ збільшилися відповідно на 7,4 % ( $p < 0,01$ ) і 7,7 % ( $p < 0,01$ ), то у групі щурів з ЦД спостерігалось їх зменшення. МПЛШ знизився на 15,7 % ( $p < 0,001$ ) і став меншим даних вікового контролю на 27,9 % ( $p < 0,01$ ). МППШ зменшився на 8,5 % ( $p < 0,01$ ) і став на 30,7 % ( $p < 0,01$ ) меншим відповідного показника групи інтактних тварин.

Морфометричні параметри серця щурів дорепродуктивного віку на фоні тримісячної стрептозотоциніндукованої гіперглікемії вказували на зрив адаптаційно-приспосувальних процесів і поглиблення дистрофічних явищ. Так, незважаючи на те, що СІ в 1,4 раза ( $p < 0,01$ ) був більшим за дані контролю, порівняно з попереднім місяцем дослідження він знизився на 4,0 % ( $p < 0,05$ ), що є несприятливою прогностичною ознакою. Деструктивний характер ремоделювання серця у цей термін експерименту підтверджує і зниження АМС на 21,6 % ( $p < 0,01$ ), внаслідок чого її показник став на 40,6 % ( $p < 0,01$ ) меншим значень вікового контролю. Зниження АМС відбувалось переважно за рахунок зменшення маси ЛШ на 30,4 % ( $p < 0,01$ ), і меншою мірою ПШ на 15,4 % ( $p < 0,01$ ). Ці ж параметри суттєво відрізнялись в бік зменшення і від групи вікового контролю: АМЛШ в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ) і АМПШ в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ). Така динаміка абсолютних мас шлуночків призводила до зростання ШІ на 9,4 % ( $p < 0,001$ ), який став вже на 6,3 % ( $p < 0,002$ ) більшим за дані вікового контролю. Змінювались і показники індексів правого і лівого шлуночків: ППШ порівняно з попереднім терміном дослідження збільшився на 7,8 % ( $p < 0,01$ ) і став на 4,7 % ( $p < 0,05$ ) більшим значень вікового контролю, ІЛШ знизився на 2,3 % ( $p < 0,01$ ) і став на 1,9 % ( $p < 0,05$ ) меншим показника групи інтактних тварин.

Ще більш істотними стали зміни планіметричних параметрів шлуночків серця. ЕПЛШ вірогідно збільшилася з  $(146,8 \pm 1,3)$  мм<sup>2</sup> до  $(175,8 \pm 1,2)$  мм<sup>2</sup>, тобто на 16,5 % ( $p < 0,01$ ), відмінності від вікового контролю становили 17,5 % ( $p < 0,01$ ), ЕППШ зросла на 8,8 % ( $p < 0,01$ ), а саме з  $(172,3 \pm 1,5)$  мм<sup>2</sup> до  $(189,0 \pm 1,5)$  мм<sup>2</sup> і стала більшою за дані групи контролю на 7,4 % ( $p < 0,01$ ). ІІ за цих умов також зріс на 9,3 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з попереднім терміном дослідження, і став більшим від значень вікового контролю на 12,3 % ( $p < 0,01$ ).

МПЛШ порівняно з другим місяцем дослідження зменшився на 35,8 % ( $p < 0,001$ ), а МППШ на 22,7 % ( $p < 0,001$ ). Дані цифрові величини стали меншими значень вікового контролю відповідно на 51,8 % ( $p < 0,001$ ) і 42,6 % ( $p < 0,001$ ).

### 3.3 Біометричні показники серця щурів репродуктивного віку при експериментальній гіперглікемії

Через місяць після розвитку стійкої гіперглікемії відмічався дефіцит приросту маси серця, яка на 2,4 % ( $p < 0,01$ ) була меншою маси серця інтактних тварин. СІ був на 4,0 % ( $p < 0,01$ ) вищим від контрольних значень.

Ріст маси серця у експериментальних тварин перш за все був пов'язаний зі збільшенням АМЛШ, яка статистично вірогідно не відрізнялась від контрольних даних, а збільшення ІЛШ на 1,6 % ( $p < 0,05$ ) вказувало на розвиток відносної гіпертрофії ЛШ. Меншою мірою зростала АМПШ, вона на 7,3 % ( $p < 0,05$ ) була меншою даних вікового контролю, а ІПШ статистично вірогідно не відрізнявся від цифрових даних інтактної групи тварин. Розвиток гіпертрофії ЛШ стверджувався і низьким ІІ, який на 5,7 % ( $p < 0,02$ ) був меншим контрольних значень.

Масометричні показники серця щурів репродуктивного віку при експериментальній гіперглікемії різної тривалості представлені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

**Маса тіла та масометричні показники шлуночків серця щурів  
репродуктивного віку при стрептозотоциніндукованій стійкій  
гіперглікемії (M±m)**

Показник	Термін дослідження					
	1 місяць		2 місяць		3 місяць	
	ЕГ (n=6)	контроль (n=6)	ЕГ (n=6)	контроль (n=6)	ЕГ (n=6)	контроль (n=6)
МТ, г p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	195,0±2,2 <0,002	210,0±2,8	180,0±2,8 <0,01 <0,002	220,0±3,2	174,0±3,4 <0,01 >0,05	228,0±4,1
АМС, г p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,720 ±0,005 <0,01	0,740 ±0,003	0,745 ±0,006 <0,002 <0,01	0,775 ±0,003	0,700 ±0,006 <0,01 <0,01	0,795 ±0,006
СІ, ум.од. p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,00369 ±0,00002 <0,01	0,00354 ±0,00004	0,00414 ±0,00004 <0,01 <0,01	0,00353 ±0,00003	0,00403 ±0,00005 <0,01 >0,05	0,00349 ±0,00004
АМПШ, г p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,192 ±0,004 <0,05	0,206 ±0,004	0,195 ±0,003 <0,001 >0,05	0,215 ±0,003	0,188 ±0,002 <0,001 >0,05	0,217 ±0,004
АМЛШ, г p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,458 ±0,004 >0,05	0,464 ±0,004	0,480 ±0,006 >0,05 <0,02	0,488 ±0,003	0,440 ±0,003 <0,01 <0,01	0,500 ±0,005
Ш, ум.од. p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,419 ±0,006 <0,02	0,443 ±0,005	0,406 ±0,002 <0,001 >0,05	0,441 ±0,003	0,427 ±0,001 >0,05 <0,001	0,434 ±0,004
ПШ, % p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	26,6±0,4 >0,05	27,7±0,5	26,2±0,2 <0,001 >0,05	27,7±0,2	26,9±0,1 >0,05 <0,02	27,3±0,3
ЛШ, % p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	63,6±0,1 <0,05	62,6±0,4	64,4±0,3 <0,001 <0,05	62,9±0,1	62,9±0,2 >0,05 <0,002	62,9±0,4

Примітки:

1. p<sub>1</sub> – вірогідність різниці показників у щурів з ЕГ порівняно з контролем відповідного терміну дослідження;
2. p<sub>2</sub> – те ж порівняно з попереднім терміном дослідження групи щурів з ЕГ.



За даними планіметричного дослідження ендокардіальних поверхонь шлуночків встановлено, що у цей термін експерименту ЕПЛШ, ЕППШ і ПШ статистично вірогідно не відрізнялись від даних контролю. Масо-планіметричний індекс ЛШ також статистично вірогідно не відрізнявся від контрольних значень, а МППШ був меншим показника інтактних тварин на 7,7 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Планіметрична та масо-планіметрична характеристика шлуночків серця щурів репродуктивного віку при стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії ( $M \pm m$ )**

Показник	Термін дослідження					
	1 місяць		2 місяць		3 місяць	
	ЕГ (n=6)	контроль (n=6)	ЕГ (n=6)	контроль (n=6)	ЕГ (n=6)	контроль (n=6)
ЕПЛШ, мм <sup>2</sup> p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	155,2 ±2,1 >0,05	154,9 ±3,1	160,6 ±2,3 >0,05 >0,05	157,3 ±1,7	185,5 ±2,7 <0,01 <0,01	162,3 ±2,2
ЕППШ, мм <sup>2</sup> p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	184,6 ±2,7 >0,05	184,2 ±1,7	190,1 ±1,9 >0,05 >0,05	186,2 ±2,8	201,3 ±3,1 <0,05 <0,02	191,0 ±2,4
ПШ, ум.од. p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,841 ±0,001 >0,05	0,840 ±0,009	0,845 ±0,004 >0,05 >0,05	0,845 ±0,003	0,922 ±0,002 <0,01 <0,01	0,849± 0,003
МПЛШ, г/см <sup>2</sup> p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,295 ±0,002 >0,05	0,300 ±0,005	0,299 ±0,002 >0,05 >0,05	0,310 ±0,005	0,237 ±0,002 <0,01 <0,01	0,308± 0,003
МППШ, г/см <sup>2</sup> p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	0,104 ±0,001 <0,01	0,112 ±0,002	0,103 ±0,001 <0,01 >0,05	0,116 ±0,003	0,092 ±0,001 <0,01 <0,01	0,114 ±0,002

Примітки:

1. p<sub>1</sub> – вірогідність різниці показників у щурів з ЕГ порівняно з контролем відповідного терміну дослідження;
2. p<sub>2</sub> – те ж порівняно з попереднім терміном дослідження групи щурів з ЕГ.

При двомісячній гіперглікемії у щурів репродуктивного віку спостерігалось збільшення ступеня гіпертрофії міокарда. Порівняно з попереднім терміном дослідження відмічалось збільшення як абсолютної, так і відносної маси серця: АМС зросла на 3,5 % ( $p < 0,01$ ) і СІ на 12,2 % ( $p < 0,01$ ). АМС стала несуттєво нижче вікового контролю – на 3,9 % ( $p < 0,002$ ), а СІ перевищував дані інтактних тварин на 17,3 % ( $p < 0,01$ ). Головну роль у збільшенні АМС відігравав ЛШ, маса якого порівняно з першим місяцем спостереження зросла на 4,8 % ( $p < 0,02$ ), маса ПШ статистично вірогідно не змінилася. Причому АМЛШ статистично вірогідно не відрізнялась від вікового контролю, а АМПШ стала меншою від значень інтактних тварин на 10,3 % ( $p < 0,001$ ). Посилення ступеня гіпертрофії ЛШ стверджувалось подальшою тенденцією до зниження ШІ, який вже через два місяці стійкої гіперглікемії став на 7,9 % ( $p < 0,001$ ) меншим від показників контролю. Цифрові дані відносних мас шлуночків серця також підтверджують вищенаведене: ІЛШ у цей термін експерименту знову зріс на 1,3 % ( $p < 0,05$ ) і став на 2,4 % ( $p < 0,001$ ) більшим контрольних значень, ПШ статистично вірогідно не змінився, однак став на 5,4 % ( $p < 0,001$ ) меншим показників інтактних тварин (див. табл. 3.3).

Аналіз планіметричних характеристик шлуночків серця показав відсутність статистично вірогідних відмінностей порівняно з попереднім терміном дослідження і значеннями вікового контролю. Масо-планіметричні індекси шлуночків порівняно з першим місяцем досліду також не змінились ( $p > 0,05$ ), однак МППШ став меншим показників вікового контролю на 12,6 % ( $p < 0,01$ ), а МПЛШ – не відрізнявся від нього ( $p > 0,05$ ) (див. табл. 3.4).

На відміну від попереднього терміну дослідження, через три місяці стійкої гіперглікемії у щурів репродуктивного віку відбувалось зниження масометричних і зростання просторових параметрів серця. Масометрична характеристика серця у цей термін експерименту була наступною: АМС зменшилася на 6,4 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з попереднім терміном дослідження і стала на 13,6 % ( $p < 0,01$ ) меншою значень контролю. За цих умов, СІ мав

тенденцію наближення до контрольних величин, що не можна оцінити як позитивну динаміку. Якщо при двомісячній гіперглікемії СІ перевищував контрольні дані на 17,3 % ( $p < 0,01$ ), то при тримісячній гіперглікемії це переважання було лише на 13,4 % ( $p < 0,01$ ).

Зменшення маси серця відбувалось в основному за рахунок маси ЛШ, яка порівняно з попереднім терміном експерименту зменшилася на 9,1 % ( $p < 0,01$ ), маса ж ПШ також мала тенденцію до зниження показника, однак воно було статистично недостовірне. АМЛШ і АМПШ при тримісячній гіперглікемії стали меншими від контрольних величин відповідно на 13,6 % ( $p < 0,01$ ) і 13,4 % ( $p < 0,001$ ). Зростання ІШ на 4,9 % ( $p < 0,001$ ) і відсутність статистично вірогідної різниці з контролем у цей термін експерименту свідчило про перехід компенсаторної гіпертрофії ЛШ у декомпенсацію. Останнє підтверджує і динаміка змін ІЛШ і ІПШ. Так, ІЛШ зменшився на 2,4 % ( $p < 0,002$ ), а ІПШ зріс на 2,6 % ( $p < 0,02$ ), причому обидві величини статистично вірогідно не відрізнялись від даних групи контролю.

Просторові параметри ЛШ і ПШ серця тварин репродуктивного віку на кінцевому етапі експерименту свідчили про розвиток їх дилатації. ЕПЛШ порівняно з попереднім терміном дослідження збільшилася на 13,4 % ( $p < 0,01$ ), а ЕППШ зросла на 5,6 % ( $p < 0,02$ ). Ці ж показники стали більшими контрольних даних відповідно на 12,5 % ( $p < 0,01$ ) і 5,4 % ( $p < 0,05$ ). Переважне розширення камери ЛШ характеризує і зростання П, який порівняно з попереднім етапом експерименту зріс на 9,1 % ( $p < 0,01$ ) і став вищим контрольних значень на 8,6 % ( $p < 0,01$ ).

Масо-планіметрична характеристика шлуночків при тримісячній стійкій гіперглікемії також змінилась: показники МПЛШ і МППШ зменшилися відповідно на 19,7 % ( $p < 0,01$ ) і 10,7 % ( $p < 0,01$ ). Ці ж параметри були суттєво меншими за дані контролю: у ЛШ – на 30,0 % ( $p < 0,01$ ), у ПШ – на 19,3 % ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, за результатами проведених досліджень можна зробити наступні висновки:

1. При експериментальній стійкій гіперглікемії спостерігається певна стадійність ремоделювання серця на органному рівні, характер якого залежить від тривалості гіперглікемії і віку тварин. Найбільш суттєво впродовж експерименту змінювалась масометрична і просторова характеристики шлуночків серця у щурів дорепродуктивного віку;

2. При одномісячній гіперглікемії у тварин обох вікових груп ремоделювання серця відбувається за гіпертрофічним типом і має пристосувально-компенсаторний характер;

3. У тварин дорепродуктивного віку при двомісячній гіперглікемії відмічаються початкові прояви декомпенсації серця, що стверджується зростанням просторових характеристик шлуночків. Наростання гіпертрофії міокарда при двомісячній гіперглікемії у щурів репродуктивного віку свідчить про сталість адаптаційних процесів у цих тварин;

4. Тривала (три місяці) гіперглікемія призводить до декомпенсації серця та його ремоделювання за дилатаційним типом, що стверджується зменшенням абсолютної маси серця, яка на 13,6 % відрізняється від показника групи вікового контролю у статевозрілих тварин і на 40,6 % у щурів дорепродуктивного віку, зростанням площ ендокардіальних поверхонь шлуночків: лівого на 17,5 % та правого на 7,4 % у тварин дорепродуктивного віку і у щурів репродуктивного віку, відповідно, на 12,5 і 5,4 %;

4. Тривала (три місяці) стійка гіперглікемія у тварин різних вікових груп призводить до втрати маси тіла, яка більш суттєва у щурів дорепродуктивного віку.

Результати цього розділу представлені в наступних друкованих працях [182, 183, 184, 185].

## РОЗДІЛ 4

### ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЩУРІВ ДОРЕПРОДУКТИВНОГО І РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ

При тривалому перебізі ЦД внаслідок порушення функції ЛШ розвивається кардіоміопатія і застійна СН, проте патоморфогенез лівошлуночкової дисфункції до кінця нез'ясований [117]. Методичний підхід до вирішення цього завдання можливий лише за умов експериментальних досліджень всіх структурно-функціональних проявів реорганізації міокарда. Він ґрунтується на ідентичності становлення структурної організації серцевого м'яза в людини і щурів, що дозволяє використовувати останніх як біологічну модель для кількісної оцінки морфо-функціональних змін в серці при різних фізіологічних і патологічних умовах [186].

Для коректного порівняльного аналізу морфофункціональних змін міокарда ЛШ при стійкій ЕГ проведено детальний аналіз його структури у інтактних щурів різного віку.

При морфометричному дослідженні міокарда ЛШ контрольних щурів виявлено, що з віком у них відмічається зростання таких гістостереометричних параметрів як ДКМ і ВОСТ. У щурів дорепродуктивного віку ці показники впродовж 3 місяців спостереження зросли, відповідно, на 5,5 % ( $p < 0,05$ ) і 6,3 % ( $p < 0,002$ ), а у щурів репродуктивного віку на 8,0 % ( $p < 0,01$ ) і 15,9 % ( $p < 0,001$ ). В останніх, суттєве збільшення з віком стромального компонента міокарда знайшло своє відображення і в динаміці СКІ, який зріс у них на 7,1 % ( $p < 0,01$ ). У щурів дорепродуктивного віку на фоні реорганізації як стромального, так і м'язового компонентів, динаміка СКІ була несуттєвою. ВОС ЛШ в інтактних щурів дорепродуктивного віку зменшився на 5,3 % ( $p < 0,05$ ) і у щурів репродуктивного віку – на 9,6 % ( $p < 0,001$ ). Поряд з цим, ВОКМ у тварин

дорепродуктивного віку статистично вірогідно не змінився, а ІТК знизився на 4,7 % ( $p < 0,02$ ). ВОКМ у щурів репродуктивного віку знизився на 1,3 % ( $p < 0,002$ ), а ІТК зменшився на 9,0 % ( $p < 0,001$ ).

Морфометричний аналіз ядер кардіоміоцитів інтактних тварин обох вікових груп показав, що всі досліджувані нами параметри (S, P та індекс функціональної активності) з віком мають тенденцію до зростання.

При гістологічному дослідженні міокарда ЛШ інтактних щурів виявлено стереотипність його будови незалежно від віку. Кардіоміоцити рівномірно сприймали кислі барвники (еозин і пікринову кислоту). На поздовжніх зрізах добре простежувалась їх поперечна посмугованість. Ядра кардіоміоцитів займали переважно центральне положення, мали видовжено-овальну форму і містили невеликі грудки гетерохроматину. В інтрамуральних артеріях і артеріолах були добре виражені всі три оболонки. Їх інтима була вкрита ендотеліальними клітинами, зовні від яких розташовувалась внутрішня еластична мембрана. Зовнішня оболонка артерій та строма міокарда були представлені тонкими пучками колагенових волокон.

Субмікроскопічна структура кардіоміоцитів контрольних щурів дорепродуктивного і репродуктивного віку мала також спільні риси організації. Внутрішньоклітинні органели займали всю площу зрізу клітини, електронно-прозорий цитоплазматичний матрикс спостерігався лише подекуди між мітохондріями. Міофібрили, як правило, були орієнтовані вздовж довгої осі клітин, в них добре розрізнялись Z-лінії ізотропних дисків і H-зони і M-лінії анізотропних дисків. Між міофібрилами щільно розташовувались ланцюжки мітохондрій, у яких був помірний електронно-щільний матрикс і добре розвинуті кристи. Ядра кардіоміоцитів були переважно овальної форми, еухроматичні, розміщувались у центрі клітини і містили одне-два ядерця. Каріолема мала типову двохшарову будову і не утворювала інвагінацій. Біля одного з полюсів ядра був розташований комплекс Гольджі, що складався із цистерн, вакуолей і пухирців різних

розмірів. Ендоплазматична сітка була представлена короткими каналцями і цистернами, що містились переважно між ланцюжками мітохондрій і міофібрил. У невеликій кількості виявлялись тонкі колагенові волокна, вплетені у сарколему кардіоміоцитів і навколо гемокапілярів. Ультраструктура ендотеліоцитів тварин різного віку суттєво не відрізнялась. Будь-яких цитоплазматичних включень (мієліноподібних структур, ліпідних крапель тощо) і лізосом у кардіоміоцитах інтактних щурів не спостерігалось.

Виявлена нами стереотипність будови міокарда тварин різного віку підтверджується літературними даними про те, що гісто- і ультраструктура кардіоміоцитів у щурів з першого місяця постнатального розвитку відповідає дефінітивному стану, тобто закономірно спостерігається і на другому місяці і у зрілому періоді [187, 188].

#### 4.1 Вікові особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка щурів при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії

При ЕГ тривалістю один місяць встановлено вірогідне збільшення ДКМ на 16,4 % ( $p < 0,01$ ) у щурів дорепродуктивного віку і на 4,8 % ( $p < 0,05$ ) у тварин репродуктивного віку. Зазначені зміни поєднувались із компенсаторним збільшенням стромального компонента: судинний у тварин дорепродуктивного віку зріс на 22,3 % ( $p < 0,01$ ), у тварин репродуктивного віку – на 18,7 % ( $p < 0,01$ ), а сполучнотканинний, відповідно, на 23,5 % ( $p < 0,01$ ) і 9,1 % ( $p < 0,002$ ). ВОКМ у тварин дорепродуктивного віку зменшився на 5,7 % ( $p < 0,01$ ), у тварин старшої вікової групи – на 2,9 % ( $p < 0,01$ ).

У сучасній науковій літературі для з'ясування морфогенезу ремоделювання серця при різних патологічних станах, з огляду на обмеження проліферативної активності кардіоміоцитів у постнатальному онтогенезі і розвиток замісного кардіосклерозу при загибелі значної їх кількості, особлива увага надається встановленню взаємозв'язків між стромою і

паренхімою [189]. При одномісячній ЕГ СКІ у щурів дорепродуктивного віку був на 27,0 % ( $p < 0,01$ ) вищим за дані контролю і у статевозрілих тварин, відповідно, на 16,0 % ( $p < 0,01$ ). Зростання СКІ було зумовлене як збільшенням ВОС та ВОСТ, так і зменшенням ВОКМ (табл. 4.1, 4.2).

Таблиця 4.1

**Відносний об'єм структурних компонентів міокарда лівого шлуночка та їх співвідношення у щурів дорепродуктивного віку при одномісячній стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії ( $M \pm m$ )**

Група	Показники					
	ДКМ, мкм	ВОКМ, %	ВОС, %	ВОСТ, %	СКІ, ум.од.	ІТК, ум.од.
Контроль	10,13 $\pm 0,14$	84,69 $\pm 0,18$	7,35 $\pm 0,10$	7,96 $\pm 0,09$	0,181 $\pm 0,002$	0,086 $\pm 0,001$
ЕГ	12,12 $\pm 0,20$	80,14 $\pm 0,29$	9,46 $\pm 0,13$	10,40 $\pm 0,15$	0,248 $\pm 0,004$	0,118 $\pm 0,002$
$p_1$	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Примітка. $p_1$ – вірогідність різниці показників у щурів з ЕГ порівняно з контролем відповідного терміну дослідження.						

Таблиця 4.2

**Відносний об'єм структурних компонентів міокарда лівого шлуночка та їх співвідношення у щурів репродуктивного віку при одномісячній стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії ( $M \pm m$ )**

Група	Показники					
	ДКМ, мкм	ВОКМ, %	ВОС, %	ВОСТ, %	СКІ, ум.од.	ІТК, ум.од.
Контроль	10,86 $\pm 0,16$	84,48 $\pm 0,18$	6,57 $\pm 0,09$	8,95 $\pm 0,14$	0,184 $\pm 0,003$	0,078 $\pm 0,001$
ЕГ	11,41 $\pm 0,15$	82,07 $\pm 0,12$	8,08 $\pm 0,11$	9,85 $\pm 0,16$	0,219 $\pm 0,002$	0,098 $\pm 0,001$
$p_1$	<0,05	<0,01	<0,01	<0,002	<0,01	<0,01
Примітка. $p_1$ – вірогідність різниці показників у щурів з ЕГ порівняно з контролем відповідного терміну дослідження.						



Важливою умовою забезпечення гематотканинного обміну в міокарді є співвідношення ВОС до ВОКМ [171]. Отримані нами морфометричні дані свідчать, що в кінці місячного терміну експерименту ІТК зріс у щурів обох вікових груп (на 27,1 % у тварин дорепродуктивного віку і на 20,4 % – у щурів репродуктивного віку) за рахунок збільшення ВОС та зменшення ВОКМ.

Морфометричний аналіз ядер кардіоміоцитів ЛШ експериментальних тварин показав, що площа їх поперечного перерізу у цей термін експерименту вірогідно збільшилась (табл. 4.3, 4.4).

Таблиця 4.3

**Морфометричні параметри ядер кардіоміоцитів лівого шлуночка у щурів дорепродуктивного віку при одномісячній стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії (M±m)**

Група	Показники		
	S, мкм <sup>2</sup>	P, мкм	S/P, ум.од.
Контроль	21,5±1,1	17,8±0,8	1,21±0,05
ЕГ	29,5±1,5	21,2±1,2	1,39±0,04
p <sub>1</sub>	<0,002	<0,05	<0,02

Примітка. p<sub>1</sub> – вірогідність різниці показників у щурів з ЕГ порівняно з контролем відповідного терміну дослідження.

Таблиця 4.4

**Морфометричні параметри ядер кардіоміоцитів лівого шлуночка у щурів репродуктивного віку при одномісячній стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії (M±m)**

Група	Показники		
	S, мкм <sup>2</sup>	P, мкм	S/P, ум.од.
Контроль	24,1±1,4	19,3±1,1	1,25±0,01
ЕГ	32,4±1,5	22,8±1,1	1,43±0,07
p <sub>1</sub>	<0,01	<0,05	<0,05

Примітка. p<sub>1</sub> – вірогідність різниці показників у щурів з ЕГ порівняно з контролем відповідного терміну дослідження.

У тварин дорепродуктивного віку площа ядра зросла на 27,1 % ( $p < 0,002$ ), у щурів репродуктивного віку – на 25,6 % ( $p < 0,01$ ). Периметр ядер також збільшився, відмінності від контролю склали – 19,1 % ( $p < 0,05$ ) у статевонезрілих тварин і 18,0 % ( $p < 0,05$ ) у статевозрілих. Зростання показників площі і периметру ядер зумовило статистично вірогідне збільшення індексу функціональної активності кардіоміоцитів в обох групах тварин.

При мікроскопічному дослідженні міокарда ЛШ за умов одномісячної стійкої ЕГ у щурів обох вікових груп було виявлено гетерогенність його структурних змін. Незважаючи на те, що ушкоджені кардіоміоцити виявлялись у всіх спостереженнях, основна їх частина зберегла звичайну структуру. Поряд з цим, відмічались ділянки з нерівномірною гіпертрофією м'язових волокон, що стверджувалось даними вимірювання товщини (діаметра) кардіоміоцитів. Реєстрували мозаїчність забарвлення цитоплазми м'язових клітин кислими барвниками – еозином і пікриновою кислотою (рис. 4.1).

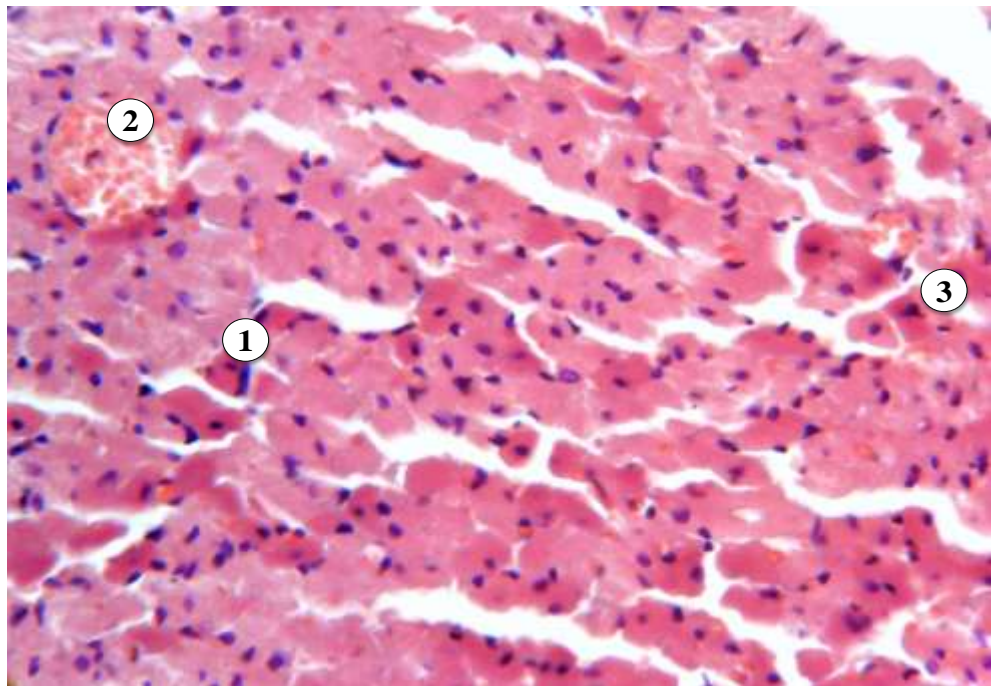


Рис. 4.1. Міокард лівого шлуночка щура дорепродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Кардіоміоцити з гіпереозинофілією цитоплазми (1), сладж-феномен (2), набряк периваскулярної стромы (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 400.

Такі ацидофільні елементи при забарвленні залізним гематоксиліном Гейденгайна забарвлювались у чорний колір, мали чіткі контури, поперечна посмугованість в них не прослідковувалась (рис. 4.2). Відсоток гейденгайнпозитивних кардіоміоцитів у експериментальних тварин дорепродуктивного віку в цей термін дослідження склав  $18,40 \pm 0,93$ , у тварин репродуктивного віку –  $9,30 \pm 0,43$ .

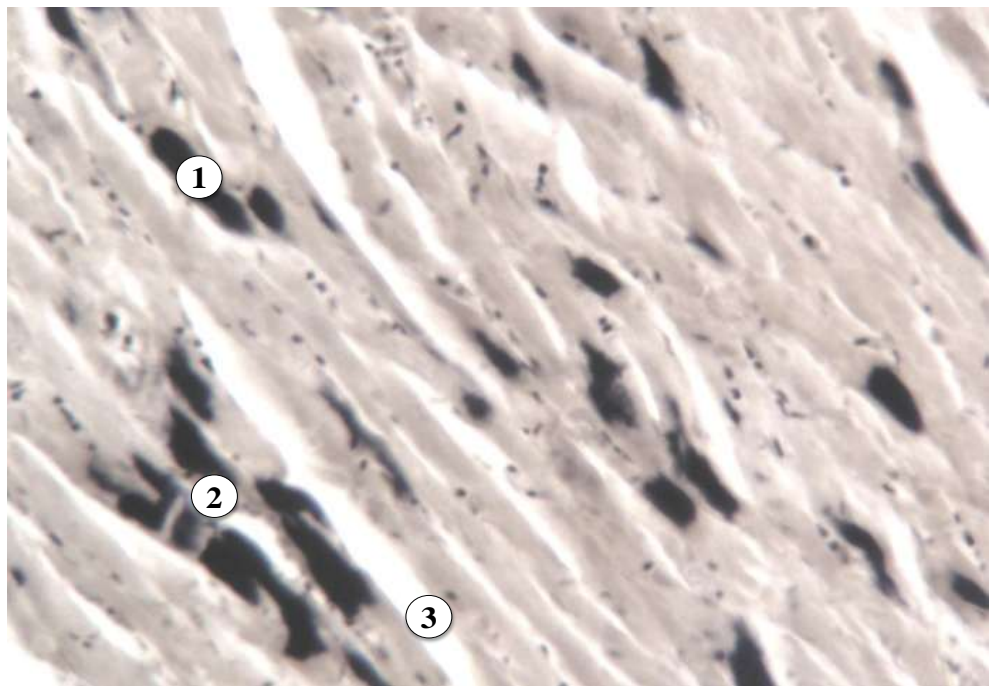


Рис. 4.2. Міокард лівого шлуночка щура репродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Поодинокі некрози (1) та контрактури (2) кардіоміоцитів. набряк строми (3). Забарвлення залізним гематоксиліном за Гейденгайном. Зб. 400.

Поряд з ацидофільними кардіоміоцитами спостерігали клітини з послабленням ацидофільії і просвітленою цитоплазмою. Гетерогенний характер змін у цей термін експерименту мала не тільки цитоплазма кардіоміоцитів, але й їх ядра, яким властивий був поліморфізм за формою, розмірами, інтенсивністю забарвлення. Часто зустрічались кардіоміоцити з великими гіперхромними ядрами. Ядра ацидофільних клітин, як правило, були зморщені, інтенсивно сприймали барвники. В клітинах з просвітленою цитоплазмою ядра характеризувались слабким сприйняттям барвника.

В окремих групах м'язових клітин на фоні відсутності поперечної і поздовжньої посмугованості відмічалась поява дрібних зерен, що розташовувались компактно і не виходили за межі клітин. Подекуди спостерігали порушення орієнтації і хвилеподібну деформацію окремих м'язових волокон, поодинокі ділянки їх фрагментації (рис. 4.3, 4.4).

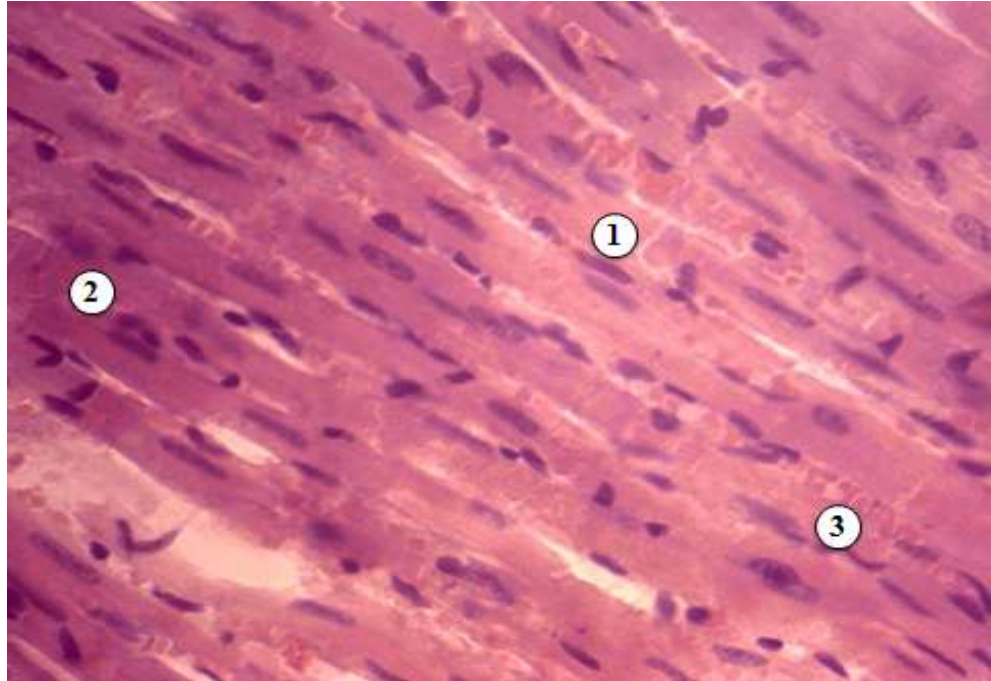


Рис. 4.3. Міокард лівого шлуночка щура дорепродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Фрагментація м'язових волокон (1), кардіоміоцити з гіпереозинофілією цитоплазми (2), стази в капілярах (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 900.

Реакція артерій і судин мікроциркуляторного русла при одномісячній гіперглікемії була різномірною: частина із них були спазмовані, частина – паретично розширені. У спазмованих судинах ендотеліоцити розміщувались черепицеподібно і виступали у їх просвіт. Навколо паретично розширених судин часто формувались периваскулярний набряк і діapedезні крововиливи. Дилатація, вогнищеве повнокров'я вен різного калібру супроводжувалось капілярними стазами, сладж-феноменом (див. рис. 4.1, 4.3). Звертала на себе увагу і поява дрібних артерій і артеріол з потовщеною, гомогенізованою стінкою і вираженим набряком ендотеліоцитів, що нерівномірно вистеляли внутрішній периметр судини і частково злущувалась у її просвіт (рис. 4.5).



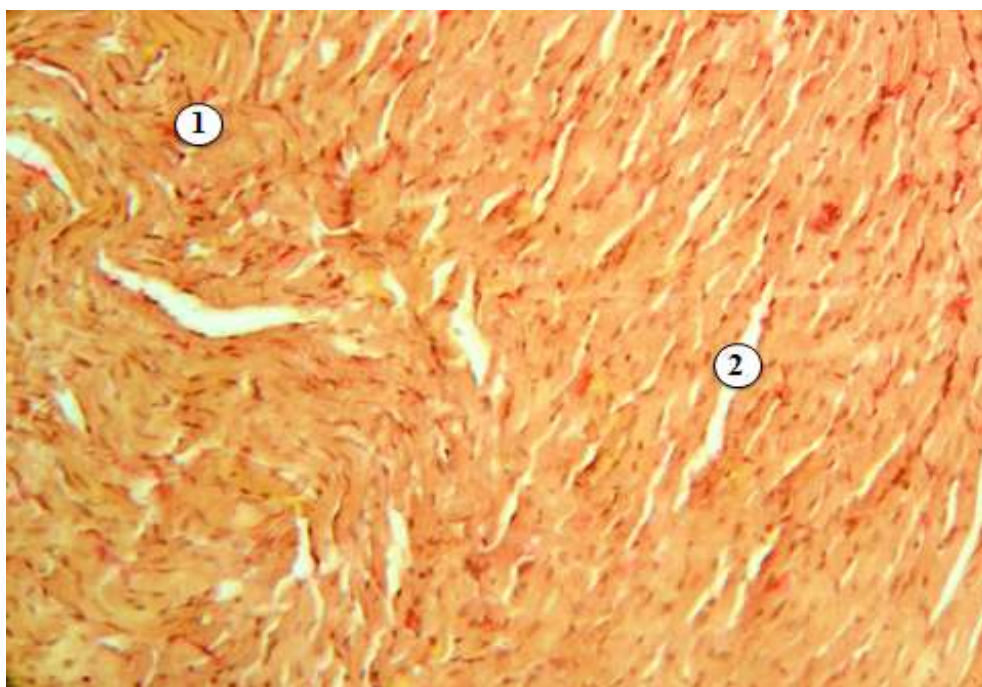


Рис. 4.4. Міокард лівого шлуночка щура репродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Хвилеподібна деформація м'язових волокон (1), набряк строми (2). Зabarвлення за Ван Гізоном. Зб. 200.

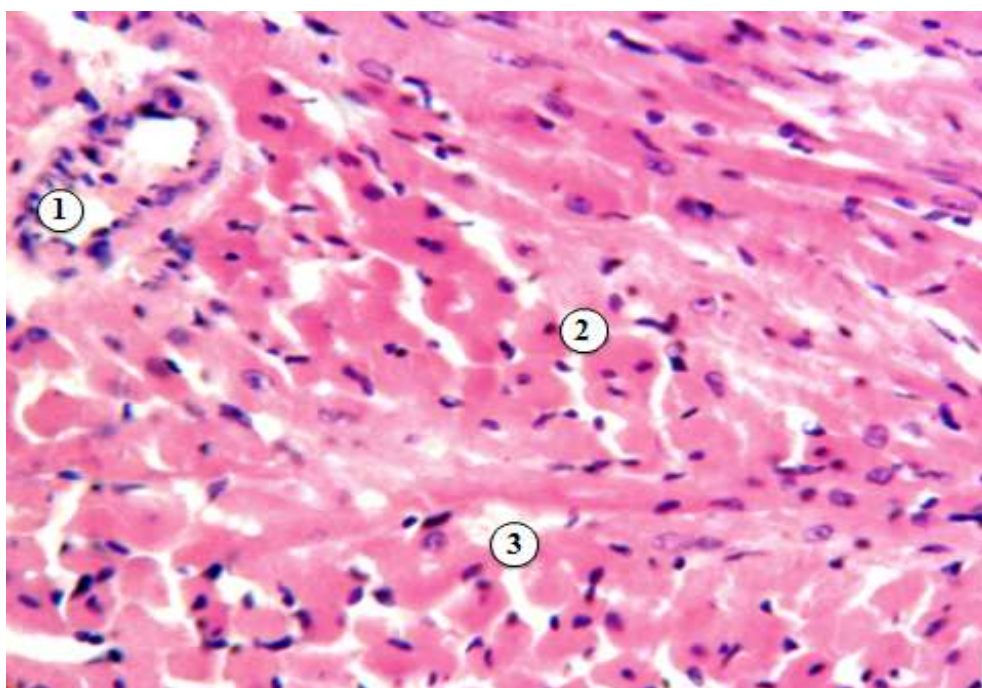


Рис. 4.5. Міокард лівого шлуночка щура дорепродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Гомогенізація і потовщення стінки артерії зі злуцненням ендотеліоцитів у просвіт судини (1), кардіоміоцити з гіпер- та гіпоеозинофілією цитоплазми (2), набряк строми (3). Зabarвлення гематоксилином і еозином. Зб. 400.

При забарвленні зрізів міокарда фукселіном Харта у стінках інтрамуральних артерій відмічали помірно-виражену звивистість внутрішньої еластичної мембрани з її локальним потовщенням і розшаруванням, гіперплазію еластичних елементів медії, розволокнення зовнішньої оболонки (рис. 4.6).

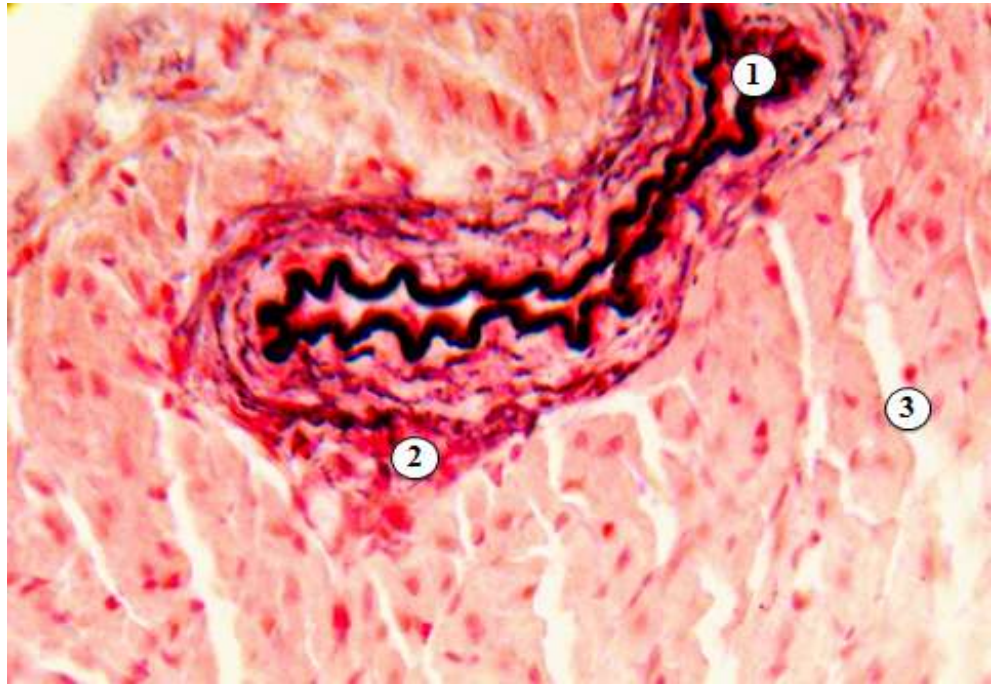


Рис. 4.6. Міокард лівого шлуночка щура репродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Гіпереластоз артерії. Потовщення внутрішньої еластичної мембрани (1), розволокнення – зовнішньої (2). набряк строми (3). Забарвлення фукселіном Харта. Зб. 400.

У стінці інтрамуральних вен також виявлено посилений розвиток еластичних волокон, проте подекуди зустрічались ділянки їх деструкції (рис. 4.7).

Сполучнотканинна строма міокарда при забарвленні гістологічних препаратів за методом Ван Гізона була представлена нерівномірним слабо-вираженим розростанням сполучнотканинних волокон між кардіоміоцитами та навколо судин, причому периваскулярний фіброз дещо переважав (рис. 4.8).





Рис. 4.7. Міокард лівого шлуночка щура репродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Гіпереластоз, повнокров`я інтрамуральних вен (1). Периваскулярний і стромальний набряк (2). Забарвлення фукселином Харта. Зб. 400.

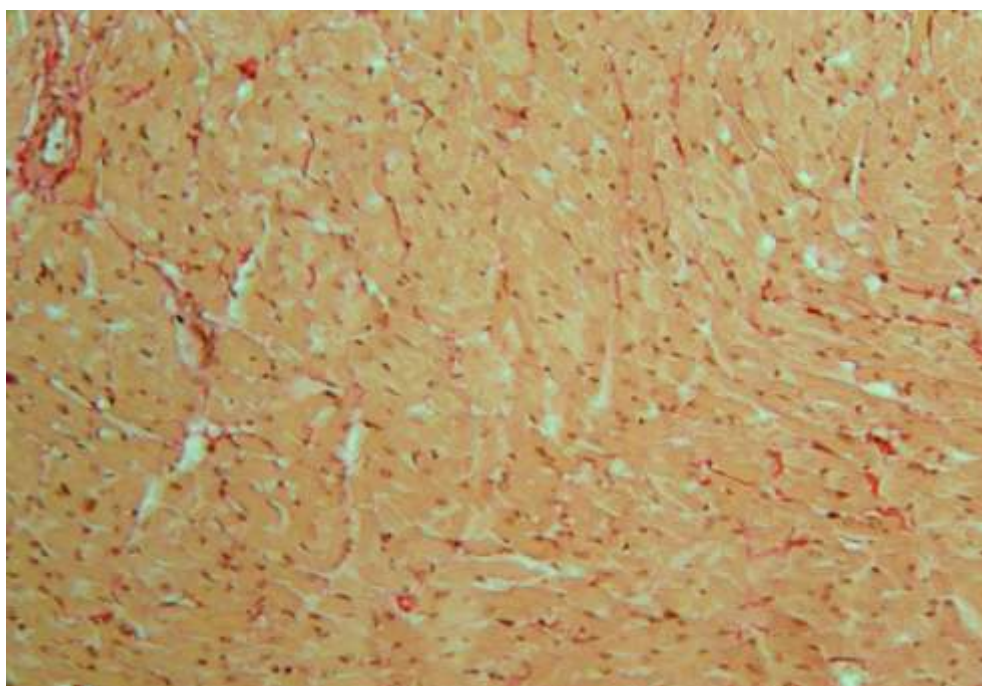


Рис. 4.8. Міокард лівого шлуночка щура репродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Нерівномірний слабо-виражений периваскулярний та інстерстиційний фіброз. Забарвлення за Ван Гізоном. Зб. 200.

При електронно-мікроскопічному дослідженні міокарда ЛШ у тварин обох вікових груп через місяць після ін'єкції стрептозотоцину відмічалась мозаїчність змін ультраструктури кардіоміоцитів. Частина клітин мали прояви посиленої функціональної активності або зберегли звичайну субмікроскопічну організацію, інші були з ознаками деструкції, траплялись кардіоміоцити в яких ці явища поєднувались. Слід зазначити, що деструктивні зміни були більш виразні у тварин дорепродуктивного віку.

У першу чергу гетерогенність ультраструктурних змін стосувалась скоротливого апарату. В одних кардіоміоцитах були більш товсті пучки міофібрил з розширеними і нерівномірно розташованими Z-лініями. В інших клітинах, в міофібрилах відмічали зони їх перескорочення, витончення і розволокнення міофіламентів з вогнищевим лізисом в зоні Z-ліній і вставних дисків, а подекуди і зникнення всіх міофіламентів в межах одного саркомера. Іноді спостерігали поздовжнє розшарування міофібрил із вбудовуванням в утворені щілини мітохондрій, ендоплазматичної сітки (рис. 4.9).

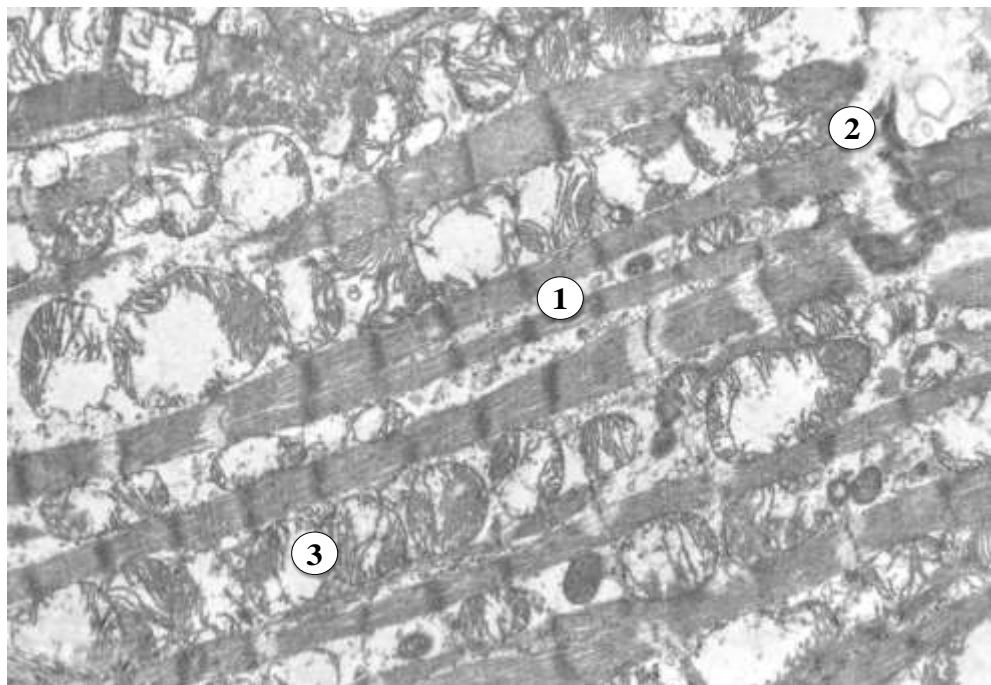


Рис. 4.9. Фрагмент кардіоміоцита лівого шлуночка щура дорепродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Розшарування міофібрил (1), лізис міофіламентів поблизу вставного диска (2), деструкція крист мітохондрій (3). Електронна мікрофотографія. Зб. 17000.



В окремих групах клітин відмічали порушення упорядкованого розташування саркомерів і орієнтації міофіламентів у саркомерах поблизу вставних дисків. Останнім часто була властива посилена осміофілія, спостерігався їх набряк і фрагментація.

Енергетичний апарат кардіоміоцитів у цей термін дослідження характеризувався вираженим поліморфізмом. Проте із загальної кількості енергетичних структур слід виділити мітохондрії таких двох типів: "темні" – з осміофільним, ущільненим матриксом і "світлі" – з добре вираженими кристами і широкими міжкристними проміжками, більшість з яких мала прояви гіперплазії. "Світлі" мітохондрії мали різну форму і величину, деякі з них були з концентричними кристами. Відмічався "феномен" скупчення цих органел у підсарколемальній ділянці. В деяких клітинах "світлі" і "темні" мітохондрії утворювали конгломерати, які не спостерігались у міокарді інтактних тварин (рис. 4.10, 4.11).

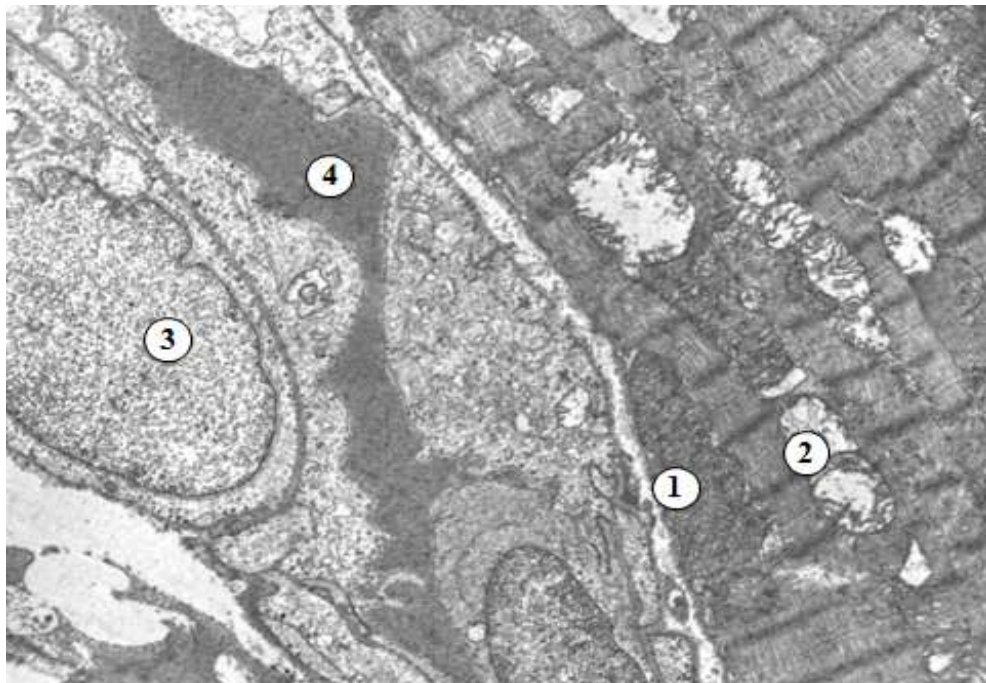


Рис. 4.10. Фрагмент кардіоміоцита і гемокапіляра міокарда лівого шлуночка щура репродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. "Темні" мітохондрії (1), "світлі" мітохондрії (2), ядро ендотеліоцита (3), просвіт гемокапіляра (4). Електронна мікрофотографія. Зб. 18000.

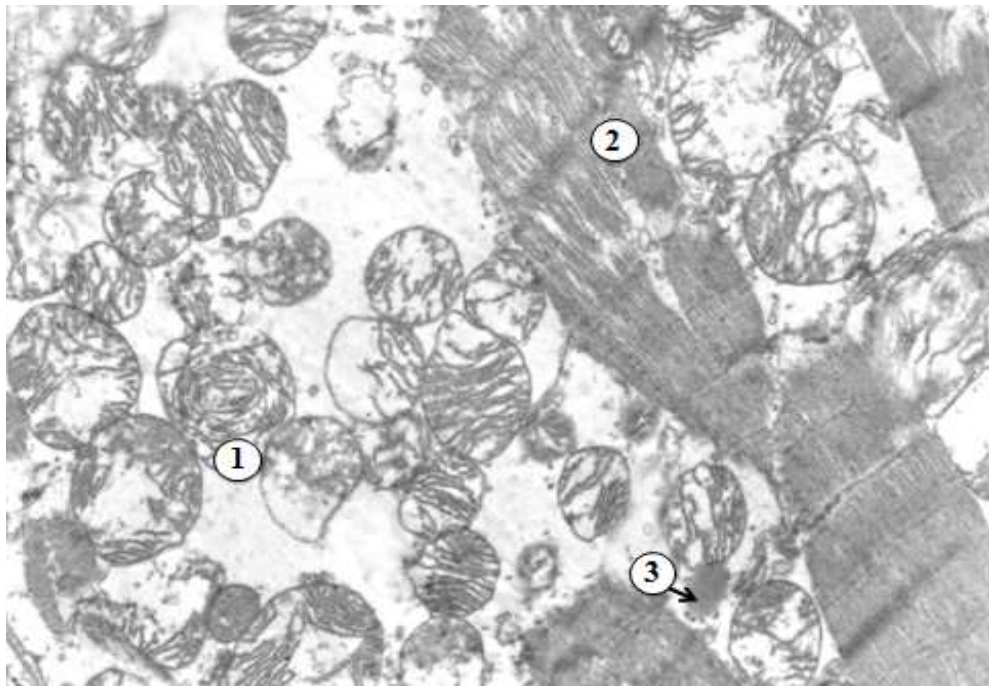


Рис. 4.11. Фрагмент кардіоміоцита лівого шлуночка щура репродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Мітохондрії з концентричними кристами (1), міофібрили (2); ліпідні включення (3). Електронна мікрофотографія. Зб. 27000.

Траплялись вакуолізовані, набряклі мітохондрії з просвітленим матриксом і зруйнованими кристами, проте зовнішня мембрана була збережена. Подекуди у контакті з мітохондріями були асоційовані осміофільні ліпідні включення овальної чи округлої форми (див. рис. 4.11).

Субмікроскопічно в міокарді ЛШ при одномісячній гіперглікемії зареєстровано суттєві зміни мікроциркуляторного русла. Просвіти одних гемокапілярів були звужені і переповнені форменими елементами крові, інших – розширені і спустошені. Ядра ендотеліоцитів були збільшені в розмірах, з переважним вмістом еухроматину в каріоплазмі і помірною кількістю інвагінацій каріолеми (див. рис. 4.10). Цитоплазма більшості ендотеліальних клітин була набрякла, просвітлена, з великою кількістю піноцитозних пухирців (рис. 4.12). Відмічався набряк базальної мембрани ендотелію капілярів, по периметру вона мала локальні потовщення. Плазма крові у просвіті капілярів характеризувалась підвищеною осміофілією.

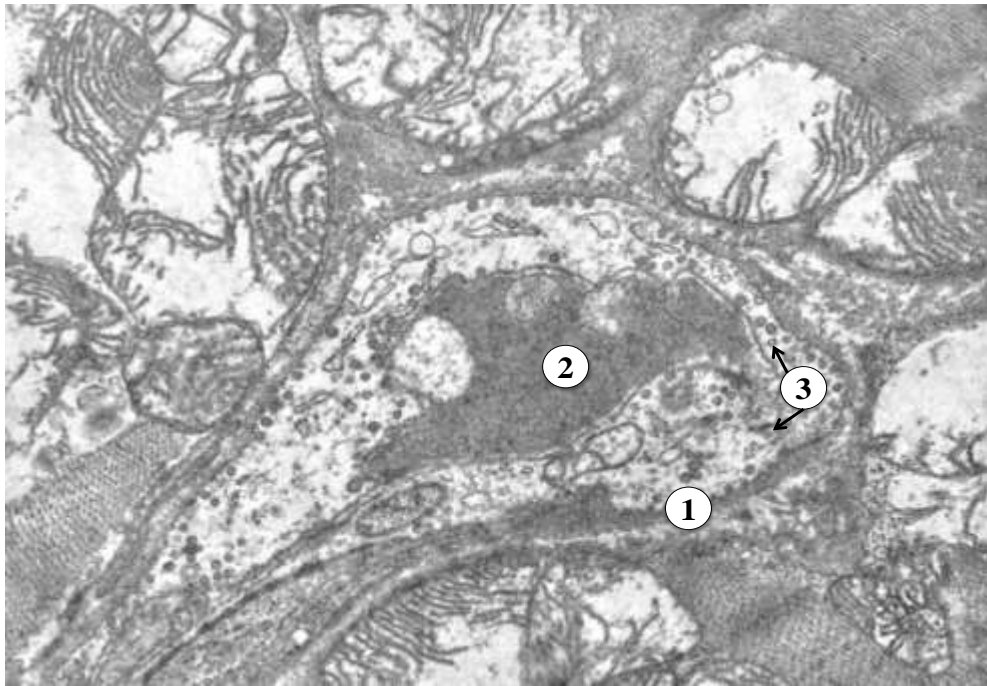


Рис. 4.12. Фрагмент гемокапіляра міокарда лівого шлуночка щура репродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Базальна мембрана гемокапіляра (1), просвіт гемокапіляра (2), піноцитозні пухирці (3). Електронна мікрофотографія. Зб. 25000.

Каріоплазма ядер кардіоміоцитів містила переважно еухроматин (рис. 4.13). Гетерохроматин у невеликій кількості конденсувався під ядерною оболонкою. Ядерця мали звичайну будову, проте поодинокі були збільшені переважно за рахунок гіперплазії гранулярного компонента. В клітинах, де були наявні більш товсті пучки міофібрил, ядра мали більші розміри. Характерним для таких ядер було збільшення кількості і величини ядерних пор. У деструктивно змінених клітинах в ядрах спостерігали поодинокі інвагінації каріолеми з її локальним відшаруванням, розширення перинуклеарного простору.

Поряд з порушеннями з боку ядер, скоротливого і енергетичного апаратів кардіоміоцитів, відмічали локальне розширення каналців ендоплазматичної сітки та цистерн і вакуолей комплексу Гольджі.

Фібробласти строми міокарда в цей термін дослідження були з бідною цитоплазмою і масивним ядром, каріоплазма якого в основному містила гетерохроматин. Більшість фібробластів знаходились у неактивному стані.

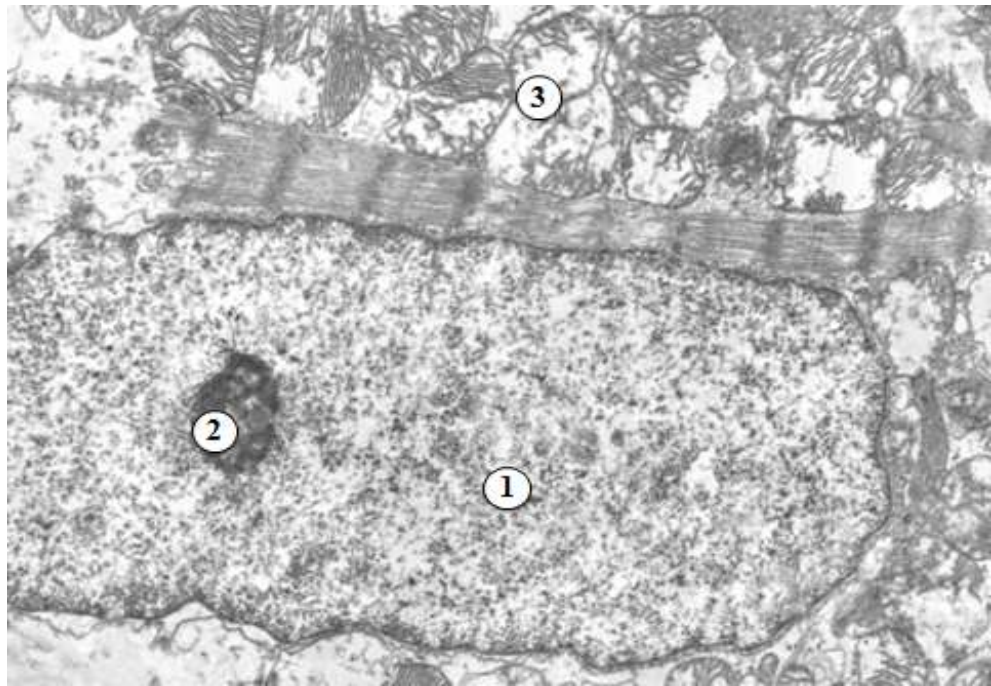


Рис. 4.13. Фрагмент кардіоміоцита лівого шлуночка щура репродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Ядро (1), ядерце (2), мітохондрії з деструкцією крист (3). Електронна мікрофотографія. Зб. 18000.

#### 4.2 Вікові особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка щурів при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії

При морфометричному дослідженні міокарда через два місяці після ін'єкції стрептозотоцину встановлено, що ДКМ у щурів репродуктивного віку зріс на 7,3 % ( $p < 0,02$ ), а у тварин дорепродуктивного віку цей показник мав тенденцію до зниження. Незважаючи на таку різноспрямовану динаміку, ДКМ у щурів обох вікових груп у цей термін дослідження залишився статистично вірогідно вищим від показників групи вікового контролю. ВОКМ у тварин репродуктивного віку несуттєво знизився – на 1,1 % ( $p < 0,01$ ) і став на 3,7 % ( $p < 0,01$ ) меншим показника групи вікового контролю. У тварин дорепродуктивного віку цей параметр порівняно з попереднім терміном дослідження мав тенденцію до зниження і став на 5,7 % ( $p < 0,01$ ) нижчим від контрольних значень. Спостерігалось збільшення ВОСТ на 11,7 % ( $p < 0,01$ ) і зменшення ВОС ЛШ на 9,6 % ( $p < 0,05$ ) у тварин

дорепродуктивного віку. Аналогічна динаміка цих показників була і в групі щурів репродуктивного віку: зростання ВОСТ на 15,5 % ( $p < 0,01$ ) і зниження ВОС на 7,8 % ( $p < 0,002$ ). Порівняно з даними вікового контролю, в обох групах тварин значення ВОС і ВОСТ були статистично вірогідно більшими (табл. 4.5, 4.6).

Таблиця 4.5

**Відносний об'єм структурних компонентів міокарда лівого шлуночка та їх співвідношення у щурів дорепродуктивного віку при двомісячній стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії ( $M \pm m$ )**

Група	Показники					
	ДКМ, мкм	ВОКМ, %	ВОС, %	ВОСТ, %	СКІ, ум.од.	ІТК, ум.од.
Контроль	10,66 $\pm 0,15$	84,62 $\pm$ 0,22	7,22 $\pm 0,11$	8,14 $\pm 0,09$	0,182 $\pm 0,002$	0,085 $\pm 0,001$
ЕГ	11,72 $\pm 0,18$	79,83 $\pm 0,22$	8,55 $\pm 0,12$	11,62 $\pm 0,18$	0,253 $\pm 0,003$	0,107 $\pm 0,002$
$p_1$	<0,002	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
$p_2$	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01	>0,05	<0,01

Примітки:  
 1.  $p_1$  – вірогідність різниці показників у щурів з ЕГ порівняно з контролем відповідного терміну дослідження;  
 2.  $p_2$  – те ж порівняно з попереднім терміном дослідження групи щурів з ЕГ.

Таблиця 4.6

**Відносний об'єм структурних компонентів міокарда лівого шлуночка та їх співвідношення у щурів репродуктивного віку при двомісячній стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії ( $M \pm m$ )**

Група	Показники					
	ДКМ, мкм	ВОКМ, %	ВОС, %	ВОСТ, %	СКІ, ум.од.	ІТК, ум.од.
Контроль	11,12 $\pm 0,15$	84,28 $\pm 0,17$	6,35 $\pm 0,08$	9,38 $\pm 0,12$	0,187 $\pm 0,003$	0,075 $\pm 0,001$
ЕГ	12,24 $\pm 0,23$	81,17 $\pm 0,15$	7,45 $\pm 0,09$	11,38 $\pm 0,09$	0,232 $\pm 0,002$	0,092 $\pm 0,001$
$p_1$	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
$p_2$	<0,02	<0,01	<0,002	<0,01	<0,01	<0,002

Примітки:  
 1.  $p_1$  – вірогідність різниці показників у щурів з ЕГ порівняно з контролем відповідного терміну дослідження;  
 2.  $p_2$  – те ж порівняно з попереднім терміном дослідження групи щурів з ЕГ.

СКІ за таких умов у щурів репродуктивного віку зріс на 5,9 % ( $p < 0,01$ ) і став на 24,1 % ( $p < 0,01$ ) вищим значень вікового контролю. У тварин дорепродуктивного віку СКІ статистично вірогідно не змінився, однак виявився на 39,0 % ( $p < 0,01$ ) вищим контрольного показника. ІТК у щурів дорепродуктивного віку знизився на 9,3 % ( $p < 0,01$ ), проте залишився вищим контрольних значень на 25,9 % ( $p < 0,01$ ). У тварин репродуктивного віку ІТК зменшився на 6,1 % ( $p < 0,002$ ) і став більшим показника групи контролю на 22,7 % ( $p < 0,01$ ).

Каріометричні параметри у цей період дослідження статистично вірогідно не відрізнялись від показників першого місяця, хоча у щурів дорепродуктивного віку відмічалась тенденція до їх зниження. У тварин репродуктивного віку площа, периметр, індекс функціональної активності ядер кардіоміоцитів були статистично вірогідно вищими від значень групи вікового контролю. У щурів дорепродуктивного віку більшими за контрольні дані виявились лише показники площі ядра і індексу функціональної активності ядер кардіоміоцитів на 3,7 % ( $p < 0,05$ ) і 11,6 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Числові значення периметру ядер статистично вірогідно не відрізнялись від даних групи вікового контролю (табл. 4.7, 4.8).

Таблиця 4.7

**Морфометричні параметри ядер кардіоміоцитів лівого шлуночка у щурів дорепродуктивного віку при двомісячній стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії ( $M \pm m$ )**

Група	Показники		
	S, мкм <sup>2</sup>	P, мкм	S/P, ум.од.
Контроль	22,6±1,3	18,7±0,9	1,21±0,01
ЕГ	27,8±1,4	20,6±1,2	1,35±0,05
p <sub>1</sub>	<0,05	<0,05	>0,05
p <sub>2</sub>	>0,05	>0,05	<0,05

Примітки:

1. p<sub>1</sub> – вірогідність різниці показників у щурів з ЕГ порівняно з контролем відповідного терміну дослідження;
2. p<sub>2</sub> – те ж порівняно з попереднім терміном дослідження групи щурів з ЕГ.



**Морфометричні параметри ядер кардіоміоцитів лівого шлуночка у щурів репродуктивного віку при двомісячній стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії (M±m)**

Група	Показники		
	S, мкм <sup>2</sup>	P, мкм	S/P, ум.од.
Контроль	24,5±1,3	19,3±1,0	1,27±0,04
ЕГ	32,5±1,4	22,9±1,2	1,42±0,04
p <sub>1</sub>	<0,002	<0,05	<0,05
p <sub>2</sub>	>0,05	>0,05	<0,05

Примітки:  
 1. p<sub>1</sub> – вірогідність різниці показників у щурів з ЕГ порівняно з контролем відповідного терміну дослідження;  
 2. p<sub>2</sub> – те ж порівняно з попереднім терміном дослідження групи щурів з ЕГ.

При світлооптичному дослідженні зрізів міокарда ЛШ у тварин обох вікових груп через два місяці після введення стрептозотоцину спостерігали прогресування дистрофічних змін та гемоциркуляторних порушень. Значно зросла кількість кардіоміоцитів з гіперацидофілією цитоплазми (рис. 4.14).

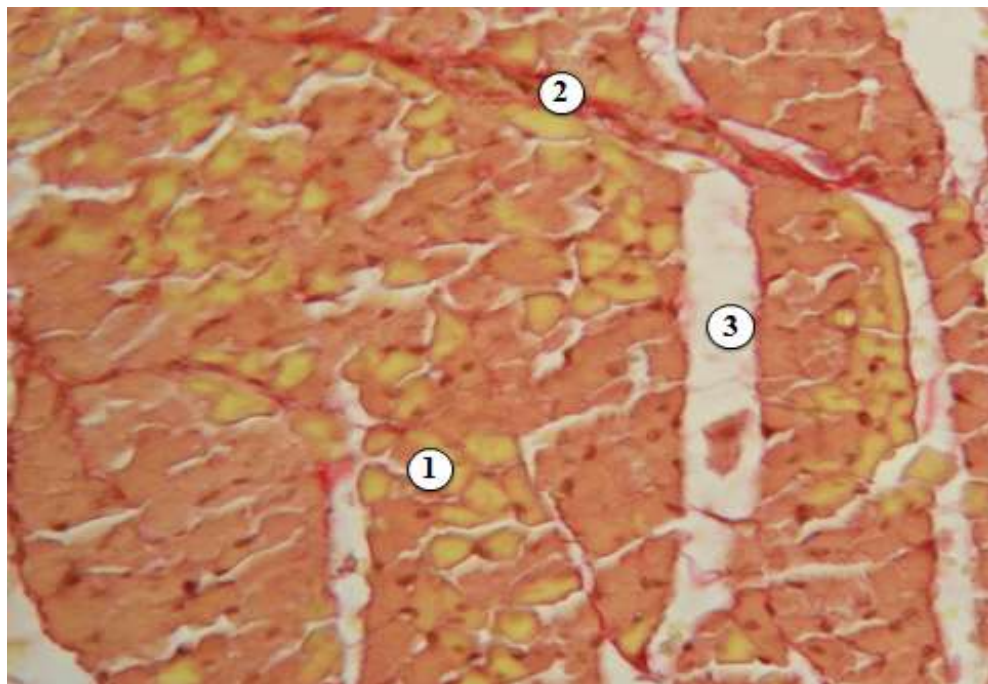


Рис. 4.14. Міокард лівого шлуночка щура дорепродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Кардіоміоцити з гіперацидофілією цитоплазми (1), прошарки сполучної тканини (2), набряк стромы (3). Забарвлення за Ван Гізоном. Зб. 400.

При забарвленні гістологічних препаратів за Гейденгайном ці клітини, набувши чорного кольору, охоплювали вже декілька сегментів м'язових волокон (рис. 4.15). Розташовувались такі осередки переважно в периваскулярному просторі. Відсоток гейденгайнпозитивних кардіоміоцитів у цей термін дослідження збільшився і становив  $32,50 \pm 2,10$  у тварин дорепродуктивного віку та  $21,40 \pm 1,26$  у щурів репродуктивного віку.

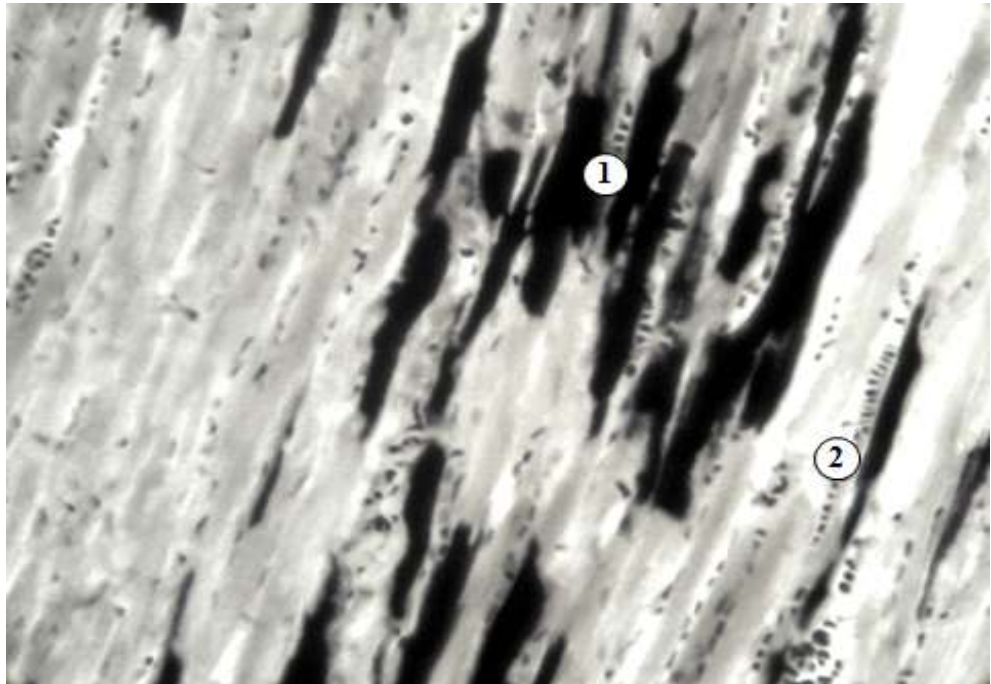


Рис. 4.15. Міокард лівого шлуночка щура репродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Осередковий некроз кардіоміоцитів (1), стази в капілярах (2). Забарвлення залізним гематоксиліном за Гейденгайном. Зб. 400.

При двомісячній гіперглікемії стала більш виражена фенотипова гетерогенність кардіоміоцитів. Поряд з клітинами, що зберегли звичайну структуру і тинкторіальні властивості, спостерігали наявність як гіпертрофованих, так і стоншених, дистрофічно та контрактурно змінених кардіоміоцитів. Останні частіше траплялися в міокарді тварин дорепродуктивного віку.

Зросла кількість кардіоміоцитів з ознаками міоцитолізу і гіаліново-краплинної дистрофії. В ділянках розпаду м'язових волокон реєстрували



вогнищеві реактивні зміни у вигляді лімфоїдноклітинної інфільтрації. Зберігався поліморфізм ядер. Більш поширеними стали ділянки хвилеподібної деформації м'язових волокон. Місцями відмічалась повна фрагментація їх цілих груп (рис. 4.16).

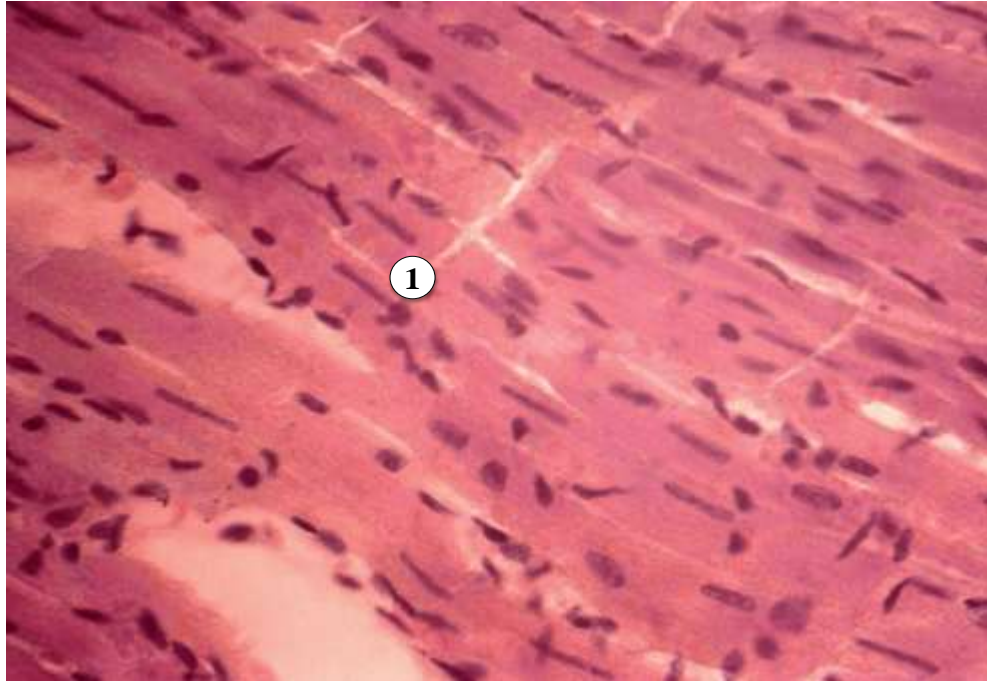


Рис. 4.16. Міокард лівого шлуночка щура репродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Фрагментація групи м'язових волокон (1). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 900.

У гемомікроциркуляторному руслі серця в цей термін дослідження спостерігались різко виражені дисциркуляторні розлади (спазм, парез судин, стази в капілярах, сладж-феномен), які посилювали явища периваскулярного та інтерстиційного набряку, що в свою чергу призводило до дезорганізації м'язових волокон. У більшості судин виявлено посилену десквамацію ендотеліоцитів з більш поширеними ділянками оголення субендотеліального шару (рис. 4.17). Були наявні ознаки плазматичного просякання та гіалінозу стінок артерій і артеріол, навколо яких, а також між кардіоміоцитами, відмічалось розростання сполучнотканинної стромы (див. рис. 4.18).

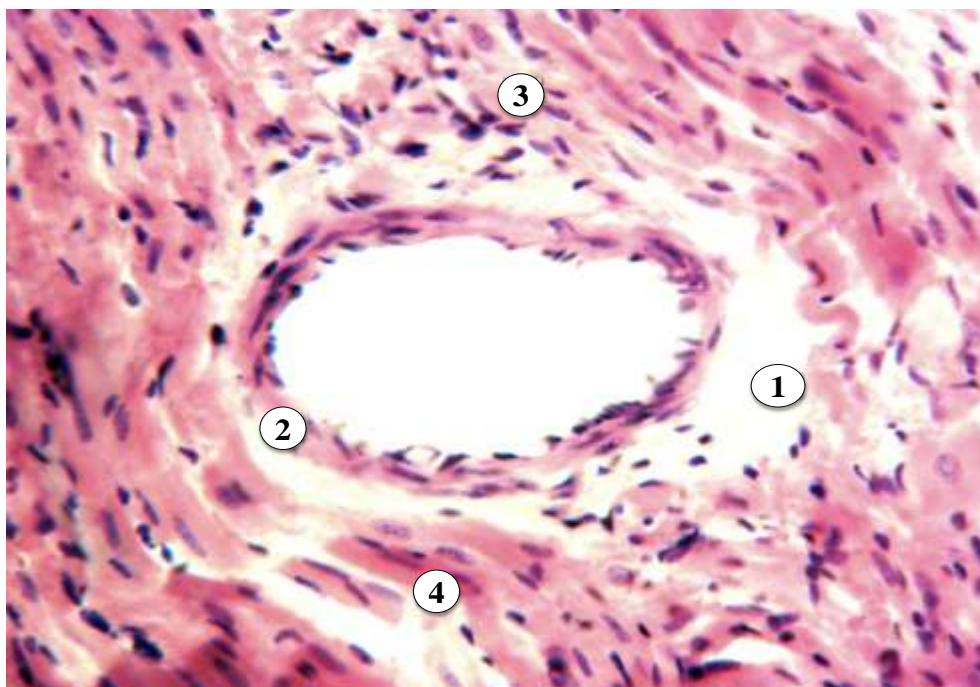


Рис. 4.17. Міокард лівого шлуночка щура дорепродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Периваскулярний набряк (1), оголений субендотеліальний шар в стінці судини (2), кардіоміоцити з гіпо- і гіпереозинофілією цитоплазми (3, 4). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 400.

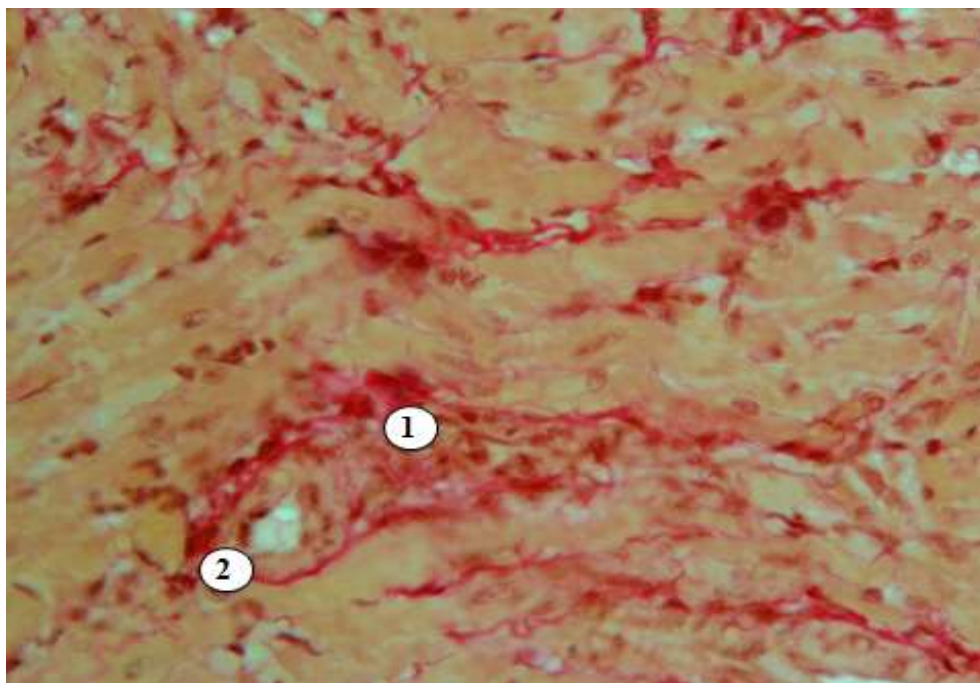


Рис. 4.18. Міокард лівого шлуночка серця щура дорепродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Вогнищевий і периваскулярний кардіосклероз (1). Гіаліноз, потовщення стінки артеріоли (2). Забарвлення за Ван Гізоном. Зб. 900.

Структура еластичного каркасу стінок судин у цей термін експерименту була гетероморфна. Спазмовані артерії внаслідок мультиплікації і спіралізації еластичних мембран мали "гофрований" вигляд. В стінках деяких судин відмічали розрив внутрішньої і розволокнення зовнішньої еластичної мембрани. Спостерігали фрагментацію частини еластичних волокон з розпадом на грудочки різної величини і подальшим еластолізом (рис. 4.19)

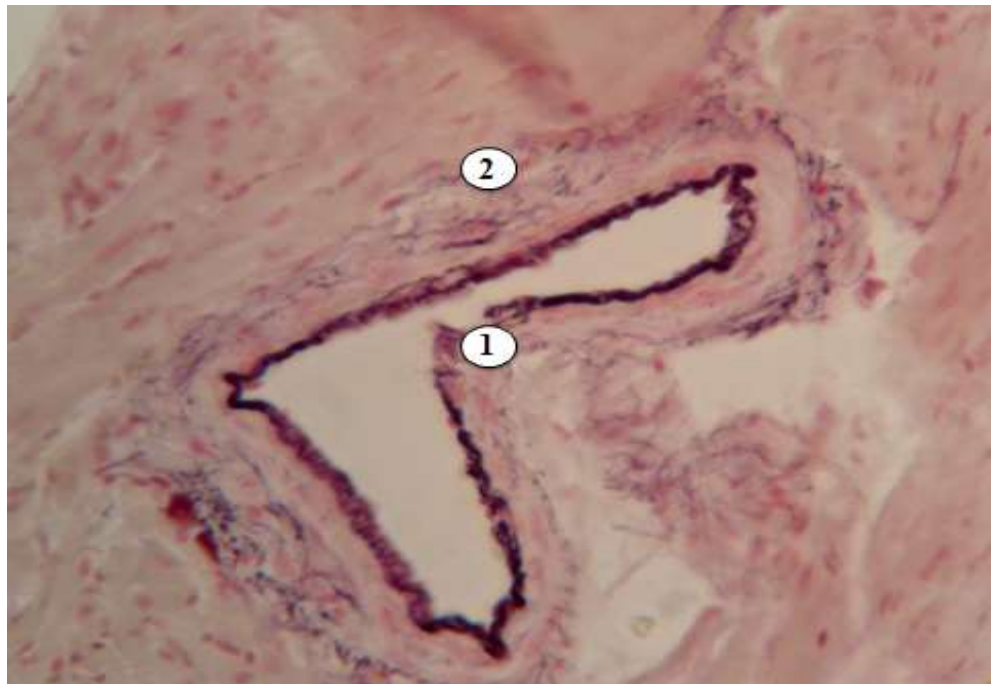


Рис. 4.19. Міокард лівого шлуночка серця щура дорепродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Еластоліз артерії. Розрив внутрішньої (1), розволокнення зовнішньої еластичної мембрани (2). Забарвлення фукселіном Харта. Зб. 400.

Електронно-мікроскопічне дослідження міокарда ЛШ при двомісячній гіперглікемії підтвердило наявність поєданого розвитку як компенсаторних, так і дистрофічних змін. Поряд з клітинами зі звичайною ультраструктурою та ознаками гіперфункції, виявлено деструктивно змінені кардіоміоцити двох типів: з просвітленою саркоплазмою і малою кількістю міофібрил було віднесено до "світлих" клітин, з осміювальною саркоплазмою і щільним розташуванням внутрішньоклітинних органел до "темних" (рис. 4.20, 4.21). Такі кардіоміоцити частіше траплялися в міокарді статевонезрілих щурів.



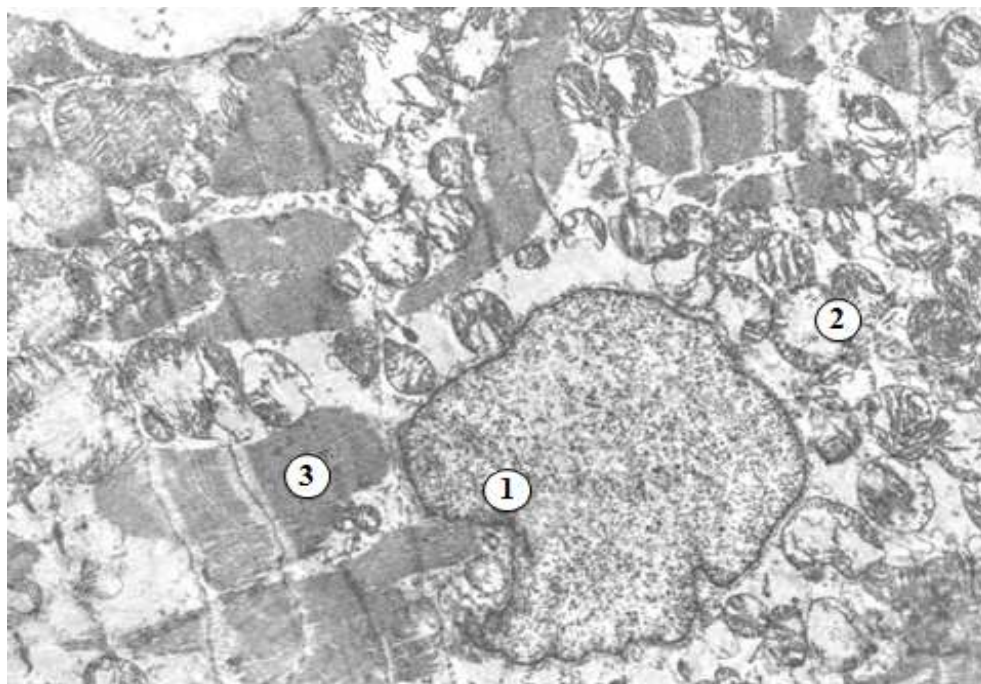


Рис. 4.20. Фрагмент "світлого" кардіоміоцита лівого шлуночка щура дорепродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Ядро з інвагінаціями каріолеми (1), мітохондрії з деструкцією крист і просвітленням матриксу (2), міофібрили (3). Електронна мікрофотографія. Зб. 17000.

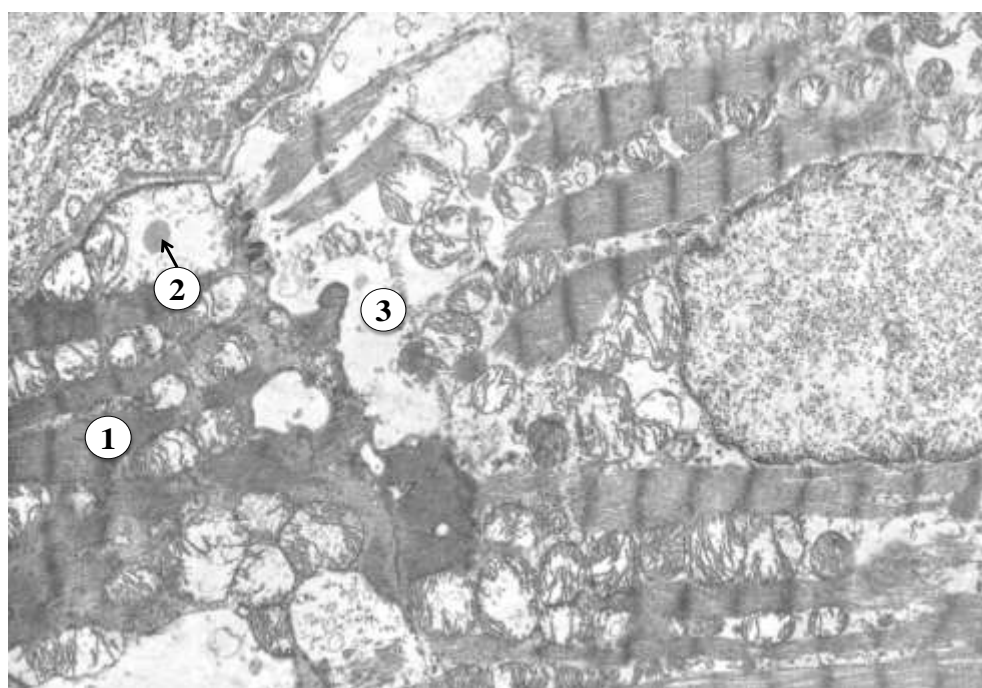


Рис. 4.21. Фрагменти кардіоміоцитів лівого шлуночка щура репродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Міофібрили "темного" кардіоміоцита (1), ліпідні включення (2), просвітлення саркоплазми кардіоміоцита поблизу вставного диска (3). Електронна мікрофотографія. Зб. 17000.

Як і у перший місяць дослідження, реєстрували суттєві зміни з боку скоротливого і енергетичного апаратів кардіоміоцитів. Посилились літичні зміни міофібрил, внаслідок чого була порушена їх типова саркомерна будова і спостерігалось витончення і фрагментація Z- ліній. Виражений лізис міофіламентів відмічали в ділянці вставних дисків (див. рис. 4.21). Іноді руйнування міофіламентів відбувалось в межах декількох саркомерів (рис. 4.22).



Рис. 4.22 Фрагмент кардіоміоцита та гемокапіляра міокарда лівого шлуночка щура дорепродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Осміофілія базальної мембрани (1), просвітлення саркоплазми кардіоміоцита внаслідок лізису міофіламентів (2). Електронна мікрофотографія. Зб. 17000.

Енергетичний апарат "світлих" і "темних" кардіоміоцитів характеризувався дезорганізацією внутрішньої структури мітохондрій. Як правило, вони були збільшені в об'ємі, вакуолізовані, кристи частково або повністю зруйновані, матрикс просвітлений з ділянками вогнищевої гомогенізації, місцями була ушкоджена зовнішня мембрана. Часто такі мітохондрії збирались у групи, тісно прилягаючи одна до одної (рис. 4.23).

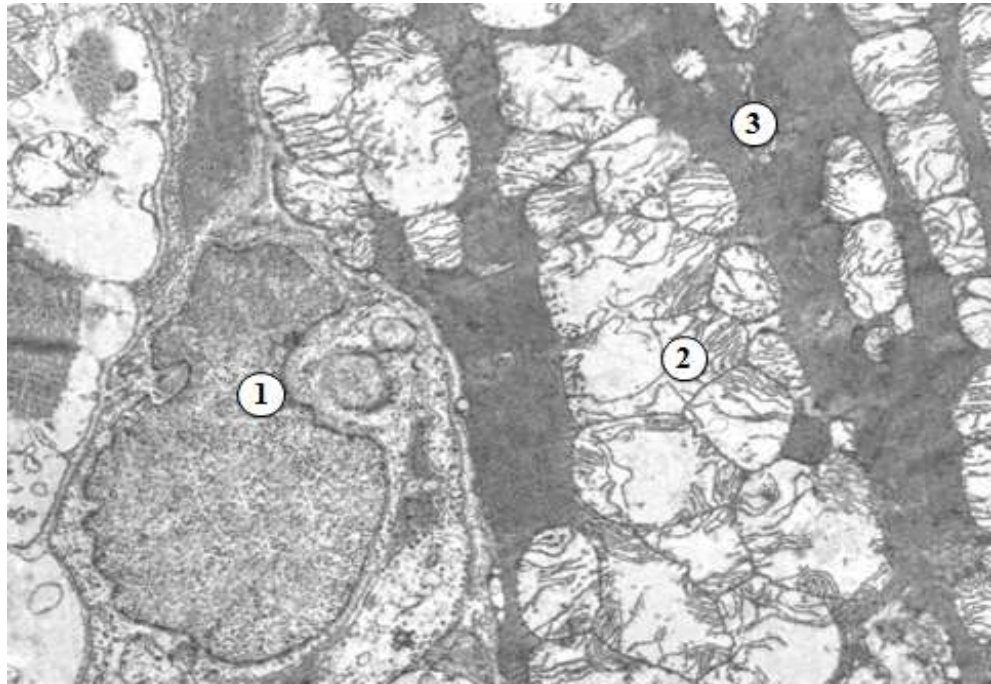


Рис. 4.23 Фрагмент кардіоміоцита і гемокапіляра міокарда лівого шлуночка щура дорепродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Ядро ендотеліоцита з інвагінаціями каріолеми (1), конгломерат мітохондрій (2), міофібрили (3). Електронна мікрофотографія. Зб. 17000.

У мікроциркуляторному руслі міокарда при двомісячній гіперглікемії спостерігались капіляри з розширеними і звуженими просвітами, а також відмічалась виражена мозаїчність будови ендотеліальних клітин: частина з них були набряклі, з просвітленою цитоплазмою, інші – мали менші розміри і щільний цитоплазматичний матрикс. Кількість піноцитозних пухирців у цитоплазмі ендотеліоцитів була різною. Базальна мембрана ендотелію більшості капілярів була нерівномірно потовщена майже по всьому периметру, з поодинокими ділянками порушення її цілісності. В деяких клітинах вона характеризувалась високою осміофілією (див. рис. 4.22). Ядра ендотеліоцитів були більших розмірів порівняно з інтактними тваринами та мали глибокі інвагінації каріолеми (див. рис. 4.23).

Відмічали гіперплазію вакуолей і цистерн комплексу Гольджі. Канальці ендоплазматичної сітки в більшості клітин були розширені,



вакуолеподібні, в деяких кардіоміоцитах спостерігалось їх неупорядковане розташування і фрагментація.

Суттєві зміни в цей термін дослідження були виявлені в ядрах кардіоміоцитів. Відмічались поодинокі локальні ушкодження ядерної оболонки з оголенням каріоплазми. В останній значно зросла кількість гетерохроматину, який щільно конденсувався біля каріолеми, що утворювала різні вирости та інвагінації (рис. 4.24).

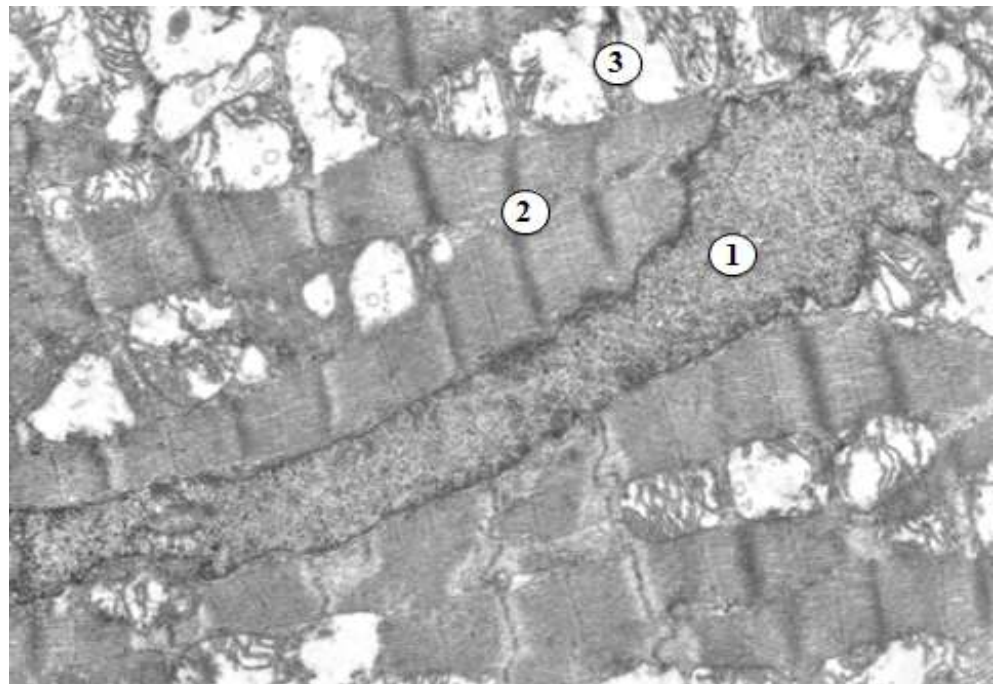


Рис. 4.24. Фрагмент кардіоміоцита лівого шлуночка щура репродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Ядро з виростами та інвагінаціями каріолеми (1), міофібрили (2), мітохондрії (3). Електронна мікрофотографія. Зб. 17000.

У саркоплазмі кардіоміоцитів при двомісячній гіперглікемії спостерігали збільшення кількості ліпідних включень, появу мієліноподібних структур. Останні часто були асоційовані з мітохондріями. Сарколема кардіоміоцитів також зазнавала локальних деструктивних змін. У міжклітинному просторі були виявлені активні форми фібробластів, оточені прошарками колагенових волокон.

### 4.3 Вікові особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка щурів при тримісячній експериментальній стійкій гіперглікемії

Гістостереометричне дослідження міокарда ЛШ при тримісячній стійкій ЕГ показало, що ДКМ тварин репродуктивного віку порівняно з даними другого місяця мав тенденцію до зниження і статистично вірогідна різниця з показником групи вікового контролю також була відсутня. У щурів дорепродуктивного віку динаміка змін ДКМ була іншою: у цей термін дослідження показник виявився на 17,9 % ( $p < 0,001$ ) меншим за дані першого місяця і на 5,6 % ( $p < 0,002$ ) став нижчим від значень інтактних тварин того ж віку (табл. 4.9, 4.10).

Таблиця 4.9

#### Відносний об'єм структурних компонентів міокарда лівого шлуночка та їх співвідношення у щурів дорепродуктивного віку при тримісячній стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії ( $M \pm m$ )

Група	Показники					
	ДКМ, мкм	ВОКМ, %	ВОС, %	ВОСТ, %	СКИ, ум.од.	ІТК, ум.од.
Контроль	10,69 $\pm 0,09$	84,57 $\pm 0,13$	6,96 $\pm 0,09$	8,46 $\pm 0,07$	0,182 $\pm 0,002$	0,082 $\pm 0,001$
ЕГ	9,95 $\pm 0,15$	79,31 $\pm 0,16$	5,94 $\pm 0,08$	14,75 $\pm 0,16$	0,261 $\pm 0,003$	0,075 $\pm 0,001$
$p_1$	$< 0,002$	$< 0,001$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,01$
$p_2$	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,01$	$< 0,01$	$> 0,05$	$< 0,01$
Примітки: 1. $p_1$ – вірогідність різниці показників у щурів з ЕГ порівняно з контролем відповідного терміну дослідження; 2. $p_2$ – те ж порівняно з попереднім терміном дослідження групи щурів з ЕГ.						

ВОС у щурів дорепродуктивного віку виявився на 17,2 % ( $p < 0,01$ ) нижчим за контрольні значення і на 59,3 % ( $p < 0,01$ ) зменшився порівняно з даними другого місяця. У тварин репродуктивного віку ВОС знизився на 57,8 % ( $p < 0,01$ ) відносно значень другого місяця і виявився на 16,0 %



меншим показників групи вікового контролю. ВОКМ ЛШ тварин репродуктивного віку зменшився на 1,1 % ( $p < 0,01$ ) і став на 3,9 % ( $p < 0,001$ ) нижчим від значень групи інтактних щурів того ж віку. ВОКМ у щурів дорепродуктивного віку порівняно з попереднім терміном дослідження статистично вірогідно не змінився, однак виявився на 6,6 % ( $p < 0,001$ ) меншим від величини показника групи вікового контролю.

Таблиця 4.10

**Відносний об'єм структурних компонентів міокарда лівого шлуночка та їх співвідношення у щурів репродуктивного віку при тримісячній стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії ( $M \pm m$ )**

Група	Показники					
	ДКМ, мкм	ВОКМ, %	ВОС, %	ВОСТ, %	СКІ, ум.од.	ІТК, ум.од.
Контроль	11,73 $\pm 0,18$	83,42 $\pm 0,16$	5,94 $\pm 0,06$	10,64 $\pm 0,15$	0,197 $\pm 0,002$	0,071 $\pm 0,001$
ЕГ	11,95 $\pm 0,16$	80,31 $\pm 0,21$	5,12 $\pm 0,07$	14,57 $\pm 0,18$	0,245 $\pm 0,003$	0,064 $\pm 0,001$
$p_1$	>0,05	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,01
$p_2$	>0,05	<0,001	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Примітки: 1. $p_1$ – вірогідність різниці показників у щурів з ЕГ порівняно з контролем відповідного терміну дослідження; 2. $p_2$ – те ж порівняно з попереднім терміном дослідження групи щурів з ЕГ.						

Зважаючи на динаміку показників ВОС та ВОКМ, ІТК порівняно з попередніми термінами дослідження вже став меншим від значень групи вікового контролю: у тварин дорепродуктивного віку на 8,5 % ( $p < 0,01$ ) і у щурів репродуктивного віку на 10,9 % ( $p < 0,01$ ).

Впродовж експерименту значно зросла площа фіброзу: на 32,4 % ( $p < 0,01$ ) у щурів репродуктивного віку і на 29,5 % ( $p < 0,01$ ) у щурів дорепродуктивного віку, і на третій місяць стала на 27,0 % ( $p < 0,01$ ) та 42,6 % ( $p < 0,01$ ) відповідно вищою від значень групи вікового контролю. Суттєві зміни показників ВОС та ВОСТ призвели і зростання СКІ, який у тварин

дорепродуктивного віку виявився на 43,4 % ( $p < 0,001$ ) більшим за контрольний показник, а у тварин репродуктивного віку на 19,6 % ( $p < 0,001$ ).

За даними каріометрії, S і P ядер кардіоміоцитів ЛШ у тварин дорепродуктивного віку, порівняно з попереднім терміном дослідження, статистично вірогідно зменшились і стали меншими даних вікового контролю. Індекс функціональної активності кардіоміоцитів (S/P) став також на 9,8 % ( $p < 0,05$ ) нижчим контрольних значень. У тварин репродуктивного віку морфометричні показники ядер порівняно з другим місяцем дослідження також зменшились, однак статистично вірогідно не відрізнялись від контрольних даних (табл. 4.11, 4.12).

Таблиця 4.11

**Морфометричні параметри ядер кардіоміоцитів лівого шлуночка у щурів дорепродуктивного віку при тримісячній стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії ( $M \pm m$ )**

Група	Показники		
	S, мкм <sup>2</sup>	P, мкм	S/P, ум.од.
Контроль	23,4±1,4	19,1±1,0	1,23±0,02
ЕГ	18,2±1,0	16,4±0,8	1,12±0,04
p <sub>1</sub>	<0,02	<0,05	<0,05
p <sub>2</sub>	<0,001	<0,02	<0,01

Примітки:

1. p<sub>1</sub> – вірогідність різниці показників у щурів з ЕГ порівняно з контролем відповідного терміну дослідження;
2. p<sub>2</sub> – те ж порівняно з попереднім терміном дослідження групи щурів з ЕГ.

Тканинна реорганізація міокарда на завершальному етапі експерименту у щурів обох вікових груп полягала у поглибленні виявлених раніше гемомікроциркуляторних порушень і дистрофічних змін кардіоміоцитів, з більш вираженими ознаками деструкції у тварин дорепродуктивного віку. Суттєво збільшилась кількість атрофованих, дегенеруючих кардіоміоцитів, що мали ядра з вираженими явищами пікнозу. Дистрофічні і некробіотичні зміни носили поширений характер.

**Морфометричні параметри ядер кардіоміоцитів лівого шлуночка у щурів репродуктивного віку при тримісячній стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії ( $M \pm m$ )**

Група	Показники		
	S, мкм <sup>2</sup>	P, мкм	S/P, ум.од.
Контроль	24,6±1,3	19,5±1,1	1,26±0,03
ЕГ	25,4±1,4	19,7±1,1	1,29±0,02
p <sub>1</sub>	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>2</sub>	<0,01	>0,05	<0,05

Примітки:  
 1. p<sub>1</sub> – вірогідність різниці показників у щурів з ЕГ порівняно з контролем відповідного терміну дослідження;  
 2. p<sub>2</sub> – те ж порівняно з попереднім терміном дослідження групи щурів з ЕГ.

Навколо витончених м'язових волокон, в периваскулярному просторі та в місцях загибелі кардіоміоцитів спостерігалась посилена лімфогістіоцитарна інфільтрація (рис. 4.25).

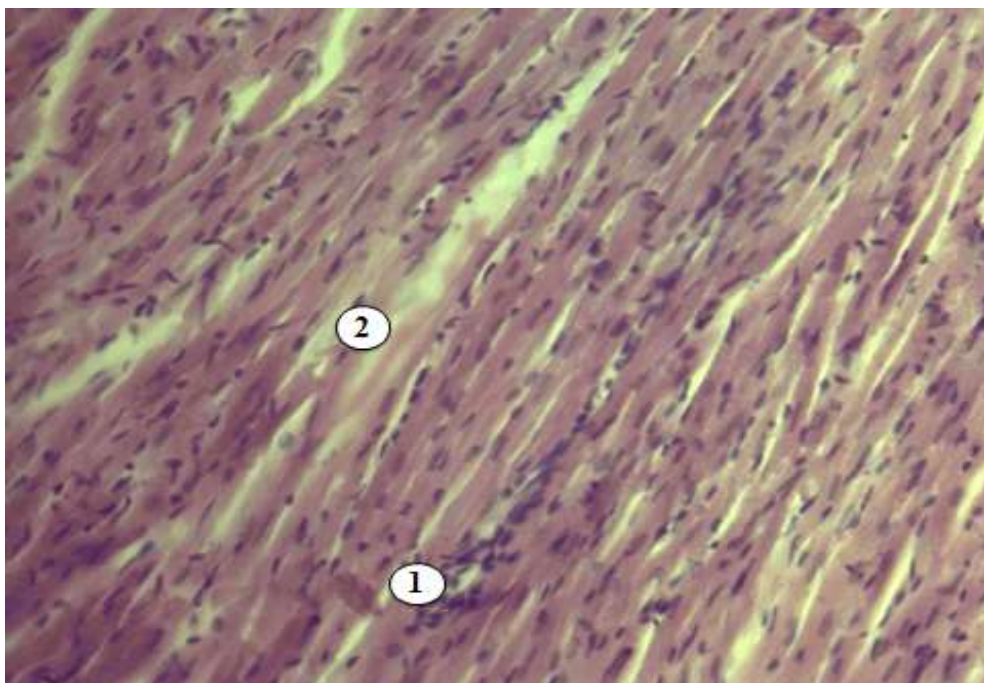


Рис. 4.25. Міокард лівого шлуночка щура репродуктивного віку при тримісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Нерівномірність товщини м'язових волокон, вогнища лімфогістіоцитарної інфільтрації (1), ділянки міоцитолізу (2). Збарвлення гематоксилином і еозином. Зб. 200.

Ще більш поширеними стали ділянки хвилеподібної деформації м'язових волокон, фрагментації кардіоміоцитів. Посилились явища гіаліново-краплинної дистрофії, при цьому межі між клітинами часто були стерті. Контрактурно змінені кардіоміоцити зустрічались рідко. А от кількість літично змінених клітин істотно збільшилась, внаслідок чого на поздовжніх зрізах м'язові волокна втрачали свою типову волокнисту будову. Зросла кількість кардіоміоцитів з гіпереозинофілією цитоплазми (рис. 4.26).

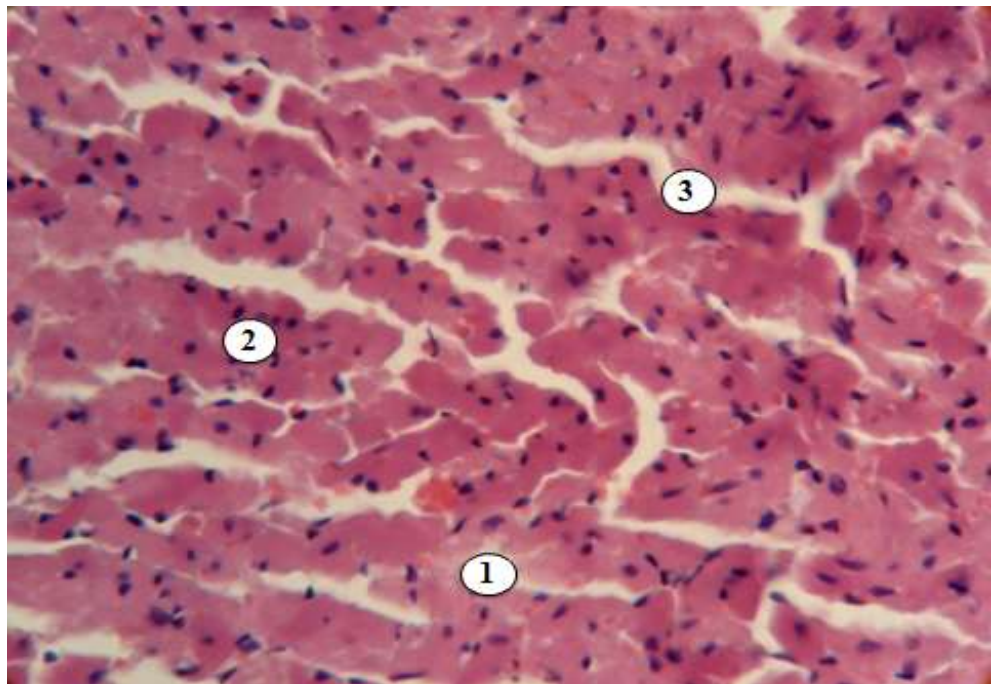


Рис. 4.26. Міокард лівого шлуночка щура дорепродуктивного віку при тримісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Кардіоміоцити з гіпо- і гіпереозинофілією цитоплазми (1, 2), набряк строми (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 400.

Кількісним підрахунком встановлено, що відсоток таких ацидофільних клітин, які набули чорного забарвлення при фарбуванні за методом Гейденгайна, становив  $44,80 \pm 2,50$  для тварин дорепродуктивного віку і  $31,90 \pm 1,91$  для щурів репродуктивного віку (рис. 4.27).

Різко збільшилась у цей термін дослідження площа фіброзу, як у периваскулярному просторі, так і між кардіоміоцитами (рис. 4.28).



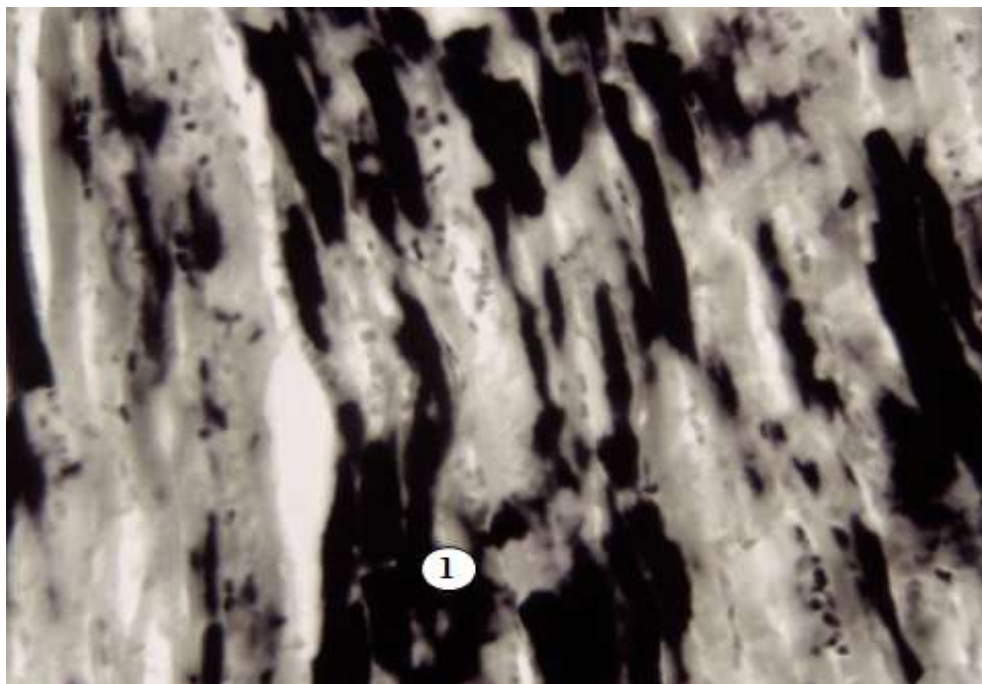


Рис. 4.27. Міокард лівого шлуночка щура дорепродуктивного віку при тримісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Осередковий некроз кардіоміоцитів (1). Зabarвлення залізним гематоксиліном за Гейденгайном. Зб. 400.

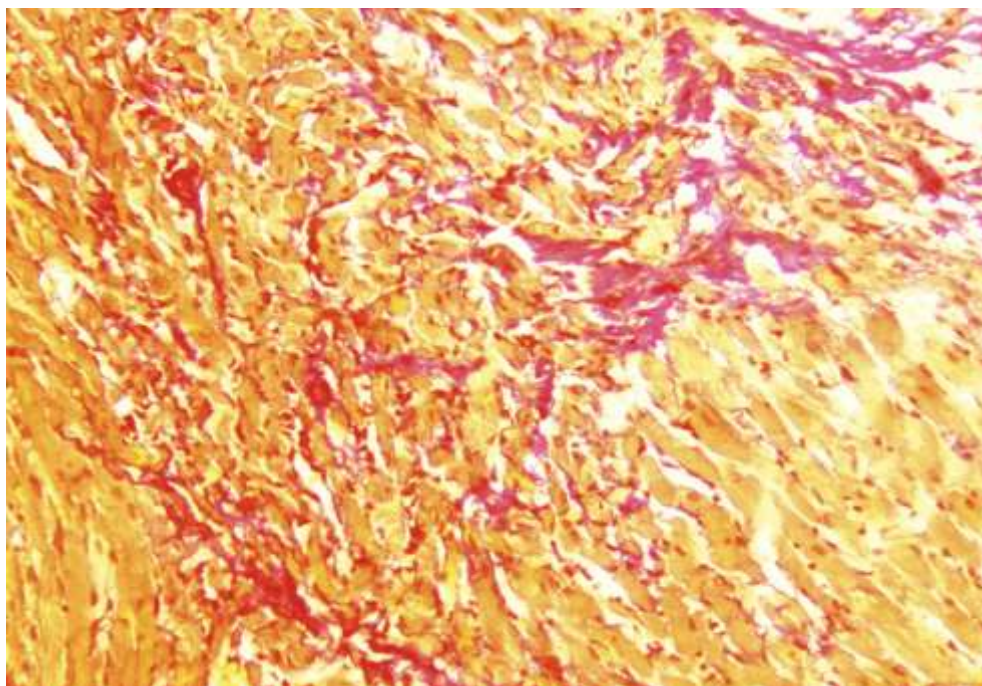


Рис. 4.28. Міокард лівого шлуночка щура дорепродуктивного віку при тримісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Дифузний кардіосклероз. Зabarвлення за Ван Гізоном. Зб. 200.

При світлооптичному дослідженні міокарда встановлено, що більшість артерій і артеріол були спазмовані, просвіт звужений внаслідок гіалінозу і склерозу їх стінок. Капіляри і венули паретично розширені, в просвіті – стази і складж еритроцитів.

Еластичні волокна в стінці судин при забарвленні фукселином Харта зафарбовувались нерівномірно, часто були фрагментовані, зливались між собою в окремі грудочки і розпадались (рис. 4.29).

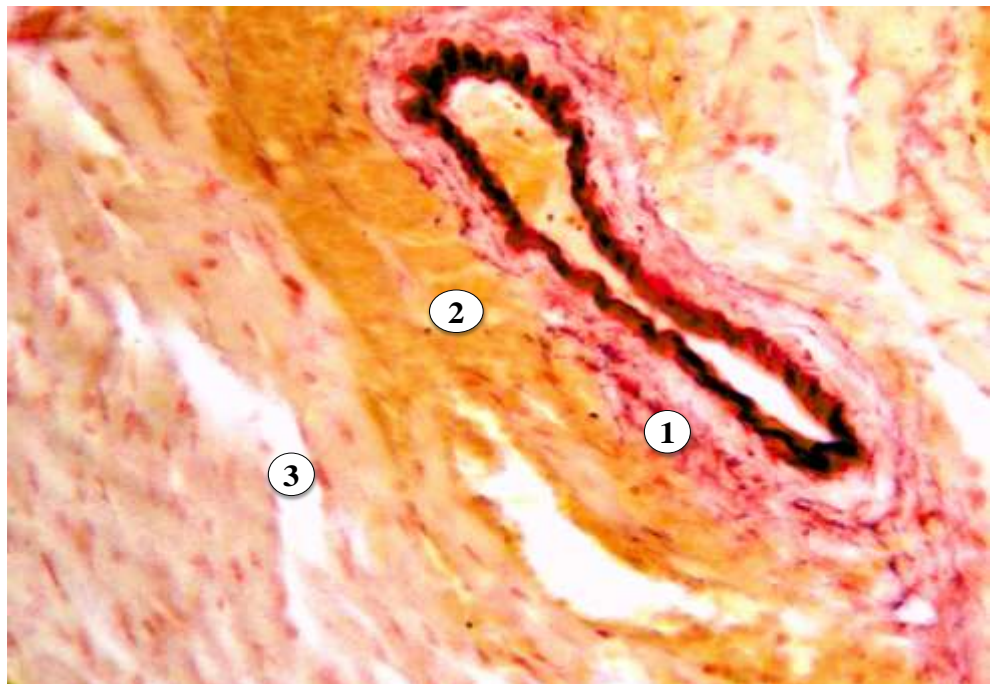


Рис. 4.29. Міокард лівого шлуночка щура репродуктивного віку при тримісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Еластоліз артерії. Фрагментація, розпад еластичних волокон (1), масивний периваскулярний крововилив (2), набряк строми (3). Забарвлення фукселином Харта. Зб. 400.

За даними субмікроскопічного дослідження, при тримісячній гіперглікемії у кардіоміоцитах і гемокапілярах міокарда ЛШ спостерігались виражені деструктивні явища. Суттєво збільшилась кількість "світлих" і "темних" кардіоміоцитів, клітин зі збереженою ультраструктурою було істотно менше. Особливо виражена ця диспропорція була у тварин

дорепродуктивного віку. Глибоких змін зазнавали ядерний, скоротливий і енергетичний апарат кардіоміоцитів.

В ядрах "світлих" кардіоміоцитів відмічали поширені ділянки просвітлення в каріоплазмі, ушкодження каріолеми і нерівномірне розширення навколоядерного простору. Ядра "темних" кардіоміоцитів були зморщені, деформовані, з переважним вмістом гетерохроматину в каріоплазмі. Характерним для таких клітин було щільне розташування органел і різке зменшення цитоплазми (рис. 4.30).

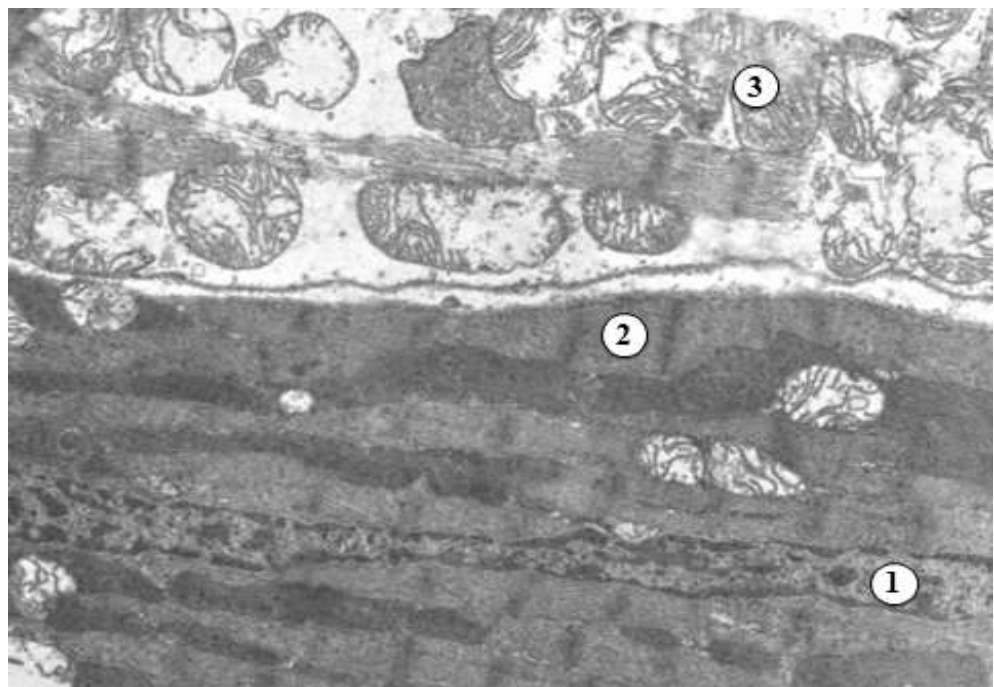


Рис. 4.30. Фрагменти кардіоміоцитів лівого шлуночка щура дорепродуктивного віку при тримісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Пікноморфне ядро (1) і міофібрили (2) "темного" кардіоміоцита, мітохондрії "світлого" кардіоміоцита (3). Електронна мікрофотографія. Зб. 27000.

Щодо скоротливого апарату, то структура міофібрил більшості кардіоміоцитів внаслідок їх лізису і гомогенізації розрізнялась важко. У "світлих" клітинах посилення літичних процесів призводило до утворення більших за розмірами ділянок просвітлення цитоплазми. Z-лінії були



потоншені, хвилясті, іноді майже не розрізнялись, внаслідок чого втрачалась типова саркомерна будова міофібрил. Траплялись клітини із субсегментарними контрактурами. Відмічали порушення ультраструктурної організації вставних дисків, яким було властиве потовщення, вакуолізація та осміофілія як у ділянках щільних контактів, так і в десмосомальних з'єднаннях (рис. 4.31).

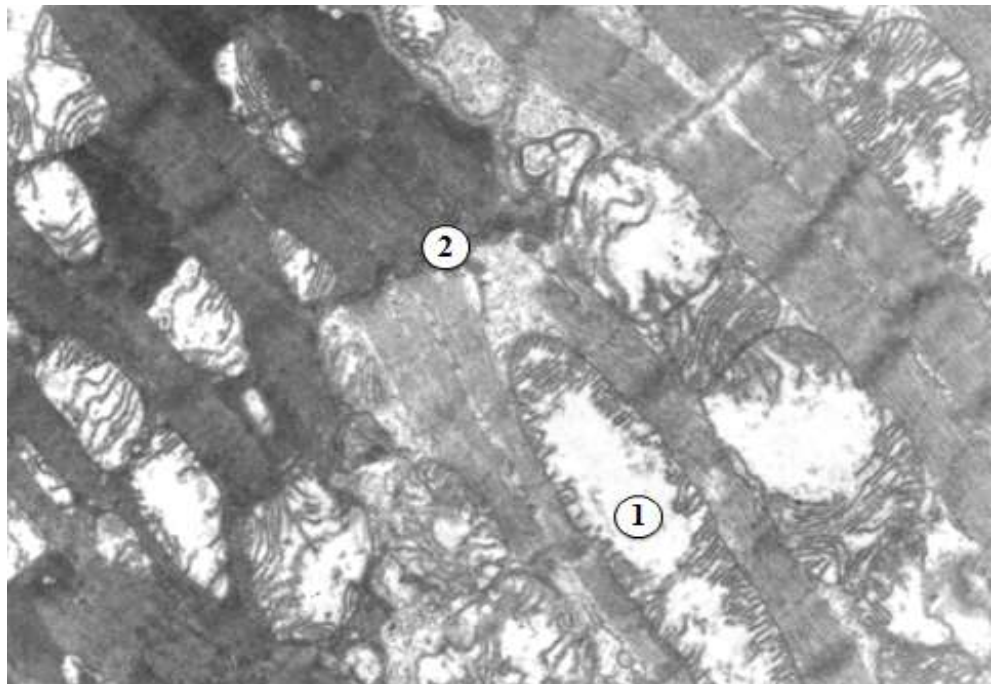


Рис. 4.31. Фрагменти кардіоміоцитів лівого шлуночка щура репродуктивного віку при тримісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Гігантська мітохондрія (1), вставний диск (2). Електронна мікрофотографія. Зб. 25000.

Структура мітохондрій за умов тримісячної гіперглікемії у більшості кардіоміоцитів була значно пошкоджена. Відмічалась повна деструкція їх крист і руйнація зовнішньої мембрани. У "темних" кардіоміоцитах виявлялись хаотично розташовані дрібні, дещо ущільнені мітохондрії. В деяких клітинах були наявні гігантські форми мітохондрій, що займали довжину у декілька саркомерів (див. рис. 4.31).

Поглиблення деструктивних змін спостерігали і з боку мікроциркуляторного русла. Просвіти більшості капілярів внаслідок різкого



набряку ендотеліоцитів були звужені. Відмічалось порушення зв'язків між ендотеліоцитами. Спостерігався виражений перикапілярний набряк. Базальна мембрана ендотелію була значно потовщена, місцями розщеплена. Цитоплазма ендотеліальних клітин мала різну електронну щільність. Ендотеліоцити з просвітленою цитоплазмою містили невелику кількість органел і мікропіноцитозних пухирців. В ендотеліоцитах з електронно-щільною цитоплазмою ядра були з ознаками пікнозу (рис. 4.32).

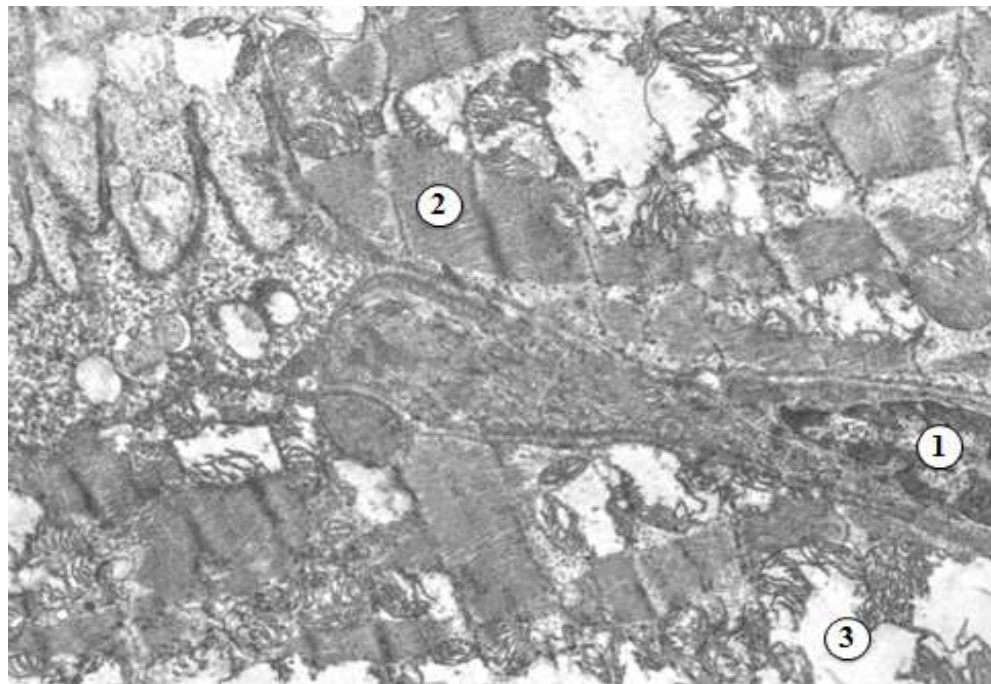


Рис. 4.32 Фрагмент кардіоміоцита і гемокапіляра міокарда лівого шлуночка щура дорепродуктивного віку при тримісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Ядро ендотеліоцита (1), міофібрили (2), мітохондрії (3). Електронна мікрофотографія. Зб. 15000.

Спостерігали зменшення кількості і різке розширення каналців ендоплазматичної сітки, часом з деструкцією їх мембран і утворенням вакуолей із осміофільним вмістом, а також фрагментацію і вакуолізацію структур комплексу Гольджі.

Сарколема кардіоміоцитів була місцями зруйнована. У саркоплазмі відмічалось збільшення кількості мієліноподібних структур і ліпідних включень.

У розширених міжклітинних проміжках, навколо судин, між міофібрилами виявляли товсті пучки колагенових волокон (рис. 4.33).

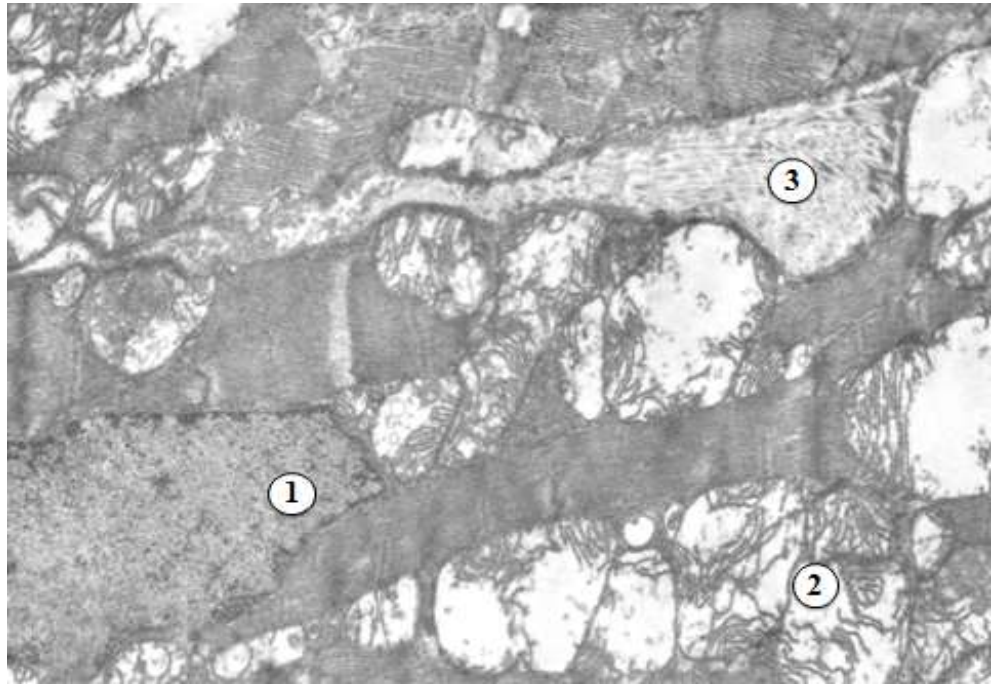


Рис. 4.33. Фрагмент кардіоміоцита лівого шлуночка щура дорепродуктивного віку при тримісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Ядро (1), мітохондрії (2), колагенові волокна (3). Електронна мікрофотографія. Зб. 27000.

Розвиток склерозу в цей термін дослідження був обумовлений підвищеною активністю фібробластів, структура яких порівняно з попереднім строком експерименту суттєво змінилась: вони мали довгі і широкі відростки, зріс об'єм цитоплазми, ядра збільшились в розмірах і набули округлої форми.

Таким чином, проведене морфометричне, мікроскопічне і електронно-мікроскопічне дослідження дозволило виявити комплекс морфофункціональних змін в міокарді при гіперглікемії та встановити особливості перебігу компенсаторно-приспосувальних і деструктивних процесів у щурів дорепродуктивного і репродуктивного віку. За результатами цих досліджень можна зробити наступні висновки:

1. При експериментальній стійкій гіперглікемії в міокарді лівого шлуночка виникають морфометричні, мікроскопічні і ультраструктурні зміни, характер та вираженість яких залежить від тривалості гіперглікемії і віку тварин;

2. При одномісячній гіперглікемії у тварин обох вікових груп в міокарді лівого шлуночка, поряд з альтеративними змінами, розвиваються компенсаторно-приспосувальні процеси, що підтверджується наступними морфометричними даними: збільшенням діаметра кардіоміоцитів і відносного об'єму судин, зростанням індексів трофіки і функціональної активності кардіоміоцитів;

3. Тримісячна гіперглікемія призводить до зриву компенсаторно-приспосувальних процесів і переважання деструктивних явищ у серцевому м'язі. При морфометричному аналізі міокарда лівого шлуночка у тварин обох вікових груп встановлено зменшення відносного об'єму кардіоміоцитів і судин, збільшення відносного об'єму ушкоджених кардіоміоцитів і сполучної тканини, зростання показників стромально-кардіоміоцитарного індексу, а також зменшення діаметра кардіоміоцитів та індексу їх функціональної активності у щурів дорепродуктивного віку;

4. При мікроскопічному і субмікроскопічному дослідженні міокарда при гіперглікемії було встановлено гетерогенний характер його тканинної і внутрішньоклітинної реорганізації, що підтверджувало поєднаний розвиток компенсаторно-приспосувальних і деструктивних процесів. В динаміці експерименту спостерігалось наростання гемомікроциркуляторних порушень і дистрофічних змін кардіоміоцитів, які були більш виразні у тварин дорепродуктивного віку.

Матеріали цього розділу висвітлені у наступних публікаціях: [190, 191, 192, 193, 194].

## РОЗДІЛ 5

### ОСОБЛИВОСТІ СУБМІКРОСКОПІЧНОЇ РЕОРГАНІЗАЦІЇ МІОЕНДОКРИННИХ КЛІТИН ВУШОК СЕРЦЯ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ

Найбільша кількість постійно функціонуючих міоендокринних клітин, які виконують роль синтезу, накопичення і виділення біологічно активних речовин зосереджена у вушках серця [134]. Синтезовані речовини акумулюються в секреторних гранулах. У міоендокринних клітинах вушок серця інтактних щурів обох вікових груп електронно-мікроскопічно було виявлено секреторні гранули різної електронної щільності і розмірів. Однак чітко можна було виділити їх два різновиди: гранули з мембраною і гомогенним електронно-щільним вмістом, деякі з них мали тонку світлу облямівку, і гранули без мембрани, контури яких були "розмиті". Як правило, гранули утворювали невеликі скупчення – кластери, що групувались переважно в навколоядерному просторі поблизу розташування комплексу Гольджі. Поодинокі гранули дифузно розміщувались по саркоплазмі. Найбільші розміри мали гранули з мембранами. Перший різновид гранул виявлений нами включав в себе гранули I типу (або типу А, "молоді" гранули, або ті, що формуються) і гранули II типу (або типу В, "зрілі" гранули, або ті що накопичуються). Ця група гранул відрізнялась за розмірами і електронною щільністю: більш крупні з високою електронною щільністю і світлою облямівкою відповідали "молодим" гранулам, дрібніші і менш електронно-щільні, без облямівки – "зрілим" формам. Другий різновид гранул належав III типу, інша назва яких – "ті, що дифундують" або виводяться з клітини шляхом дифузії [136]. Останні, як правило, містились між міофібрилами і часто, в саркоплазмі кардіоміоцитів, спостерігались лише їх "тіні". Іноді траплялись гранули, в яких дифузія відбулася лише частково, біля одного з полюсів, і тому вони набували півмісяцевої форми. В міоендокринних клітинах вушок серця інтактних тварин спостерігали всі

типи гранул, без переважання якогось одного виду, що свідчило про баланс процесів синтезу, депонування і виведення гормону з клітини. Візуально відмічалась чітка межа між більш зернистим правим вушком (високий рівень грануляції) і менш зернистим (низький рівень грануляції) лівим вушком контрольних груп щурів обох вікових груп, що свідчило про відповідний вміст ПНУП.

Ядра міоендокринних клітин були з рівною каріолемою, без глибоких інвагінацій, в каріоплазмі містився переважно еухроматин та одне або два активних ядерця. У навколоядерному просторі розташовувались пластинчастий комплекс Гольджі і цистерни ендоплазматичної сітки. Щодо енергетичного апарату, то мітохондрії зберігали цілісність крист і зовнішньої мембрани. Люменальна поверхня ендотелію капілярів була рівна, містила невелику кількість мікрровиростів. Ядра ендотеліоцитів овально-видовженої форми, з рівною каріолемою. Навколо гемокапілярів відмічали незначну кількість тонких пучків колагенових волокон. Обтурація просвіту капілярів форменими елементами крові зустрічалась дуже рідко. Міофібрили часто прилягали до бокових поверхонь ядра, зберігали свою цілісність і, як правило, чергувалися з ланцюжками мітохондрій, що знаходились на невеликій відстані одна від одної.

5.1 Особливості субмікроскопічної реорганізації міоендокринних клітин вушок серця при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії

Субмікроскопічні зміни ендокринних кардіоміоцитів вушок серця при одномісячній гіперглікемії стосувались практично всіх органел. У секреторному апараті кардіоміоцитів порівняно з контрольними тваринами відповідного віку візуально відмічалось збільшення кількості гранул, серед яких основну частину складали мембранні структури, тобто зрілі і гранули у

стадії формування. Безмембранних форм було значно менше. Кластери гранул розташовувались переважно навколо ядра (рис. 5.1).

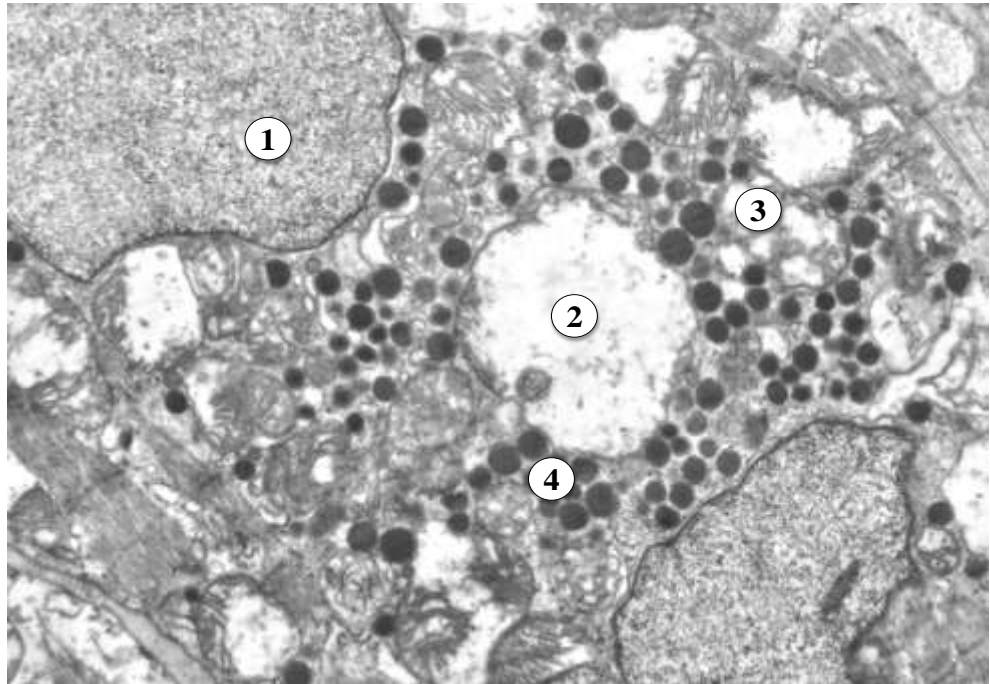


Рис. 5.1. Фрагмент міоендокринної клітини правого вушка серця щура репродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Ядро (1), вакуолізована мітохондрія (2), вогнищева гомогенізація і просвітлення матриксу мітохондрій (3), секреторні гранули (4). Електронна мікрофотографія. Зб. 21000.

"Молоді" і зрілі гранули локалізувалися не тільки в перинуклеарній ділянці, але й в інших осередках клітини: між мітохондріями, міофібрилами, поблизу ендотеліоцитів гемокапілярів (рис. 5.2).

Каріоплазма більшості ядер ендокринних кардіоміоцитів у щурів обох вікових груп містила еухроматин і одне або два активних ядерця. У деяких ядрах були наявні маргінація хроматину і неглибокі інвагінації, внаслідок чого ядерна оболонка набувала хвилястого вигляду (рис. 5.3).

Суттєвих змін зазнавав енергетичний апарат клітини, у меншій мірі – скоротливий. Мітохондрії були гетероморфні. Часто вони розташовувались групами, тісно прилягаючи одна до одної. Поряд з незміненими траплялись гіпертрофовані, вакуолізовані і набряклі мітохондрії з просвітленим матриксом і зруйнованими кристами (див. рис. 5.1, 5.2, 5.3).

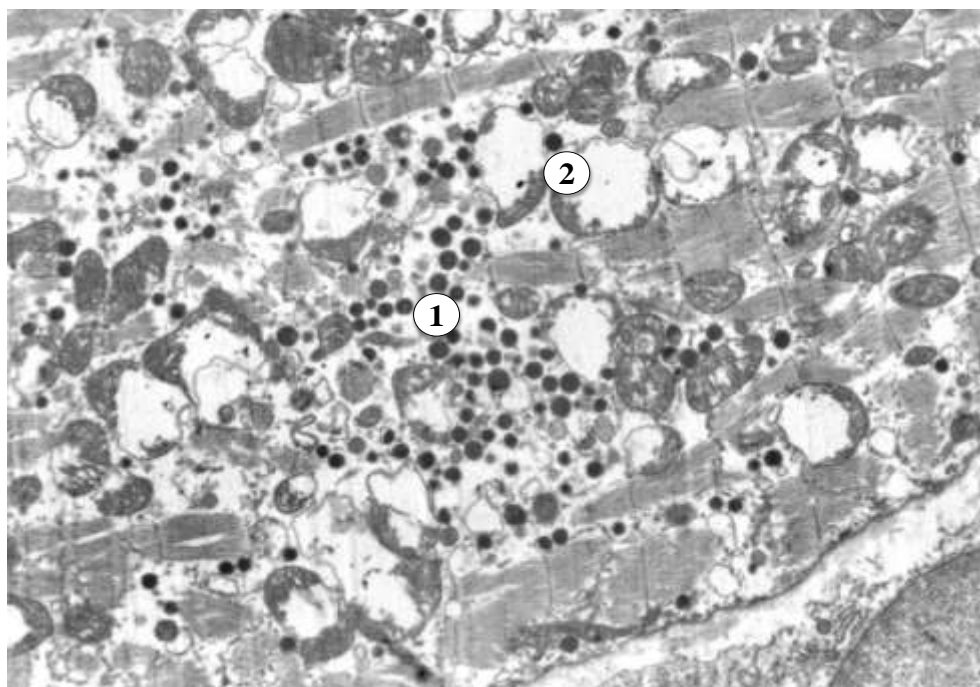


Рис. 5.2. Фрагмент міоендокринної клітини правого вушка серця щура дорепродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Дифузне розташування секреторних гранул (1), деструкція крист мітохондрій (2). Електронна мікрофотографія. Зб. 17 000.

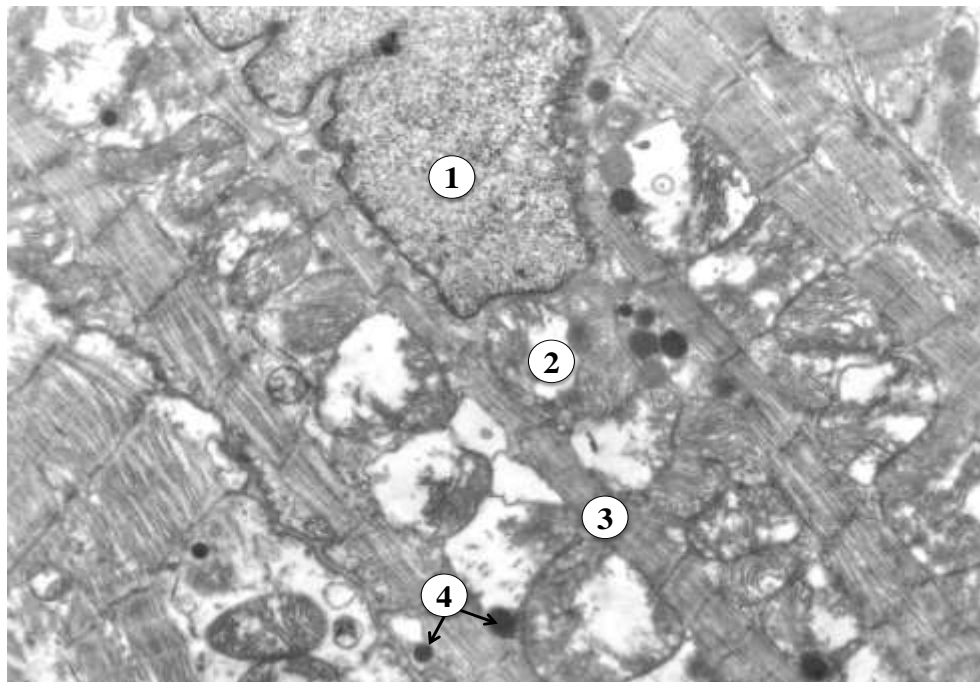


Рис. 5.3. Фрагмент міоендокринної клітини правого вушка серця щура дорепродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Ядро з інвагінаціями каріолеми (1), компактне розташування мітохондрій (2) між тяжами міофібрил (3), секреторні гранули (4). Електронна мікрофотографія. Зб. 17 000.



Більшість структур скоротливого апарату складались з рівномірних саркомерів із міофіламентами, що зберігали свою паралельну орієнтацію. Однак подекуди зустрічались міофібрили з нерівномірною довжиною саркомерів і порушенням їх упорядкованого розташування. Характерним для більшості клітин було розширення зон Z-ліній міофібрил. Окремі кардіоміоцити були змінені за контрактурним типом, в інших виявлялись ділянки розволокнення та лізису міофіламентів, однак без явищ вираженої деструкції. При лізисі міофіламентів по краях міофібрил, останні набували вигляду "бамбукових" стовпів (рис. 5.4).

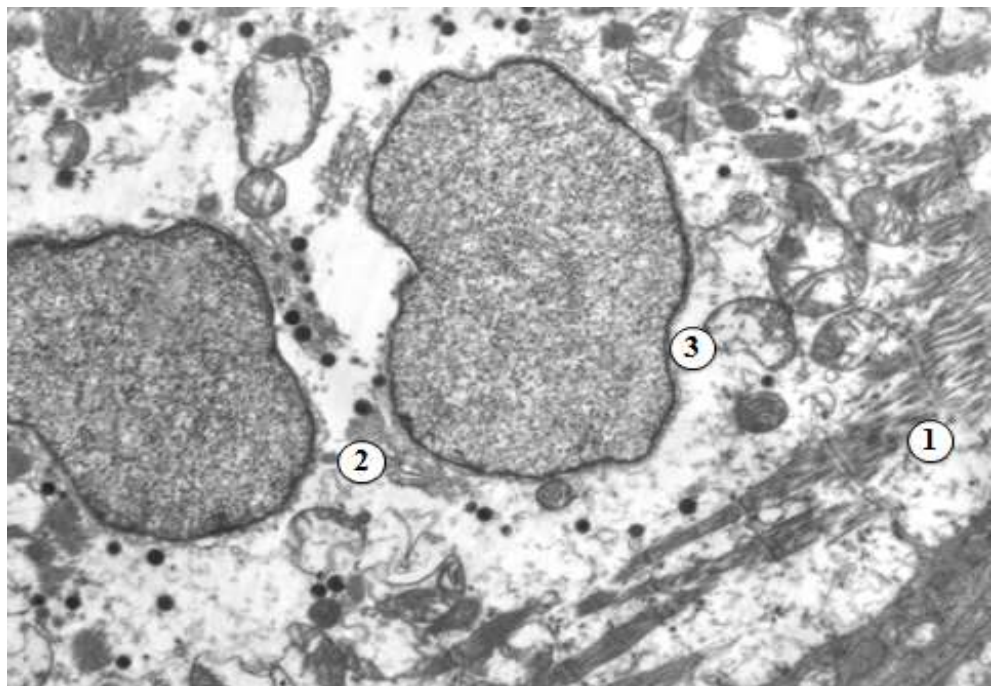


Рис. 5.4. Фрагмент міоендокринної клітини правого вушка серця щура дорепродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Просвітлення цитоплазми внаслідок лізису міофіламентів (1), гіперплазія комплексу Гольджі (2), розширення перинуклеарного простору (3). Електронна мікрофотографія. Зб. 17000.

Для більшості міоендокринних клітин було характерним різке розширення каналців ендоплазматичної сітки і гіперплазія елементів комплексу Гольджі. Спостерігався помірний внутрішньоклітинний набряк по



периферії клітини. Міжклітинні простори також були розширені за рахунок набряку. Відмічалось порушення структури вставних дисків (рис. 5.5).

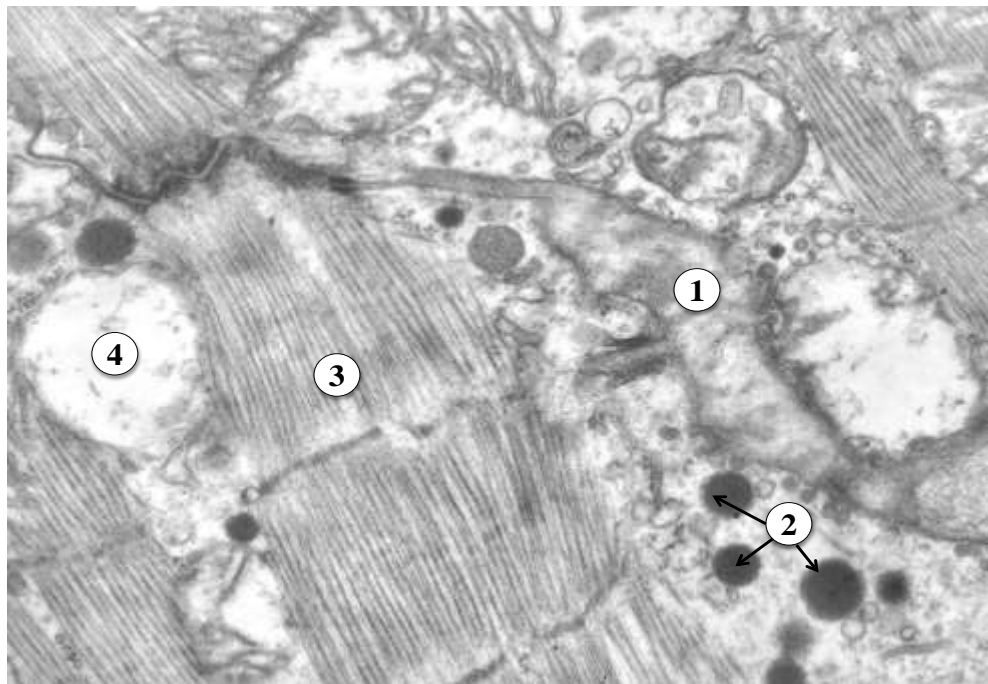


Рис. 5.5. Фрагмент міоендокринної клітини лівого вушка серця щура дорепродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Набряк вставного диска (1), секреторні гранули (2), міофібрили (3), вакуолізована мітохондрія (4). Електронна мікрофотографія. Зб. 27000.

Гемомікроциркуляторне русло міоендокринних клітин вушок серця в цей термін експерименту також зазнавало змін. Відмічалось порушення реологічних властивостей крові по типу сладж-феномена з агрегацією еритроцитів у просвіті капілярів (рис. 5.6).

Базальна мембрана гемокапілярів була нерівномірно потовщена, місцями з ділянками розщеплення і інвагінацій люменальної поверхні, біля якої виявлено велику кількість мікропіноцитозних везикул (рис. 5.7).

Ядра більшості ендотеліальних клітин гіпертрофовані, різної електронної щільності, з глибокими інвагінаціями каріолеми, ядерця невеликі та щільні; цитоплазма просвітлена, набрякла. Просвіт капілярів часто звужений, перикапілярний простір – розширений.

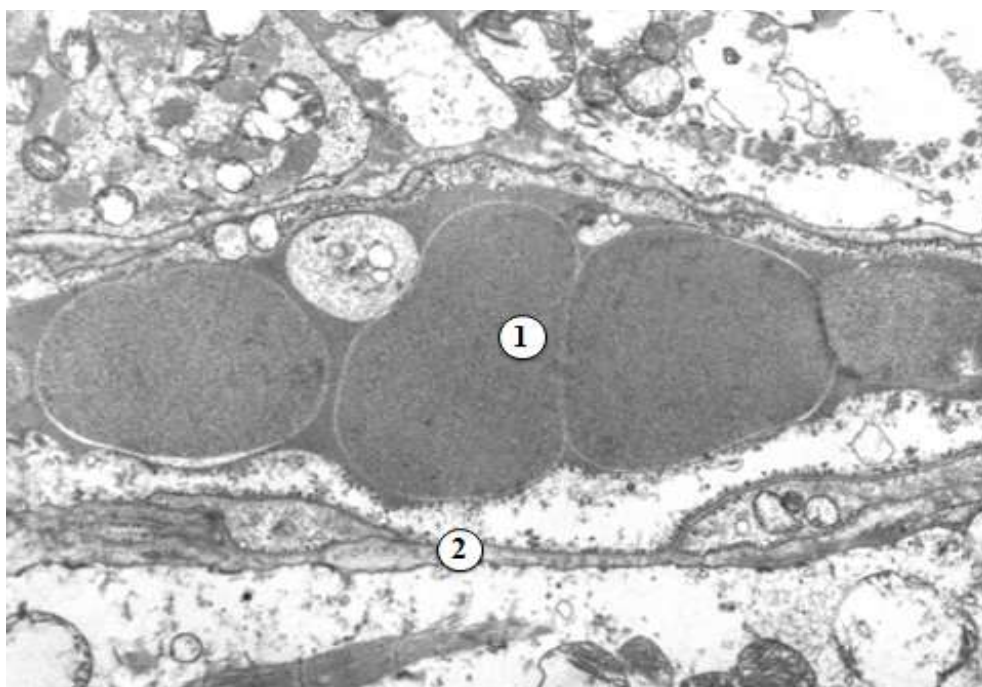


Рис. 5.6. Фрагмент гемокапіляра міокарда лівого вухка серця щура дорепродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Агрегація еритроцитів у просвіті капіляра (1), набряк базальної мембрани (2). Електронна мікрофотографія. Зб. 12000.

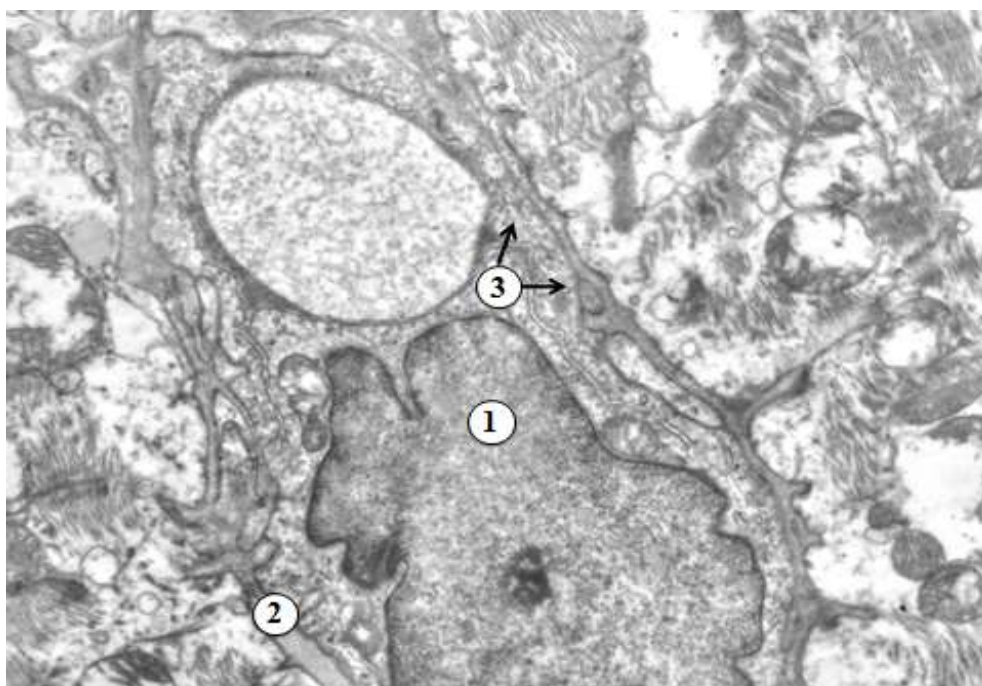


Рис. 5.7. Фрагмент гемокапіляра міокарда правого вухка серця щура репродуктивного віку при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Ядро ендотеліоцита (1), потовщена базальна мембрана (2), мікропіноцитозні пухирці (3). Електронна мікрофотографія. Зб. 17000

## 5.2 Особливості субмікроскопічної реорганізації міоендокринних клітин вушок серця при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії

Субмікроскопічні зміни спеціалізованих кардіоміоцитів досліджуваних структур серця в цей термін експерименту свідчили про помірне наростання деструктивних явищ у секреторному, скоротливому, ядерному і енергетичному апаратах клітини, вираженість яких була вищою у групі тварин дорепродуктивного віку.

Так, у щурів обох вікових груп у секреторному апараті кардіоміоцитів правого і лівого вушок спостерігалось зменшення кількості гранул порівняно з попереднім терміном дослідження (рис. 5.8).

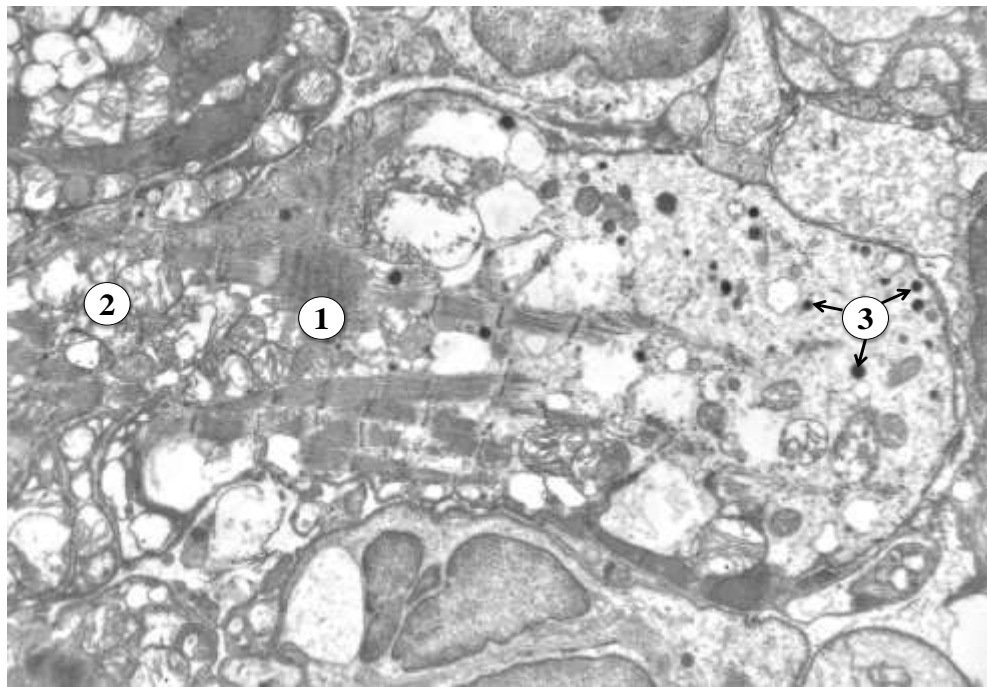


Рис. 5.8. Фрагмент міоендокринної клітини правого вушка серця щура репродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Перескорочення декількох саркомерів міофібрил (1), скупчення мітохондрій (2), секреторні гранули (3). Електронна мікрофотографія. Зб. 12000.

Серед наявних гранул однаково часто виявлялись "молоді" і безмембранні форми, останніх порівняно з попереднім строком дослідження

було істотно більше. Переважна кількість "молодих" гранул мали частково-зруйновану електронно-щільну речовину. Подекуди зустрічались зрілі форми. Секреторним елементам було властиве дифузне розташування, характерного скупчення в кластери не спостерігалось. Топографія секреторних гранул також змінилась: порівняно з першим місяцем експерименту в більшості клітин відмічалось їх зміщення в підсарколемальну ділянку.

Значні структурно-функціональні зміни були виявлені в ядрах кардіоміоцитів вушок серця. Більшість клітин містили ядра з великою кількістю глибоких інвагінацій, що часом надавало їм фрагментарного вигляду. Збільшилась кількість гетерохроматину в каріоплазмі, який конденсувався у грудки поблизу ядерної оболонки. В контрактурно змінених кардіоміоцитах ядра були в стані пікнозу. В деяких ядрах відмічали локальне розшарування каріолеми (рис. 5.9, 5.10).

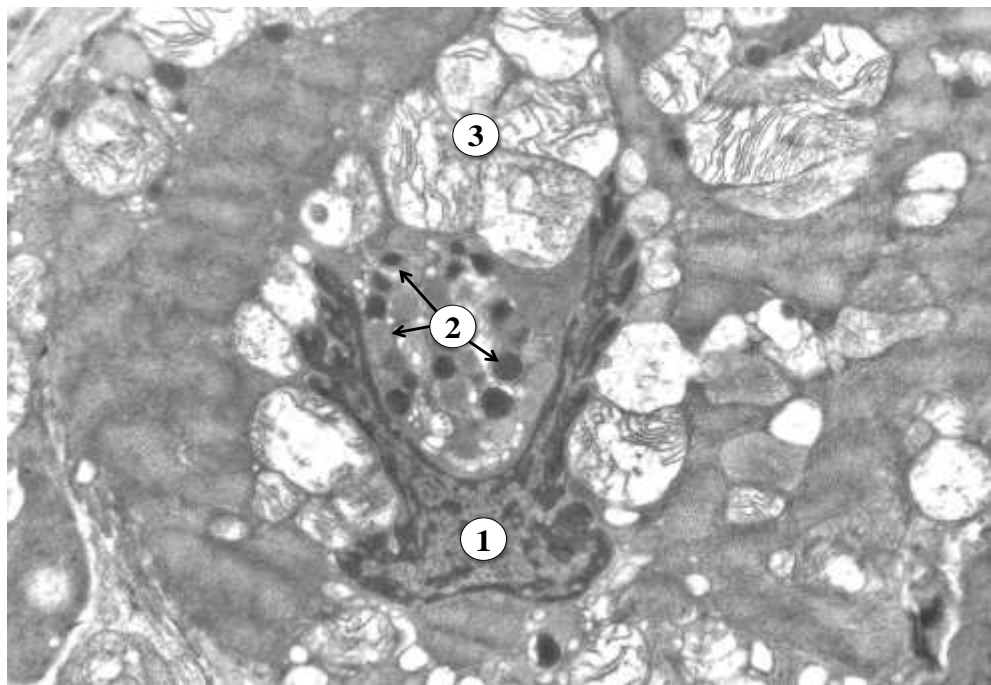


Рис. 5.9. Фрагмент міоендокринної клітини правого вушка серця щура дорепродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Пікноморфне ядро з переважним вмістом гетерохроматину в каріоплазмі (1) секреторні гранули (2), скупчення мітохондрій (3). Електронна мікрофотографія. Зб. 12000.

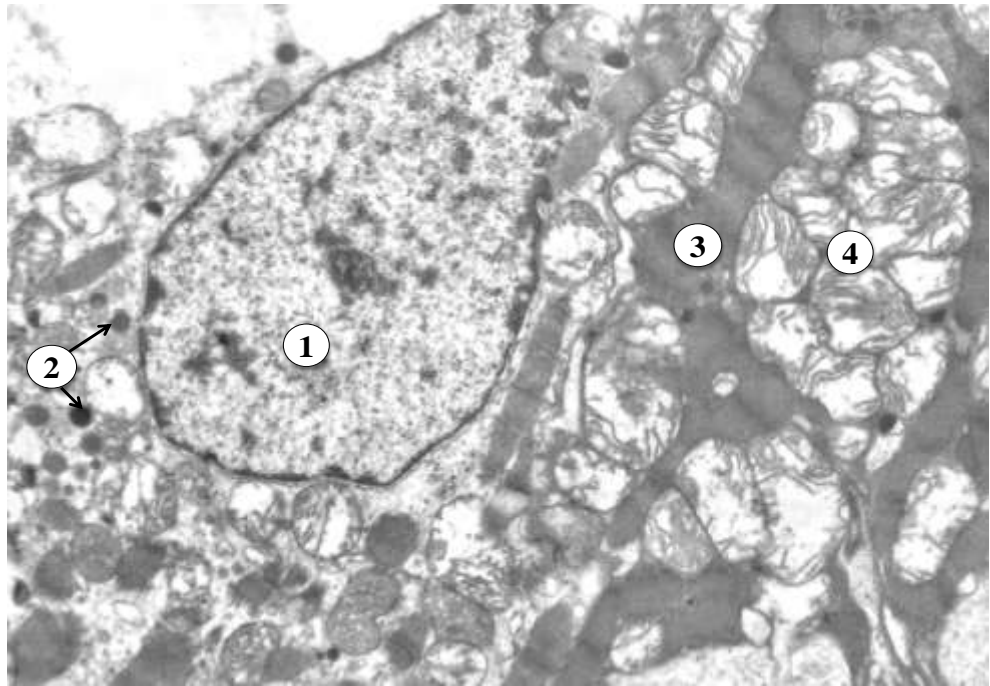


Рис. 5.10. Фрагмент міоендокринної клітини лівого вушка серця щура репродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Ядро з локальним розшаруванням каріолеми (1), секреторні гранули (2), міофібрили (3), скупчення мітохондрій (4). Електронна мікрофотографія. Зб. 12000.

Виражені деструктивні зміни в цей термін експерименту були виявлені в скоротливому апараті кардіоміоцитів. Спостерігали зони перескорочення міофібрил від декількох саркомерів (див. рис. 5.8) і до утворення широких і довгих смуг (рис. 5.11). Ці зміни поєднувались з розволокненням, гомогенізацією і лізисом міофіламентів. Часто міофібрили були поздовжньо розщеплені на окремі пучки і зміщені одна відносно одної, що надавало Z-лініям фрагментованого вигляду. Значній деструкції підлягали саркомери в ділянці вставних дисків, внаслідок чого останні чітко не контурувались.

Енергетичний апарат клітини, на відміну від скоротливого, страждав менше, однак також зазнавав більш глибоких, порівняно з попереднім терміном дослідження, деструктивних змін. Більшість мітохондрій були різко набряклі, вакуолізовані, в окремих органелах була ушкоджена зовнішня мембрана. Деякі мітохондрії містили осміофільні мієліноподібні включення (рис. 5.12). Останні також часто траплялись між міофібрилами та у підсарколемальному просторі.

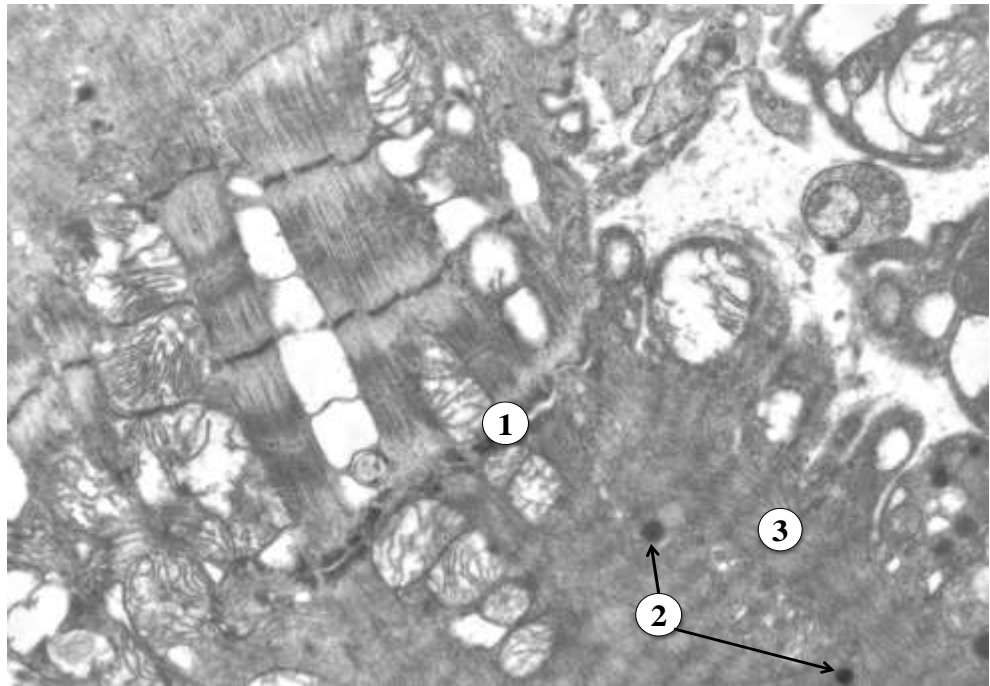


Рис. 5.11. Фрагмент міоендокринної клітини правого вушка серця щура дорепродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Вставний диск (1), секреторні гранули (2), смуги перескорочення міофібрил (3). Електронна мікрофотографія. Зб. 15000.

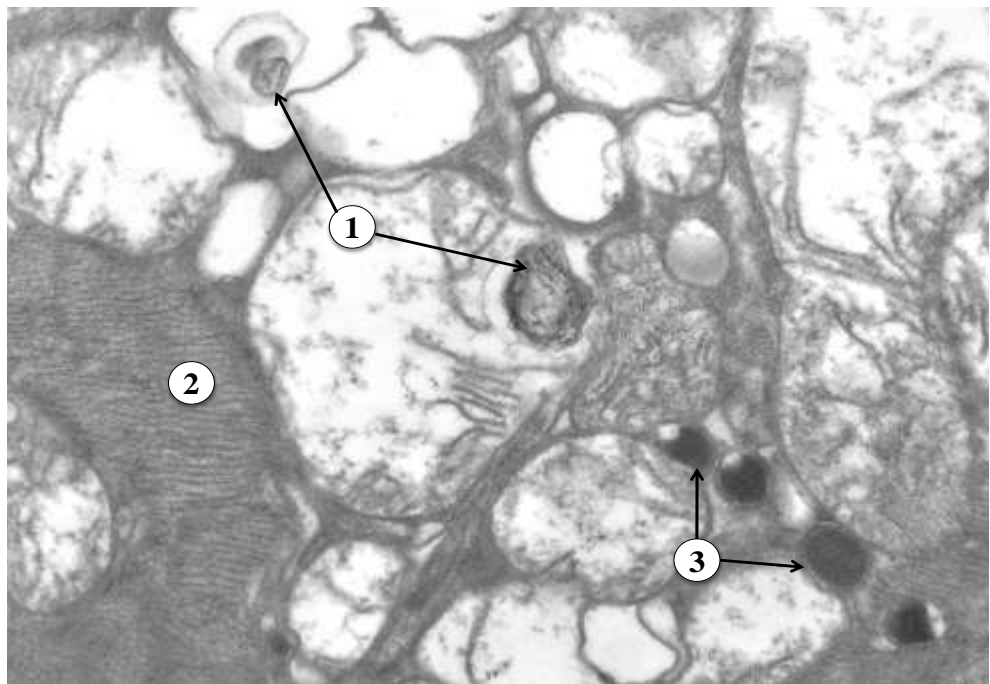


Рис. 5.12. Фрагмент міоендокринної клітини правого вушка серця щура дорепродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Мієліноподібні тільця (1), міофібрили (2), секреторні гранули (3). Електронна мікрофотографія. Зб. 45000.



Спостерігалась значна гіперплазія вакуолей і цистерн комплексу Гольджі, який знаходився не тільки поряд з ядром, а й під сарколемою і між міофібрилами. Відмічали різке розширення каналців ендоплазматичної сітки, іноді з їх фрагментацією і вакуолізацією (рис. 5.13).

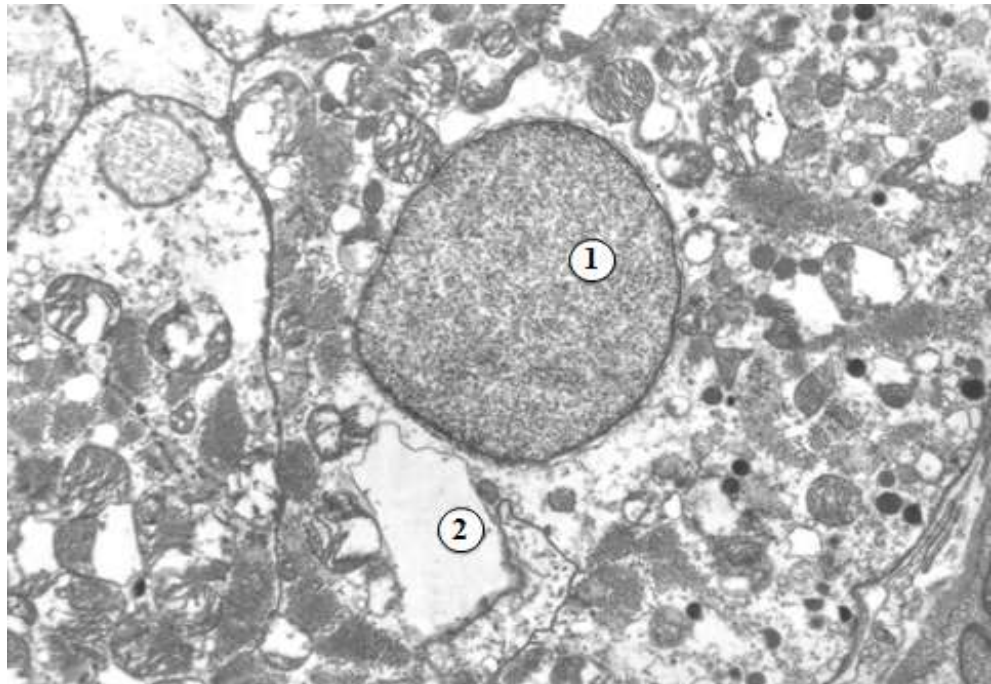


Рис. 5.13. Фрагмент міоендокринної клітини правого вушка серця щура репродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Ядро (1), різке розширення ендоплазматичної сітки (2). Електронна мікрофотографія. Зб. 12000.

У цей термін експерименту також відмічались суттєві зміни з боку мікроциркуляторного русла міокарда вухок серця. Частіше виявлялись капіляри з агрегацією еритроцитів у їх просвіті. В більшості ендотеліальних клітин знаходили різного ступеня деструктивні зміни: в ядрах – це маргінація хроматину, у цитоплазмі – набряк, внаслідок чого вона ставала електронно-прозора і велика чи навпаки мала кількість мікропіноцитозних пухирців. Базальна мембрана ендотелію капілярів була потовщена, осміофільна. Навколо капілярів і у міжклітинному просторі постійно зустрічались більш товсті, ніж у групі інтактних тварин, прошарки колагенових волокон (рис. 5.14, 5.15).

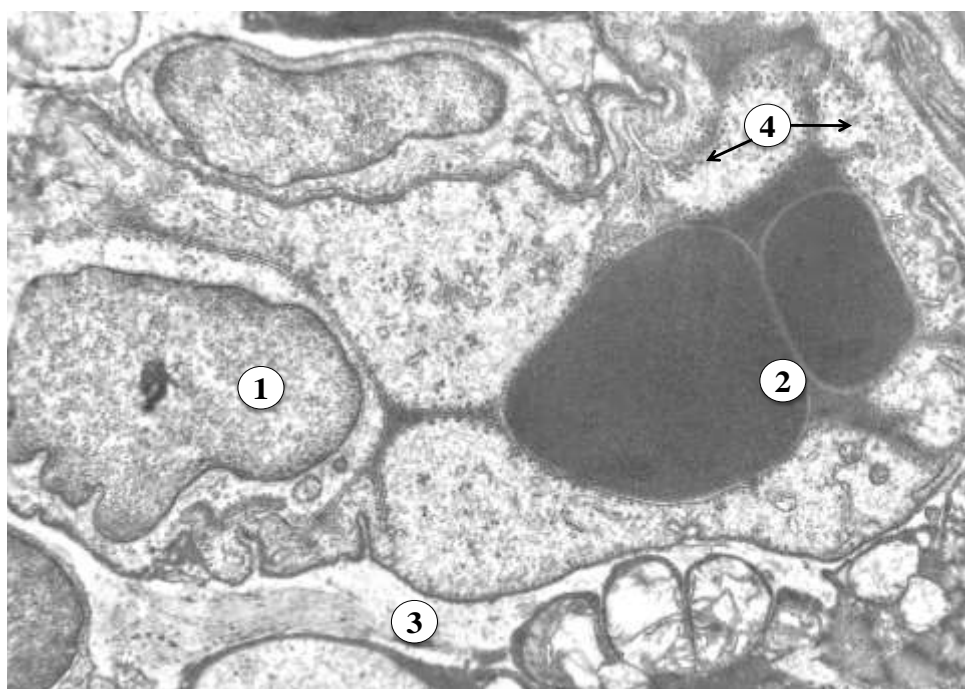


Рис. 5.14. Фрагмент гемокапіляра міокарда лівого вухка щура дорепродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Ядро ендотеліюцита (1), еритроцити у просвіті капіляра (2), колагенові волокна (3), мікропіноцитозні пухирці (4). Електронна мікрофотографія. Зб. 17000.

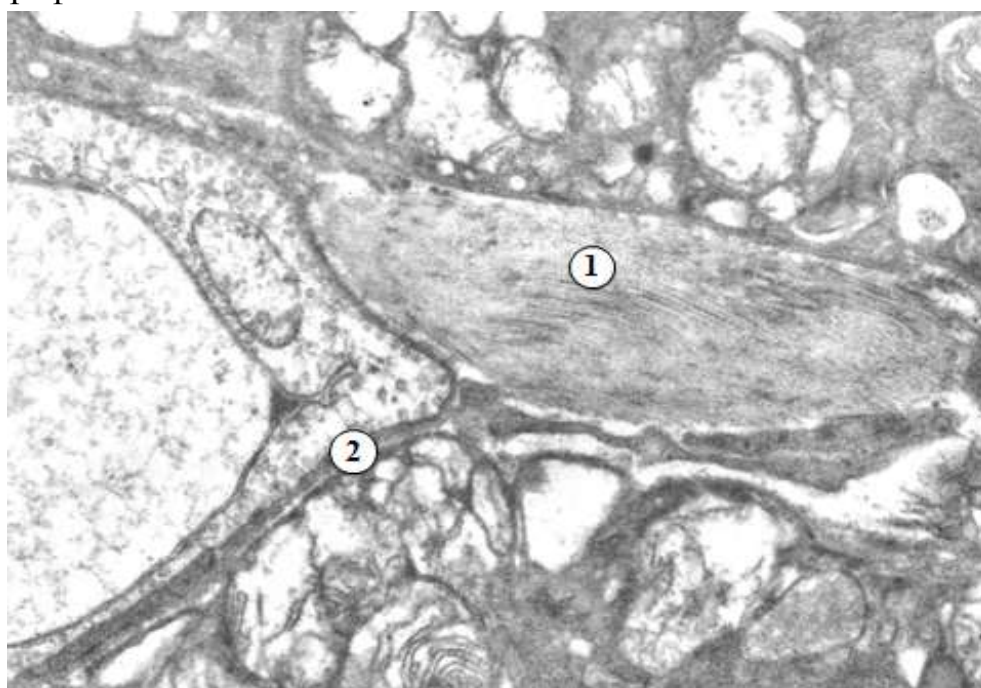


Рис. 5.15. Фрагмент кардіоміюцита і гемокапіляра міокарда лівого вухка щура дорепродуктивного віку при двомісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Периваскулярна локалізація колагенових волокон (1), базальна мембрана гемокапіляра (2). Електронна мікрофотографія. Зб. 27000.



### 5.3 Особливості субмікроскопічної реорганізації міоендокринних клітин вушок серця при тримісячній експериментальній стійкій гіперглікемії

При тримісячній гіперглікемії на перший план в ультраструктурі міокарда правого і лівого вушок виступала дифузна колагенізація строми (рис. 5.16). При цьому спостерігалось збільшення кількості в ній синтетично активних фібробластів, ядра яких були гіпертрофовані, з численними інвагінаціями каріолеми та переважним вмістом еухроматину в каріоплазмі.

Субмікроскопічно встановлено, що в секреторному апараті кардіоміоцитів переважали більш дрібні гранули, які розташовувались хаотично, по всій набряклій саркоплазмі (рис. 5.16, 5.17). Зрілі форми порівняно з попереднім терміном дослідження зустрічались частіше, а безмембранні, навпаки, рідше.

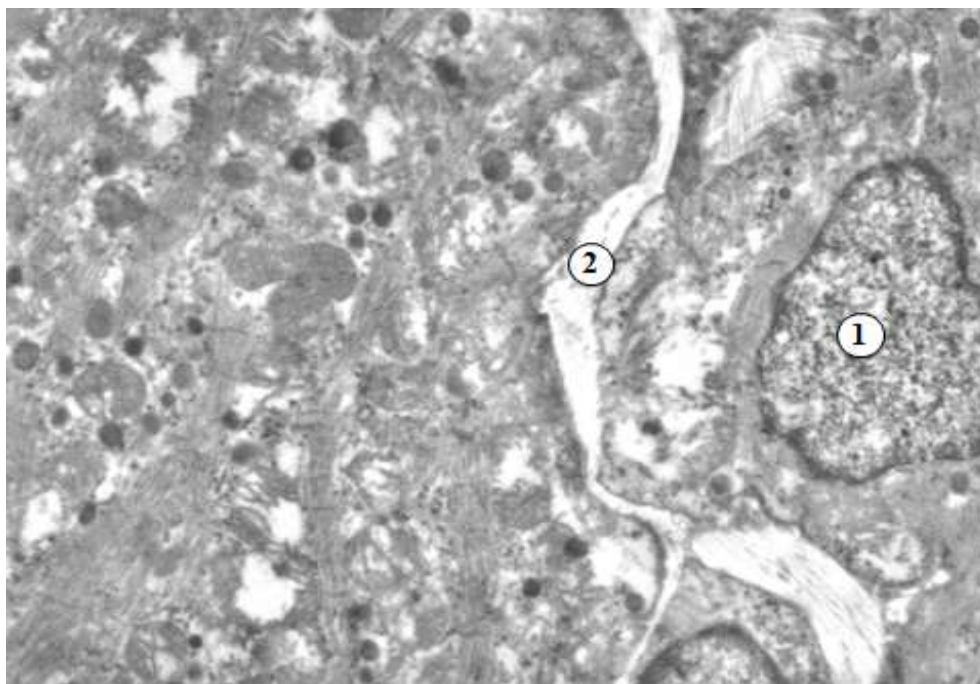


Рис. 5.16. Фрагменти міоендокринних клітин правого вушка серця щура дорепродуктивного віку при тримісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Ядро (1), прошарки колагенових волокон (2). Електронна мікрофотографія. Зб. 15000.

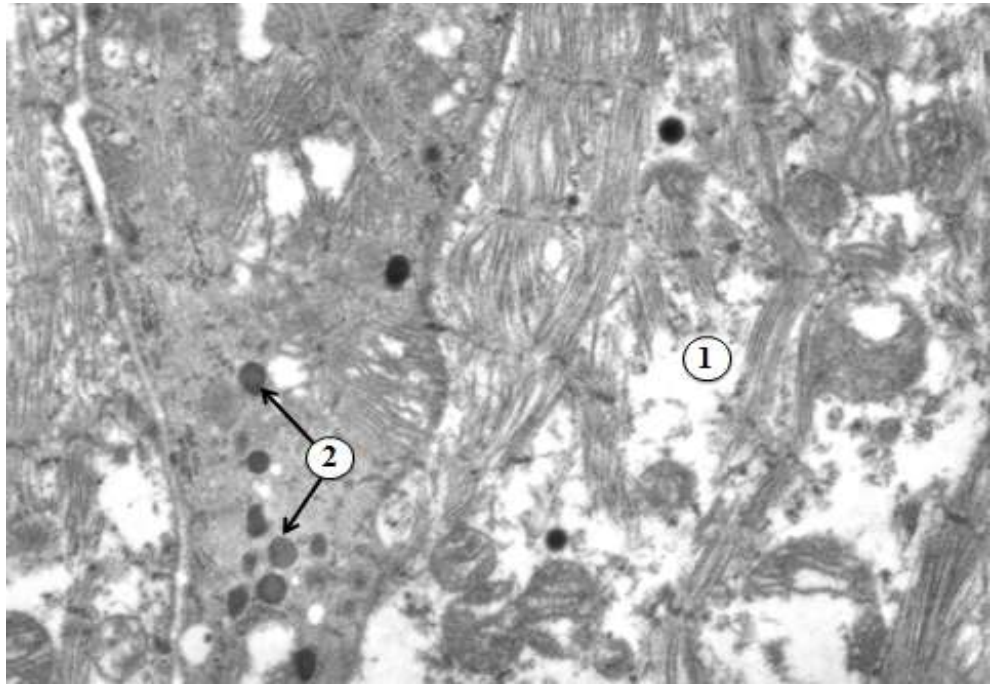


Рис. 5.17. Фрагмент міоендокринної клітини правого вушка серця щура дорепродуктивного віку при тримісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Просвітлення цитоплазми внаслідок лізису міофібрил (1), секреторні гранули (2). Електронна мікрофотографія. Зб. 25000.

У цей термін експерименту було виявлено також поглиблення деструктивних змін в ядрах, скоротливому і енергетичному апаратах ендокринних кардіоміоцитів, а також в гемомікроциркуляторному руслі. Ендотеліоцити знаходились у стані значного набряку, кількість органел і мікропіноцитозних пухирців була зменшена, базальна мембрана потовщена, місцями ушкоджена, просвіти більшості гемокапілярів звужені. Ядра кардіоміоцитів мали значні просвітлення каріоплазми. Мітохондрії були різко набряклі, спостерігалось повне вимивання їх матриксу і руйнування зовнішньої мембрани. Відмічалась редукція та фрагментація каналців ендоплазматичної сітки. В деяких кардіоміоцитах мітохондрії, міофібрили та інші органели були представлені різномірною масою без структурної організації (див. рис. 5.17).

Таким чином, проведений якісний субмікроскопічний аналіз міокарда вушок серця тварин різного віку дозволяє зробити наступні висновки:

1. При експериментальній стійкій гіперглікемії у тварин різних вікових груп відмічається стереотипна ультраструктурна реорганізація скоротливого, ядерного та енергетичного апаратів міоендокринних клітин і гемокапілярів міокарда вушок серця з розвитком компенсаторно-приспосувальних і деструктивних змін. В динаміці експерименту спостерігається наростання деструктивних явищ, вираженість яких є вищою в групі щурів дорепродуктивного віку;

2. При гіперглікемії тривалістю один місяць у тварин обох вікових груп в міоендокринних клітинах відмічається збільшення кількості секреторних гранул переважно за рахунок зрілих форм і гранул у стадії формування, що свідчить про активацію процесів синтезу і накопичення ПНУП та гальмування його виведення;

3. При двомісячній гіперглікемії реорганізація ендокринних кардіоміоцитів вушок серця полягає у зменшенні загальної кількості гранул, відносному збільшенні гранул в стадії виведення, їх дифузному розташуванні, що вказує на активацію виведення ПНУП з клітин;

4. При тримісячній гіперглікемії субмікроскопічна організація секреторного апарату вушок серця характеризується хаотичним розміщенням більш дрібних гранул, зменшенням кількості безмембранних форм, що свідчить про зрив процесів компенсації і гальмування виведення ПНУП з клітин.

Результати досліджень цього розділу висвітлені в друкованих роботах [195, 196].

## РОЗДІЛ 6

### ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АВТОНОМНИХ НЕРВІВ МІОКАРДА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ

При гістоломінесцентному дослідженні ПП і ЛШ щурів обох вікових груп встановлено, що адренергічні нервові сплетення міокарда представлені структурами з яскравим жовто-зеленим світінням, що розгалужуються і закінчуються симпатичними нейрональними терміналями на кардіоміоцитах та судинах. Терміналі являють собою варикозно розширені нервові волокна, в яких містяться везикули з медіатором. Слід зазначити, що терміналі, які інервують міокард суттєво тонше нервових волокон, що інервують артерії. Адренергічна активність в стінці судин добре простежується на поперечних зрізах міокарда (рис. 6.1).

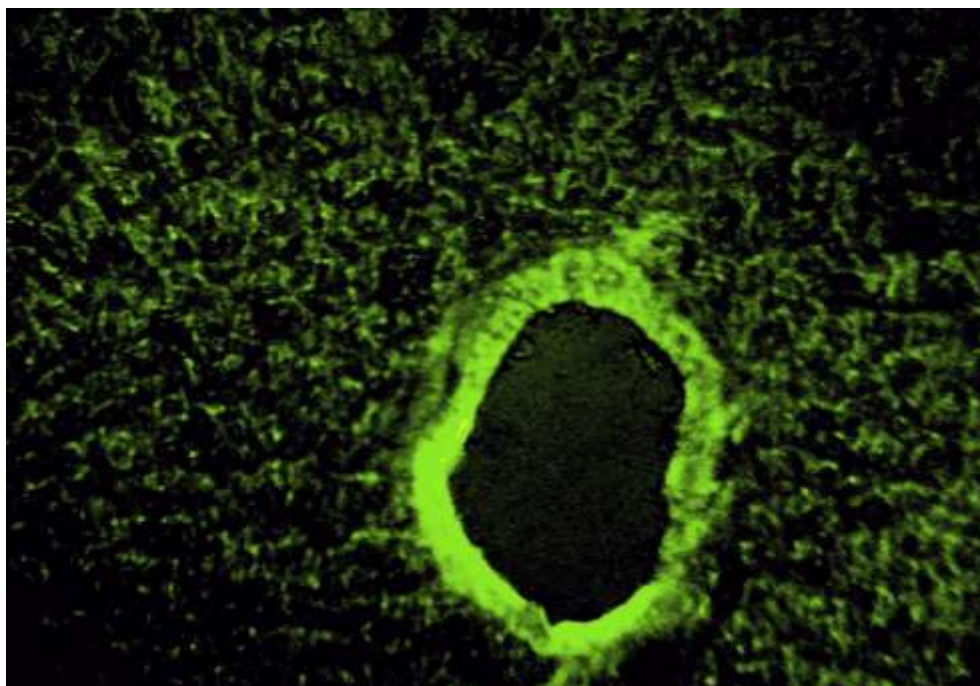


Рис 6.1. Міокард лівого шлуночка інтактного щура репродуктивного віку. На фоні дифузної слабо-вираженої люмінесценції міокарда яскраве світіння адренергічних елементів в стінці артерії. Параформальдегід-флуоресцентний метод. Зб. 300.

Люмінесценція нервових волокон у стінках досліджуваних судин міокарда правого передсердя і лівого шлуночка була дещо неоднорідною за яскравістю.

Кількісним підрахунком встановлено, що щільність АдНВ у міокарді статистично вірогідно не відрізнялась в щурів обох вікових груп, як у ПП, так і в ЛШ (табл. 6.1). Це узгоджується з даними різних авторів про те, що іннервація серця щурів на 30-60 день постнатального розвитку, набуває рис дорослого організму [197, 198]. Концентрація АдНВ в міокарді ПП була вищою ніж в ЛШ: в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ) у щурів дорепродуктивного віку і в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) у тварин репродуктивного віку.

Таблиця 6.1

**Відносна площа (%) адренергічних нервових волокон міокарда правого передсердя і лівого шлуночка щурів різних вікових груп при експериментальній стійкій гіперглікемії ( $M \pm m$ )**

Група тварин	Локалізація нервових волокон	Контроль (n=6)	Термін дослідження		
			1 місяць ЕГ (n=6)	2 місяць ЕГ (n=6)	3 місяць ЕГ (n=6)
Щури дорепродуктивного віку	ПП	9,3±0,4	16,6±0,9 <0,001	10,3±0,5	4,1±0,3
	p <sub>1</sub>			>0,05	<0,001
	p <sub>2</sub>	<0,001	<0,001		
	ЛШ	4,8±0,3	9,1±0,4 <0,001	6,7±0,4	1,2±0,2
p <sub>1</sub>	<0,01			<0,001	
p <sub>2</sub>	<0,002	<0,001			
Щури репродуктивного віку	ПП	8,7±0,5	12,8±0,7 <0,001	9,0±0,5	6,5±0,4
	p <sub>1</sub>			>0,05	<0,01
	p <sub>2</sub>	<0,002	<0,01		
	ЛШ	3,9±0,3	7,7±0,5 <0,001	5,4±0,5	4,9±0,3
p <sub>1</sub>	<0,05			<0,05	
p <sub>2</sub>	<0,01	>0,05			

Примітки:

1. p<sub>1</sub> – вірогідність різниці показників у щурів з гіперглікемією порівняно з контролем;
2. p<sub>2</sub> – те ж порівняно з попереднім терміном дослідження.



При аналізі холінергічної активності міокарда щурів контрольної групи встановлено, що холінестеразопозитивні нервові сплетення локалізуються переважно навколо артерій та артеріол і представлені нервовими пучками і волокнами, що відходять від інтрамуральних нервових гангліїв. У правому передсерді холінестеразопозитивні нервові елементи представлені більш товстими пучками, від яких відходить густа сітка тонких терміналей, що закінчуються на кардіоміоцитах. У шлуночках ці елементи більш тонкі і розміщені вздовж довгої осі м'язових волокон, місцями від них відходять небагаточисельні бокові гілки. Цікавою була структура деяких ефекторних нервових закінчень, які нагадували кільця, завитки тощо. Іноді одне холінестеразопозитивне нервове волокно на всьому протязі мало різний ступінь активності холінестерази, що виражалось у нерівномірному випадінні осаду сульфідів свинцю і надавало йому вигляду пунктирної лінії. Звертало на себе увагу і те, що окремі ділянки міокарда мали підвищену концентрацію ХпНВ, ймовірно вони відповідали розташуванню елементів провідної системи серця (рис. 6.2).

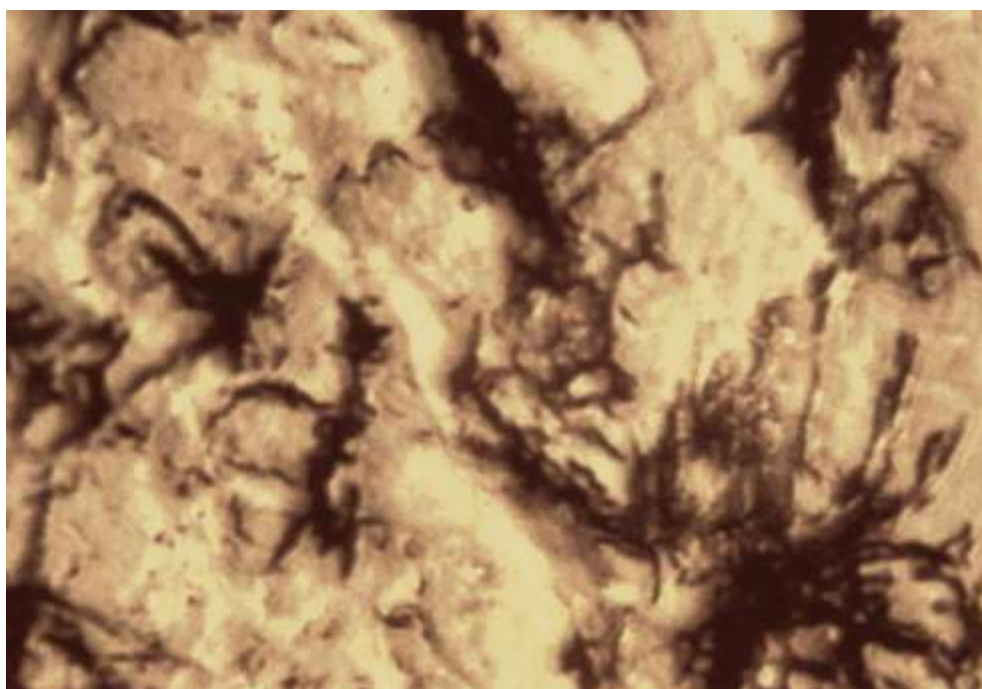


Рис. 6.2. Холінестеразопозитивні нервові волокна міокарда правого передсердя. Інтактний щур репродуктивного віку. Метод *Crevier* і *Belanger* в модифікації *Savay* і *Csillik* з використанням ультразвуку. Збільш. 900.

Кількісним підрахунком було встановлено, що концентрація холінестеразопозитивних нервів у ПП більша ніж у ЛШ: у 3,7 раза ( $p < 0,001$ ) у щурів дорепродуктивного віку і в 3,9 раза ( $p < 0,001$ ) у тварин репродуктивного віку. Отриманий результат наближений до даних Xu et al, які встановили, що щільність холінергічних волокон в передсердях в 4,6 раза є більшою ніж в шлуночках [199].

Таблиця 6.2

**Відносна площа (%) холінестеразопозитивних нервових волокон  
правого передсердя і лівого шлуночка щурів різних вікових груп при  
експериментальній стійкій гіперглікемії ( $M \pm m$ )**

Група тварин	Локалізація нервових волокон	Контроль (n=6)	Термін дослідження		
			1 місяць ЕГ (n=6)	2 місяць ЕГ (n=6)	3 місяць ЕГ (n=6)
Щури дорепродуктивного віку	ПП p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	11,4±0,5	9,1±0,4 <0,01	7,4±0,5 <0,001 <0,05	3,3±0,3 <0,001 <0,001
	ЛШ p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	3,1±0,3	2,5±0,3 >0,05	1,9±0,1 <0,01 >0,05	1,5±0,2 <0,002 >0,05
Щури репродуктивного віку	ПП p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	10,6±0,5	8,9±0,4 <0,05	8,1±0,3 <0,002 >0,05	6,5±0,4 <0,001 <0,01
	ЛШ p <sub>1</sub> p <sub>2</sub>	2,7±0,2	2,4±0,3 >0,05	2,1±0,2 >0,05 >0,05	1,8±0,3 <0,05 >0,05
Примітки: 1. p <sub>1</sub> – вірогідність різниці показників у щурів з гіперглікемією порівняно з контролем; 2. p <sub>2</sub> – те ж порівняно з попереднім терміном дослідження.					

У контрольній групі тварин з віком від дорепродуктивного і впродовж репродуктивного віку щільність адренергічних і холінестеразопозитивних нервових волокон суттєво не змінювалась ( $p > 0,05$ ). Виходячи з цих даних, для контролю було обрано середній показник в кожній віковій групі.

### 6.1 Структурні зміни автономної іннервації міокарда щурів різного віку при одномісячній експериментальній гіперглікемії

При люмінесцентному дослідженні у тварин обох вікових груп через місяць після ін'єкції стрептозотоцину візуально спостерігалось посилення флуоресценції катехоламінів і збільшення відносної площі АдНВ міокарда ПП і ЛШ, що свідчило про активацію симпатичної нервової системи при одномісячній гіперглікемії (рис. 6.3, 6.4.).

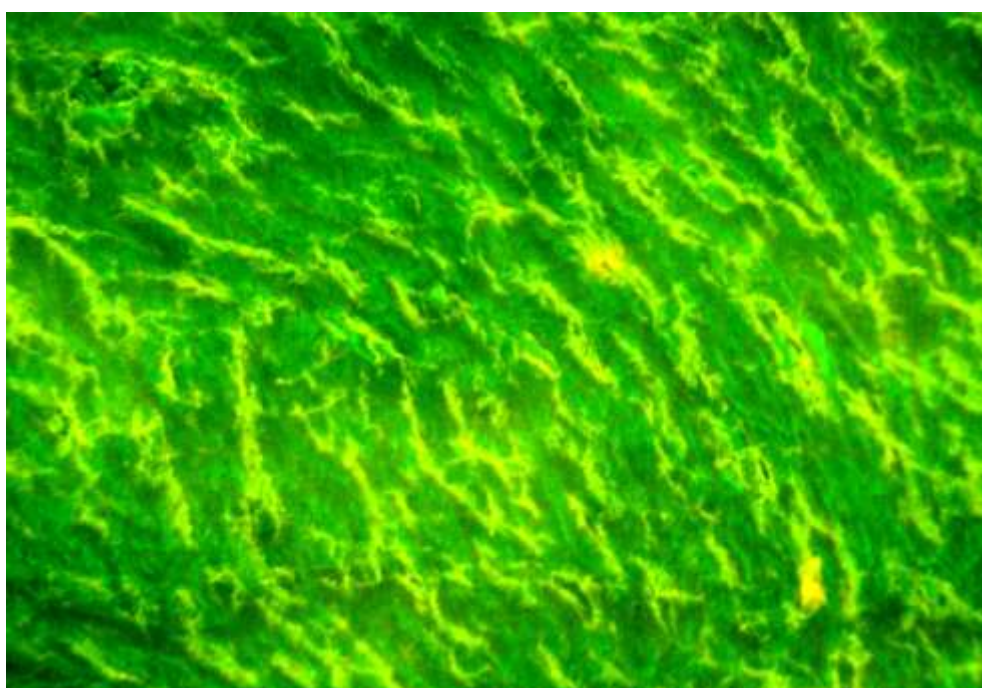


Рис 6.3. Адренергічні нервові волокна міокарда правого передсердя при експериментальній стійкій гіперглікемії тривалістю один місяць, щур дорепродуктивного віку. Параформальдегід-флуоресцентний метод. Зб. 300.

Показники відносної площі АдНВ і ХнНВ у міокарді ПП і ЛШ щурів різних вікових груп при експериментальній стійкій гіперглікемії наведені в таблицях 6.1, 6.2.

У щурів дорепродуктивного віку щільність АдНВ у ПП зросла в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), у ЛШ в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ), у щурів репродуктивного віку –



у ПП у 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), у ЛШ в 2,0 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з контрольною групою.

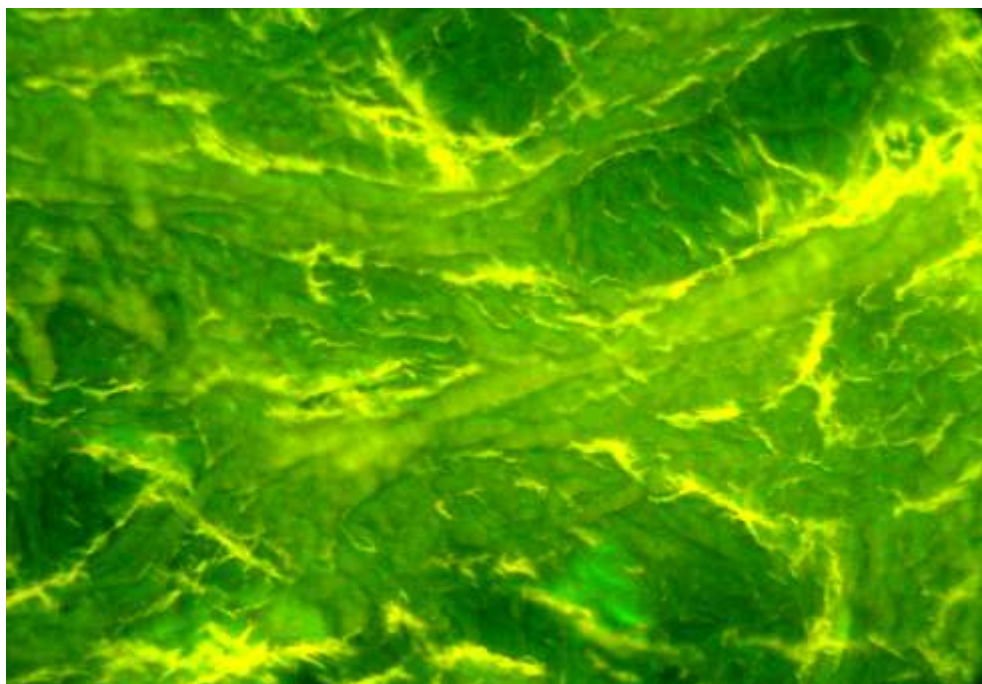


Рис 6.4. Адренергічні нервові волокна міокарда лівого шлуночка при експериментальній стійкій гіперглікемії тривалістю один місяць, щур репродуктивного віку. Параформальдегід-флуоресцентний метод. Зб. 300

Стосовно відносної площі ХпНВ, то через місяць після моделювання стійкої гіперглікемії, так і впродовж всього експерименту виявлено прогресивне зниження їх щільності у міокарді ПП і ЛШ тварин обох вікових груп (див. табл. 6.2). ХпНВ при одномісячній гіперглікемії являли собою тяжисті структури з нерівними контурами, місцями з посиленою звивистістю, утворенням кільцевидних терміналей і поодинокими варикозностями (рис. 6.5, 6.6).

Морфометрично встановлено зменшення щільності ХпНВ в ПП на 20,2 % ( $p < 0,01$ ) у тварин дорепродуктивного віку і на 16,0 % ( $p < 0,01$ ) у щурів репродуктивного віку. Відносна площа ХпНВ у ЛШ щурів обох вікових груп також зменшилась, однак це зниження було статистично недостовірне.

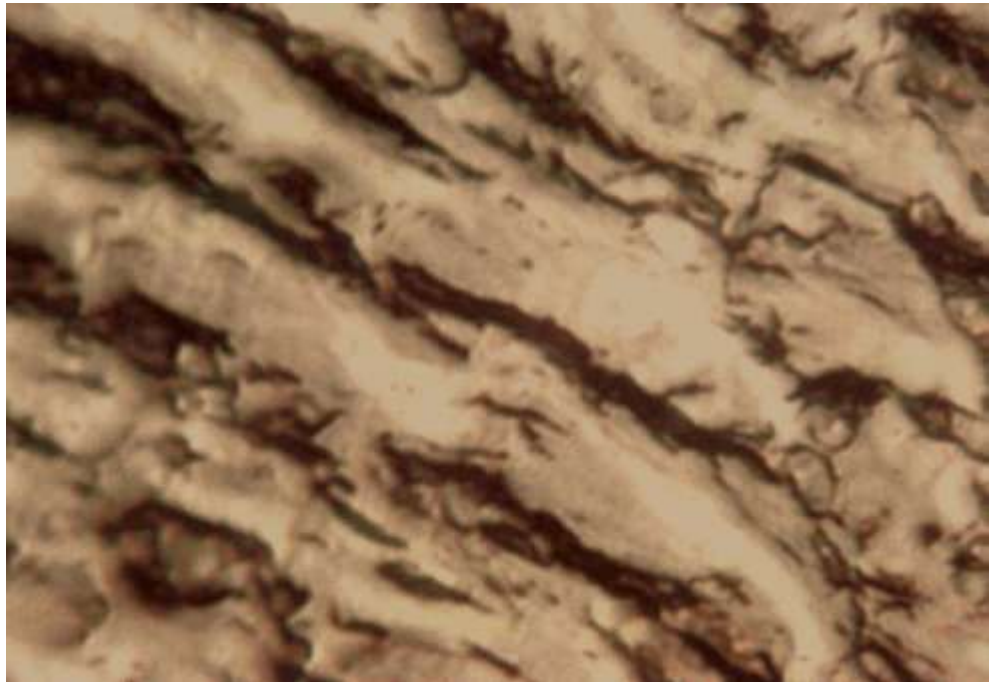


Рис. 6.5. Холінестеразопозитивні нервові волокна міокарда лівого шлуночка при експериментальній стійкій гіперглікемії тривалістю один місяць, щур дорепродуктивного віку. Метод *Crevier* і *Belanger* в модифікації *Savay* і *Csillik* з використанням ультразвуку. Збільш.: x900.

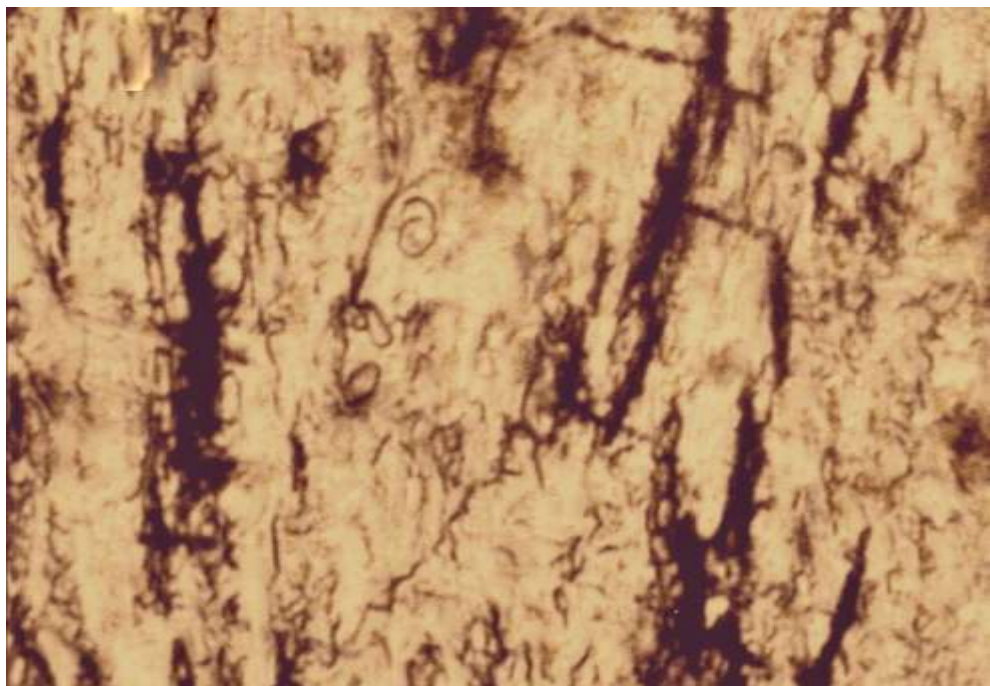


Рис. 6.6. Холінестеразопозитивні нервові волокна міокарда правого передсердя при експериментальній стійкій гіперглікемії тривалістю один місяць, щур репродуктивного віку. Метод *Crevier* і *Belanger* в модифікації *Savay* і *Csillik* з використанням ультразвуку. Зб. 400.

## 6.2 Структурні зміни автономної іннервації міокарда щурів різного віку при двомісячній експериментальній гіперглікемії

У цей термін експерименту в полі зору люмінесцентного мікроскопа виявлено поодинокі ділянки "десимпатизації" міокарда, що виражалось у зменшенні кількості флуоресціюючих адренергічних нервових волокон і розширенні деяких терміналей (рис. 6.7, 6.8).

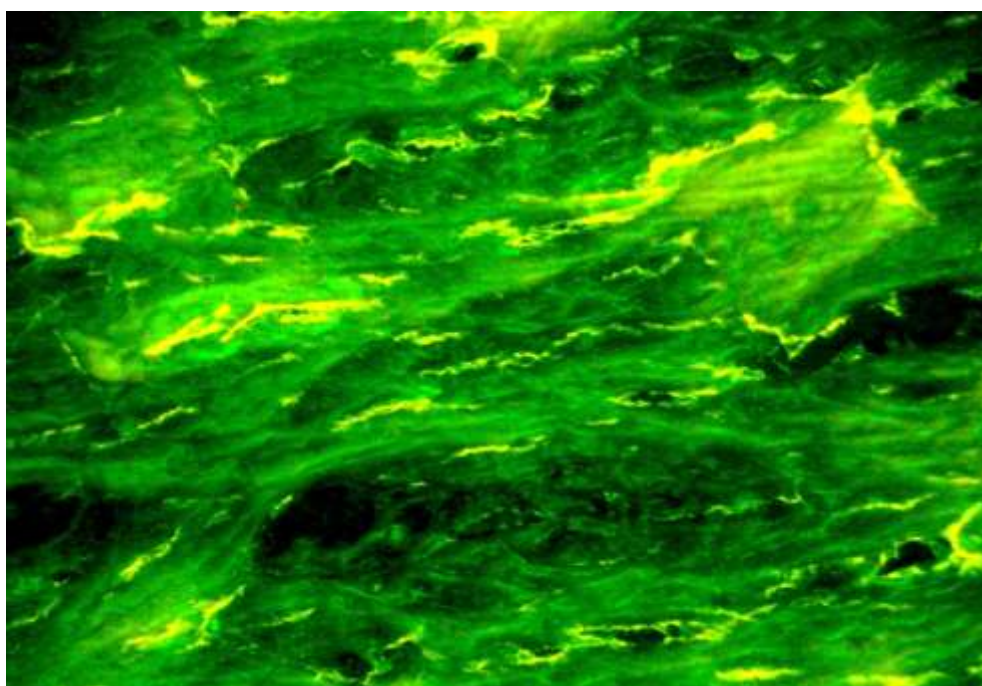


Рис. 6.7. Адренергічні нервові волокна міокарда лівого шлуночка при експериментальній стійкій гіперглікемії тривалістю два місяці, щур дорепродуктивного віку. Параформальдегід-флуоресцентний метод. Зб. 300.

Порівняно з даними першого місяця дослідження, щільність АдНВ у ПП щурів дорепродуктивного віку зменшилася на 38,0 % ( $p < 0,01$ ), у тварин репродуктивного віку – на 42,2 % ( $p < 0,002$ ), і статистично вірогідно ці величини не відрізнялись від контрольних значень. У ЛШ спостерігалось зменшення відносної площі АдНВ на 35,8 % ( $p < 0,002$ ) у щурів дорепродуктивного віку і на 42,6 % ( $p < 0,01$ ) у групі тварин репродуктивного віку. Ці ж величини були статистично вірогідно вищі від контрольних даних.



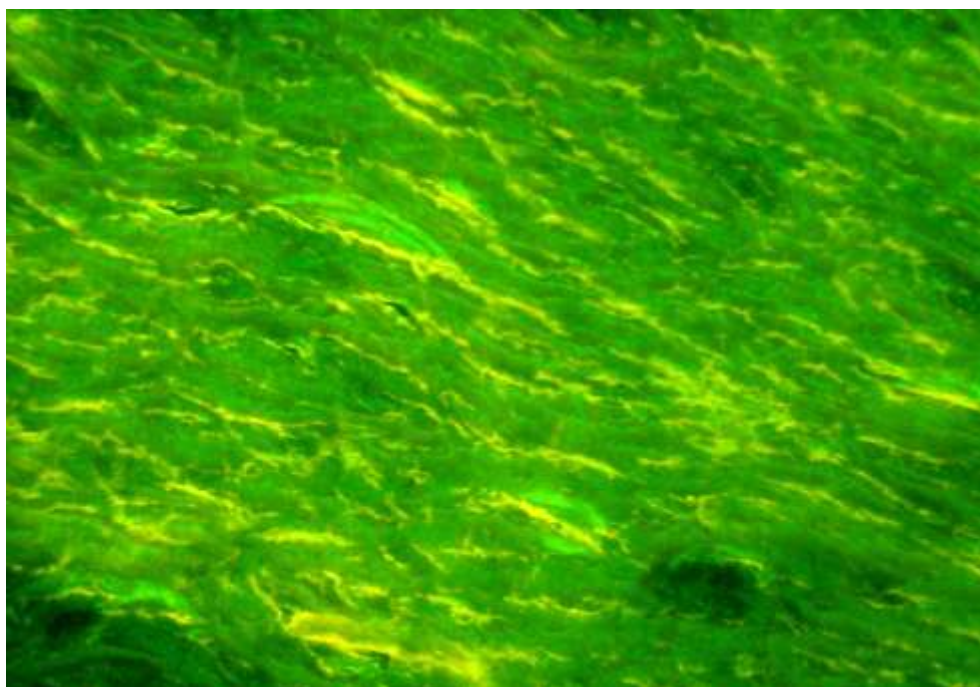


Рис. 6.8. Адренергічні нервові волокна міокарда правого передсердя при експериментальній стійкій гіперглікемії тривалістю два місяці, щур репродуктивного віку. Параформальдегід-флуоресцентний метод. Зб. 300.

Відносно холінергеразопозитивних нервових елементів, то їх структура у щурів обох вікових груп була аналогічною попередньому терміну дослідження, однак з'являлось більше варикозностей і нервових закінчень із слабо-коричневим забарвленням, що свідчило про зниження активності холінергери (рис. 6.9). Для отримання холінергічних структур чорно-коричневого кольору необхідно було збільшення часу експозиції в робочому розчині з тіолоцтовою кислотою.

Кількісним підрахунком встановлено, що порівняно з першим місяцем експерименту статистично вірогідно зменшилась щільність ХпНВ тільки у ПП тварин дорепродуктивного віку, а саме на 23,0 % ( $p < 0,05$ ). Решта показників відносної площі ХпНВ у ЛШ тварин обох вікових груп і ПП щурів репродуктивного віку статистично вірогідно не відрізнялись від даних попереднього терміну дослідження.

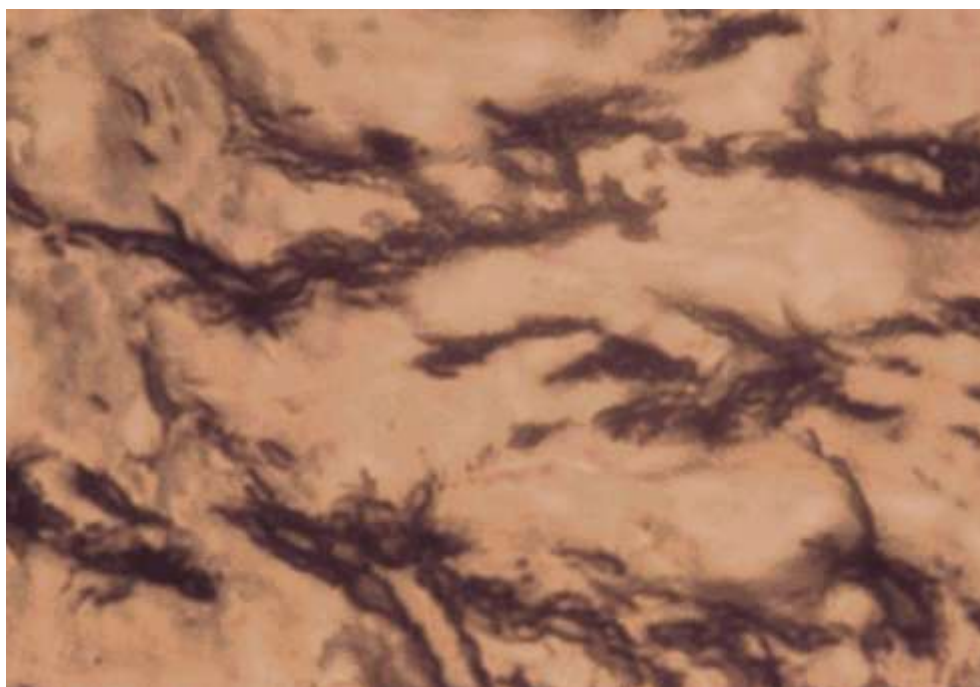


Рис. 6.9. Холінестеразопозитивні нервові волокна міокарда правого передсердя при експериментальній стійкій гіперглікемії тривалістю два місяці, щур дорепродуктивного віку. Метод *Crevier* і *Belanger* в модифікації *Savay* і *Csillik* з використанням ультразвуку. Зб. 900.

### 6.3 Структурні зміни автономної іннервації міокарда щурів різного віку при тримісячній експериментальній гіперглікемії

При тримісячній гіперглікемії, поряд із зонами абсолютної відсутності люмінесценції адренергічних нервових сплетень, відмічались поодинокі ледь специфічно-флуоресціюючі волокна з варикозно розширеними терміналями (рис. 6.10, 6.11), що свідчило про різке виснаження катехоламінів. У цих ділянках, при співставленні препаратів, забарвлених за методом Ван Гізона, визначались найбільш виражені склеротичні зміни.

Кількісним підрахунком встановлено, що щільність адренергічних сплетень у щурів дорепродуктивного віку зменшилася в 2,3 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем у ПП і в 4 рази ( $p < 0,001$ ) у ЛШ. У тварин репродуктивного віку динаміка змін у цей термін експерименту була дещо іншою: відносна площа АдНВ у ПП зменшилася в 1,3 рази ( $p < 0,01$ ) порівняно

з контролем, а в ЛШ залишилася на 25,6 % ( $p < 0,05$ ) вищою від контрольних значень.

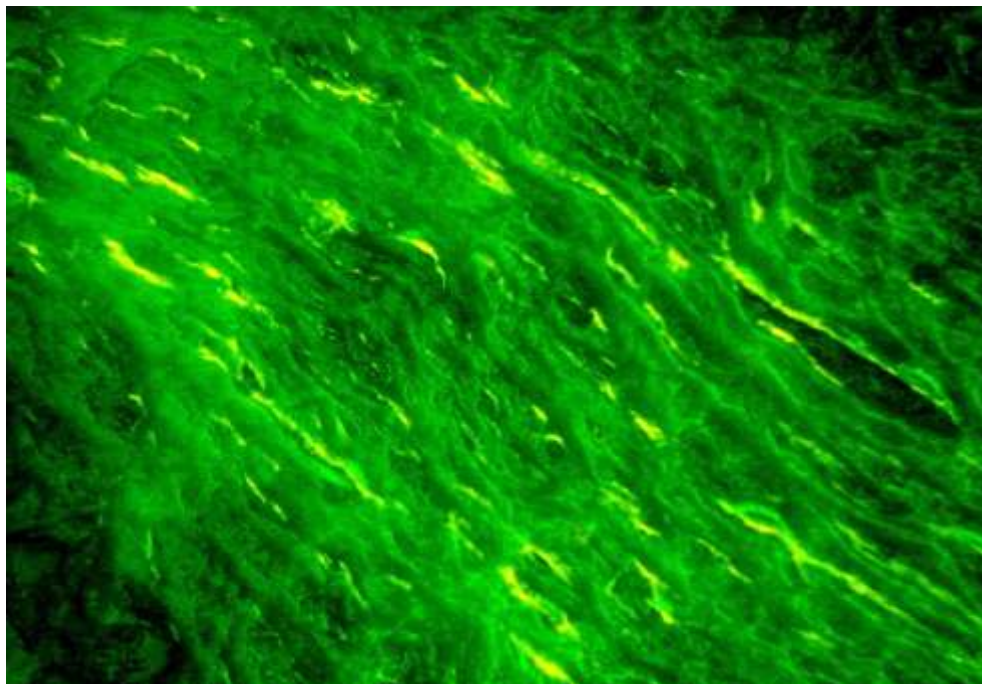


Рис.6.10. Адренергічні нервові волокна міокарда лівого шлуночка при експериментальній гіперглікемії тривалістю три місяці, щур репродуктивного віку. Параформальдегід-флуоресцентний метод. Зб. 300.

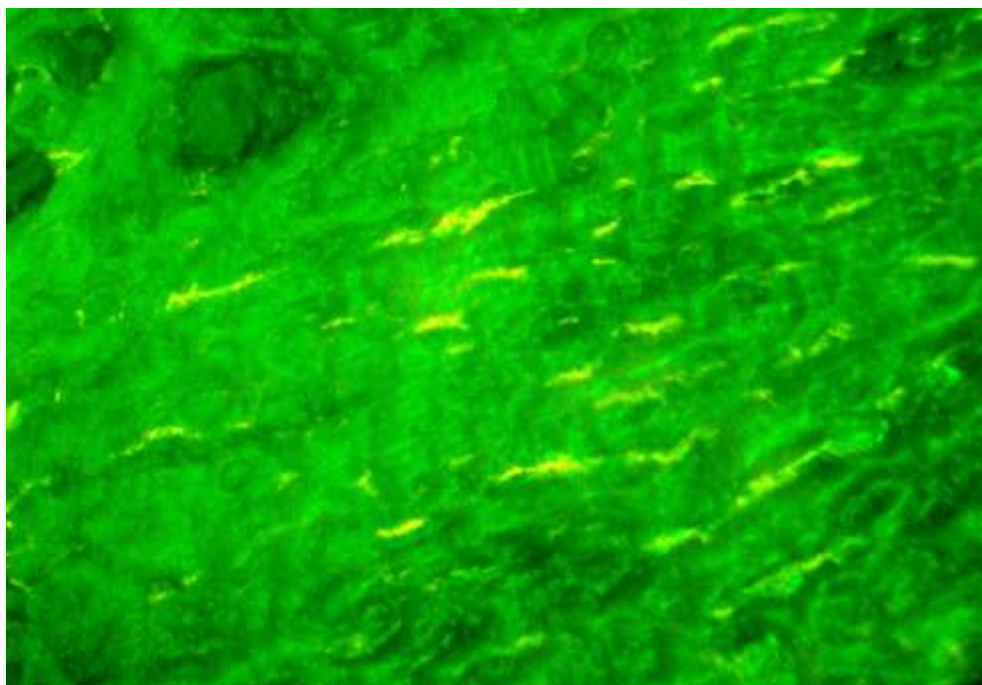


Рис. 6.11. Адренергічні нервові волокна міокарда лівого шлуночка при експериментальній гіперглікемії тривалістю три місяці, щур дорепродуктивного віку. Параформальдегід-флуоресцентний метод. Зб. 300.



При тримісячній гіперглікемії ХпНВ стали потоншені та вкорочені і займали меншу площу, переважна більшість їх була світло-коричневого забарвлення порівняно з чорно-коричневим у контрольних щурів (рис. 6.12).

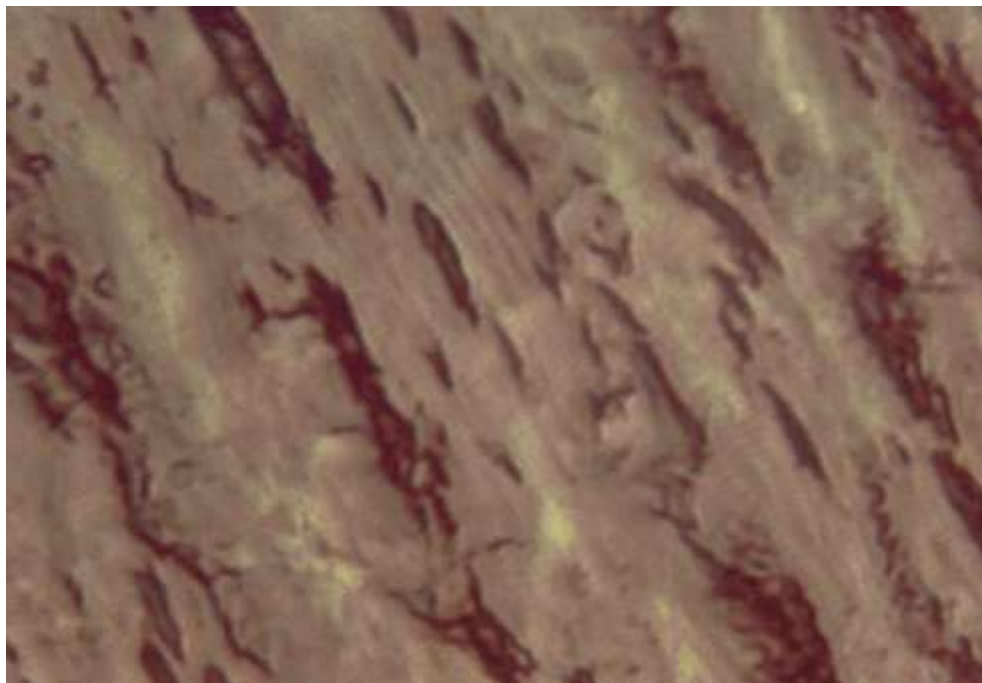


Рис. 6.12. Холінестеразопозитивні нервові волокна міокарда правого передсердя при експериментальній гіперглікемії тривалістю три місяці, щур репродуктивного віку. Метод *Crevier* і *Belanger* в модифікації *Savay* і *Csillik* з використанням ультразвуку. Зб. 900.

Морфометричними вимірами встановлено, що у тварин дорепродуктивного віку щільність ХпНВ у ПП порівняно з попереднім терміном дослідження статистично вірогідно зменшилася на 55,4 % ( $p < 0,002$ ), причому цей показник став в 3,5 рази меншим за контрольні дані; у ЛШ – відносна площа ХпНВ стала в 2 рази меншою від величини контролю. Щільність ХпНВ у ПП тварин репродуктивного віку порівняно з другим місяцем дослідження знизилась на 19,8 % ( $p < 0,01$ ) і стала в 1,6 рази ( $p < 0,001$ ) меншою від контрольних значень; відносна площа ХпНВ у ЛШ зменшилася в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з даними контролю.



Слід зазначити, що холінестераза не є селективним маркером холінергічних нейронів, а тому гістохімічні показники щільності холінестеразопозитивних нервових сплетень в серці можуть бути дещо завищені [200].

Отже, на основі даних гістохімічного і морфометричного дослідження автономної іннервації міокарда правого передсердя і лівого шлуночка тварин дорепродуктивного і репродуктивного віку можна стверджувати наступне:

1. При експериментальній стійкій гіперглікемії в автономній іннервації міокарда правого передсердя і лівого шлуночка виникають морфологічні порушення, що проявляються в зміні щільності холін- і адренергічних нервових сплетень і залежать від тривалості гіперглікемії і віку тварин;

2. При експериментальній стійкій гіперглікемії в щурів обох вікових груп з першого місяця дослідження виникає прогресуюча парасимпатична, і з другого місяця, симпатична денервація міокарда правого передсердя і лівого шлуночка. Більш суттєві зміни показників щільності холін- і адренергічних нервових сплетень міокарда спостерігаються у тварин дорепродуктивного віку;

3. Щільність адренергічних нервових сплетень міокарда лівого шлуночка при тримісячній гіперглікемії у щурів дорепродуктивного віку зменшилася в 4 рази порівняно з контролем, а у тварин репродуктивного залишилася на 25,6 % ( $p < 0,05$ ) вищою від контрольних значень, що свідчить про кращі адаптаційні можливості тварин репродуктивного віку до умов гіперглікемії.

Результати досліджень, наведені в даному розділі, опубліковані в роботах [201, 202].

## РОЗДІЛ 7

### ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ

При розвитку будь-якого патологічного процесу в організмі є важливою оцінка його адаптаційних можливостей [167, 203]. Механізми адаптації організму контролюються комплексом взаємопов'язаних між собою регулюючих систем, які перші зазнають змін і випереджають по часу інші метаболічні, гемодинамічні, структурні порушення. Серцевий ритм може бути індикатором таких порушень і його оцінка має велике діагностичне і прогностичне значення [167]. Окрім того, ритм серця є маркером функціонального стану автономної нервової системи.

Математичний аналіз серцевого ритму інтактних тварин обох вікових груп показав посилення з віком симпатичних і послаблення парасимпатичних впливів на серце, що стверджується збільшенням величини ЧСС, зростанням АМо, ІН та зниженням ΔХ. Ці дані підтверджують і додаткові показники математичного аналізу ритму серця: ІВР, ВПР та ПАПР, які також з віком зростають.

Показники математичного аналізу серцевого ритму експериментальних та інтактних тварин дорепродуктивного і репродуктивного віку наведені в таблицях 7.1, 7.2.

Через місяць після ін'єкції стрептозотоцину у щурів обох вікових груп при аналізі кардіоінтервалограм зареєстровано прояви синдрому напруження регуляторних систем, що стверджується суттєвими змінами вегетативного балансу, а саме зменшенням парасимпатичних і посиленням симпатичних впливів на серце. Відмічалось зростання величини ЧСС: на 20,9 % ( $p < 0,001$ ) у щурів дорепродуктивного віку і на 11,0 % ( $p < 0,002$ ) у тварин репродуктивного віку.

Числове значення  $M_o$  порівняно з контролем змінилось обернено пропорційно до величини ЧСС, а саме на 20,6 % ( $p < 0,001$ ) у статевонезрілих тварин і на 10,6 % ( $p < 0,02$ ) у щурів репродуктивного віку.

Таблиця 7.1

**Показники математичного аналізу ритму серця у щурів  
дорепродуктивного віку при експериментальній стійкій гіперглікемії**

Показник	Термін дослідження					
	1 місяць		2 місяць		3 місяць	
	ЕГ	контроль	ЕГ	контроль	ЕГ	контроль
$M_o$ , с	0,1300 ±0,003 1	0,1568 ±0,0031 2	0,1755 ±0,0024 3	0,1442 ±0,0037 4	0,1757 ±0,0015 5	0,1427 ±0,0045 6
АМ <sub>о</sub> , %	44,3 ±3,1 7	28,2 ±1,6 8	47,2 ±2,7 9	36,5 ±1,5 10	44,8 ±2,1 11	37,5 ±1,6 12
$\Delta X$ , с	0,0030 ±0,0003 13	0,0057 ±0,0003 14	0,0038 ±0,0003 15	0,0032 ±0,0002 16	0,0037 ±0,0003 17	0,0033 ±0,0002 18
ЧСС, уд/хв	463 ±11 19	383 ±7 20	342 ±5 21	417 ±11 22	341 ±3 23	422 ±15 24
ІН	59192 ±7628 25	16057 ±1006 26	36592 ±4201 27	40537 ±2815 28	36332 ±4204 29	40731 ±3907 30
ІВР	15,43 ±2,10 31	5,02 ±0,27 32	12,89 ±1,61 33	11,71 ±0,87 34	12,82 ±1,53 35	11,54 ±0,99 36
ВПР	2,67 ±0,30 37	1,14 ±0,07 38	1,53 ±0,11 39	2,22 ±0,12 40	1,60 ±0,12 41	2,15 ±0,16 42
ПАПР	0,341 ±0,020 43	0,179 ±0,009 44	0,268 ±0,016 45	0,252 ±0,008 46	0,254 ±0,012 47	0,263 ±0,015 48
Примітка: $p_{1-2} < 0,001$ ; $p_{7-8} < 0,001$ ; $p_{13-14} < 0,001$ ; $p_{19-20} < 0,001$ ; $p_{25-26} < 0,001$ ; $p_{31-32} < 0,001$ ; $p_{37-38} < 0,001$ ; $p_{43-44} < 0,001$ ; $p_{1-3} < 0,01$ ; $p_{7-9} > 0,05$ ; $p_{13-15} > 0,05$ ; $p_{19-21} < 0,001$ ; $p_{25-27} < 0,05$ ; $p_{31-33} > 0,05$ ; $p_{37-39} < 0,01$ ; $p_{43-45} < 0,02$ ; $p_{5-6} < 0,001$ ; $p_{11-12} < 0,02$ ; $p_{17-18} > 0,05$ ; $p_{23-24} < 0,001$ ; $p_{29-30} > 0,05$ ; $p_{35-36} > 0,05$ ; $p_{41-42} < 0,05$ ; $p_{47-48} > 0,05$ .						

Таблиця 7.2

**Показники математичного аналізу ритму серця щурів  
репродуктивного віку при експериментальній стійкій гіперглікемії**

Показник	Термін дослідження					
	1 місяць		2 місяць		3 місяць	
	ЕГ	контроль	ЕГ	контроль	ЕГ	контроль
Мо, с	0,1352 ±0,0031 1	0,1513 ±0,0018 2	0,1503 ±0,0060 3	0,1420 ±0,0034 4	0,1508 ±0,0048 5	0,1408 ±0,0034 6
АМо, %	38,3 ±2,1 7	27,8 ±1,9 8	28,8 ±1,6 9	32,2 ±1,0 10	27,5 ±2,3 11	34,3 ±1,1 12
ΔХ, с	0,0033 ±0,0002 13	0,0047 ±0,0003 14	0,0072 ±0,0003 15	0,0043 ±0,0002 16	0,0077 ±0,0003 17	0,0045 ±0,0003 18
ЧСС, уд/хв	445 ±10 19	396 ±4 20	398 ±16 21	422 ±10 22	396 ±13 23	425 ±10 24
ІН	43989 ±4884 25	20642 ±2637 26	13946 ±1784 27	26772 ±2089 28	12333 ±1652 29	27952 ±2514 30
ІВР	11,87 ±1,13 31	6,22 ±0,75 32	4,09 ±0,37 33	7,54 ±0,48 34	3,64 ±0,38 35	7,80 ±0,52 36
ВПР	2,24 ±0,16 37	1,45 ±0,10 38	0,95 ±0,08 39	1,65 ±0,09 40	0,88 ±0,05 41	1,62 ±0,13 42
ПАПР	0,281 ±0,020 43	0,184 ±0,014 44	0,195 ±0,016 45	0,227 ±0,010 46	0,185 ±0,020 47	0,245 ±0,013 48
Примітка: $p_{1-2}<0,02$ ; $p_{7-8}<0,01$ ; $p_{13-14}<0,001$ ; $p_{19-20}<0,002$ ; $p_{25-26}<0,002$ ; $p_{31-32}<0,002$ ; $p_{37-38}<0,002$ ; $p_{43-44}<0,001$ ; $p_{1-3}<0,05$ ; $p_{7-9}>0,01$ ; $p_{13-15}<0,001$ ; $p_{19-21}<0,05$ ; $p_{25-27}<0,001$ ; $p_{31-33}<0,001$ ; $p_{37-39}<0,001$ ; $p_{43-45}<0,01$ ; $p_{5-6}>0,05$ ; $p_{11-12}<0,05$ ; $p_{17-18}<0,001$ ; $p_{23-24}>0,05$ ; $p_{29-30}<0,001$ ; $p_{35-36}<0,001$ ; $p_{41-42}<0,001$ ; $p_{47-48}<0,05$ .						

Величина АМо зросла у тварин обох вікових груп: у щурів дорепродуктивного віку на 36,3 % ( $p<0,001$ ) і у щурів репродуктивного віку –

на 24,8 % ( $p < 0,01$ ), що відображало активність адренергічної ланки і посилення централізації ритму серця. Показник  $\Delta X$ , який свідчить про вклад блукаючого нерва у формування серцевого ритму, у щурів обох вікових груп суттєво зменшився.

Істотні зміни відмічались і з боку показника ІН, що також характеризує ступінь централізації ритмом серця і який у тварин дорепродуктивного віку зріс у 3,7 раза, а у щурів репродуктивного віку – у 2,1 раза. Зважаючи на більш високі значення АМо і ІН у щурів дорепродуктивного віку, ритм серця в них формується при більш високих, ніж у тварин репродуктивного віку, адренергічних впливах як через нервовий, так і через гуморальний канали регуляції.

Аналіз додаткових показників адренергічно-холінергічних співвідношень також підтвердив переважний вплив симпатичної нервової системи на діяльність серця при одномісячній експериментальній стійкій гіперглікемії. Показник адекватності процесів регуляції (ПАПР) збільшився на 34,5 % ( $p < 0,01$ ) у тварин репродуктивного віку і на 47,5 % ( $p < 0,001$ ) у щурів дорепродуктивного віку, що свідчило про високу мобілізацію компенсаторно-приспосувальних процесів поряд з надмірною централізацією управління ритмом серця.

Вегетативний показник ритму (ВІР), значення якого у тварин дорепродуктивного віку зросло у 2,3 раза, а у щурів репродуктивного віку – у 1,5 раза, свідчило про зменшення активності автономного контуру регуляції. Величина індексу вегетативної рівноваги (ІВР) на першому місяці експериментальної гіперглікемії також збільшилась: у тварин дорепродуктивного на 67,5 % ( $p < 0,001$ ), репродуктивного віку – на 47,6 % ( $p < 0,002$ ), що ще раз підтверджувало послаблення автоматизації ритмом серця і активізацію адренергічної ланки АНС. Останні два показники вказують і на напругу адаптації в щурів обох вікових груп.

Математичний аналіз серцевого ритму через два місяці після ін'єкції стрептозотоцину у тварин репродуктивного віку продемонстрував

координовані зміни його показників: ЧСС знизилася на 10,6 % ( $p < 0,05$ ), величина  $M_o$  зросла на 10,0 % ( $p < 0,05$ ),  $A M_o$  зменшилася на 24,8 % ( $p < 0,01$ ) і показник  $\Delta X$  зріс в 2,2 рази. У щурів дорепродуктивного віку відмічалась деяка неузгодженість в динаміці змін цих параметрів: якщо величина ЧСС знизилася на 26,2 % ( $p < 0,001$ ) і мода ( $M_o$ ) зросла на 25,9 % ( $p < 0,001$ ), то значення показників  $\Delta X$  і  $A M_o$ , порівняно з першим місяцем дослідження статистично вірогідно не змінились.

За таких умов, ІН у тварин дорепродуктивного віку зменшився на 38,2 % ( $p < 0,05$ ) і статистично вірогідно не відрізнявся від групи вікового контролю. У щурів репродуктивного віку цей показник порівняно з попереднім терміном дослідження знизився на 68,3 % ( $p < 0,001$ ) і став в 1,9 раза меншим від контрольних значень.

ІВР при двомісячній стійкій гіперглікемії у тварин дорепродуктивного віку, внаслідок статистично недостовірних змін  $\Delta X$  і  $A M_o$  відповідно статистично вірогідно не відрізнявся від даних попереднього терміну дослідження і від значень групи вікового контролю. У щурів репродуктивного віку величина ІВР знизилася в 2,9 рази і стала на 84,4 % ( $p < 0,001$ ) меншою від контрольних даних, що вказувало на активізацію холінергічних процесів і посилення процесів саморегуляції. Величина ВПР у цей термін експерименту знизилася на 42,7 % ( $p < 0,01$ ) у тварин дорепродуктивного віку і на 57,6 % ( $p < 0,001$ ) у щурів репродуктивного віку, що підтверджувало зміщення балансу в бік переважання активності парасимпатичного відділу АНС.

На послаблення централізації ритмом серця в цей термін дослідження вказувало і зниження ПАПР на 21,4 % ( $p < 0,02$ ) у тварин дорепродуктивного віку і на 30,6 % ( $p < 0,01$ ) у щурів репродуктивного віку.

При тримісячній експериментальній гіперглікемії показники кардіоінтервалометрії ( ЧСС,  $M_o$ ,  $A M_o$  і  $\Delta X$ ) у тварин обох вікових груп статистично вірогідно не відрізнялись від показників отриманих у попередній строк експерименту. Однак, порівняно з групою вікового

контролю, показник Мо у тварин дорепродуктивного віку був вищим на 18,8 % ( $p < 0,001$ ), ЧСС на 23,8 % ( $p < 0,001$ ) меншою, АМо вищою на 16,8 % ( $p < 0,02$ ). ІН, ІВР та ПАПР у цей термін дослідження статистично вірогідно не відрізнялись від даних отриманих на етапі двомісячної гіперглікемії і від групи вікового контролю. ВПР був на 34,4 % ( $p < 0,05$ ) меншим від контрольних значень і не відрізнявся від показника отриманого на другому місяці експерименту.

У тварин репродуктивного віку в цей термін дослідження показники Мо та ЧСС статистично вірогідно не відрізнялись від даних вікового контролю, лише АМо була меншою контрольних значень на 24,7 % ( $p < 0,05$ ). ІН був у 2,3 раза, ІВР у 2,1 раза і ВПР в 1,8 раза меншими контрольних значень. ПАПР відрізнявся від контрольного показника в меншу сторону на 32,4 % ( $p < 0,05$ ).

При вивченні основних показників математичного аналізу автономної регуляції серцевого ритму тварин обох вікових груп упродовж всього експерименту встановлено, що Мо, яка характеризує стан адренергічних впливів на серце, в умовах стійкої гіперглікемії з другого місяця експерименту у тварин обох вікових груп наростала, що свідчило про обмеження таких впливів на серце. Сумарне збільшення величини Мо у тварин дорепродуктивного віку після тимчасового її зниження при одномісячній гіперглікемії, в кінці експерименту склало – 35,2 %, у тварин репродуктивного віку – 11,5 %, що вказувало на суттєве зниження адренергічних впливів на міокард у щурів дорепродуктивного віку.

АМо, що відображає центральну регуляцію синоатріального вузла через симпатоадреналові механізми у щурів дорепродуктивного віку на протязі всього експерименту була вищою даних групи контролю. У тварин репродуктивного віку АМо на першому місяці дослідження була вищою і в наступні два місяці меншою величини контролю (тобто поступово знижувалась), що також підтверджувало зниження активності



симпатоадреналових впливів в динаміці перебігу експериментальної гіперглікемії.

Варіаційний розмах ( $\Delta X$ ) – після достовірного зменшення на першому місяці експерименту у тварин дорепродуктивного віку, майже не змінювався в наступні терміни дослідження. У тварин репродуктивного віку після зниження на етапі одномісячної гіперглікемії, спостерігалось його зростання на другому місяці із збереженням величини показника до кінця експерименту, що свідчило про збільшення участі холінергічних впливів в регуляції ритму серця.

Зниження ІН на другому і третьому місяцях експерименту вказувало на те, що роль центральних регуляторних механізмів в умовах гіперглікемії знецінюється і синусовий ритм формується, головним чином, периферичними механізмами регуляції, що представлені постгангліонарними холінергічними закінченнями і пейсмейкерами синоатріального вузла.

Отже, на основі даних математичного аналізу серцевого ритму тварин різного віку з стійкою гіперглікемією можна стверджувати наступне:

1. Характер змін вегетативної регуляції ритмом серця при експериментальній гіперглікемії залежить від тривалості останньої і віку тварин;

2. У тварин обох вікових груп при одномісячній гіперглікемії відмічається активація адренергічного та зменшення холінергічного контролю вегетативної регуляції серця і, як свідчать показники АМо і ЧСС, посилення симпатичних впливів на серце здійснюється одночасно через нервовий і гуморальний канали регуляції;

3. При тривалій гіперглікемії (два і три місяці) спостерігається збільшення участі холінергічних впливів у регуляції ритму серця і зниження активності симпатичного відділу автономної нервової системи;

4. Помірне посилення процесів саморегуляції у тварин репродуктивного віку на другому і третьому місяці експерименту може

вказувати на їх кращі адаптаційні можливості до умов хронічної гіперглікемії;

5. У щурів дорепродуктивного віку при тримісячній гіперглікемії відмічається виражена брадикардія, що не супроводжується змінами з боку показників ІН, ІВР та ПАПР, що свідчить про неузгодженість діяльності автономного і центрального контурів регуляції ритмом серця і відображає втрату цих тварин до повноцінної адаптації.

Основні положення даного розділу викладені в наступних публікаціях:  
[204, 205].

## РОЗДІЛ 8

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Із даних аналізу літератури випливає, що пато- і морфогенез серцево-судинних ускладнень ЦД залишається динамічною і актуальною проблемою. Це обумовлено як збільшенням кількості таких ускладнень, так і ранньою появою їх з швидким розвитком СН у дітей і підлітків, наслідком чого є інвалідизація і передчасна смерть осіб молодого працездатного віку [158, 161, 206]. З'ясування морфологічних основ СН при ЦД має велике значення не тільки для поглиблення знань стосовно патогенезу, але й для створення моделі адекватних методів її профілактики та лікування [10, 16].

Однією з головних причин виникнення СН у пацієнтів хворих на ЦД є специфічне ураження серцевого м'яза – діабетична кардіоміопатія (ДКМП), в основі якої лежать різноманітні структурно-функціональні порушення [15, 18, 25, 34, 41]. Механізм її розвитку, незважаючи на численні клінічні і експериментальні дослідження, остаточно не з'ясований. Особлива увага дослідників спрямована на вивчення морфофункціональних змін, які виникають при ДКМП на тканинному, клітинному і субклітинному рівнях організації міокарда, що обумовлюють структурно-метаболичні, адаптаційні і регенераторні процеси в серці [17, 63, 207]. Не менш важливим є з'ясування особливостей структурної перебудови автономних нервів міокарда, оскільки їх ураження (ДАНС) визначає прогноз життя пацієнтів з ЦД і ДКМП. В полі зору науковців залишається відкритим питання стосовно вікового аспекту серцево-судинних ускладнень при ЦД, адже не у всі періоди онтогенезу встановлені особливості їх маніфестації і перебігу.

Метою проведеного дослідження було вивчити особливості ремоделювання серця на органному, тканинному, клітинному та субклітинному рівнях його структурної організації при експериментальній стійкій гіперглікемії у щурів дорепродуктивного (період статевого дозрівання) і репродуктивного віку (статевозрілих). Вибір

експериментальних тварин був обумовлений з двох позицій: по-перше, щури відносно стійкі до атеросклерозу і тому ураження серця відбувається лише завдяки діабет-індукованій кардіоміопатії, і, по друге, характер становлення структурної організації міокарда щурів подібний до людського [149, 186]. Моделювання хронічної гіперглікемії здійснювали одноразовою внутрішньоочеревиною ін'єкцією стрептозотоцину, через три дні після якої у тварин встановився постійний високий рівень концентрації глюкози крові.

У тварин дорепродуктивного і репродуктивного віку в умовах одномісячної стійкої гіперглікемії порівняно з групою вікового контролю був відмічений дефіцит приросту маси тіла, відповідно на 37,0 і 7,7 %. Як показало біометричне дослідження серця в цей термін експерименту, дефіцит приросту маси тіла поєднувався з дефіцитом приросту маси серця. Відсутність приросту в масі тіла і масі серця при експериментальній стійкій гіперглікемії зазначена і іншими дослідниками [208, 209, 210]. Розвивалась відносна гіпертрофія серця і, зокрема, ЛШ, про що свідчили високі значення СІ та низькі ІШ. Просторові характеристики камер серця при одномісячній гіперглікемії не змінювалися, що можна кваліфікувати як компенсаторно-приспосувальну реакцію міокарда.

Для з'ясування механізмів ремоделювання серця при хронічній гіперглікемії на тканинному і клітинному рівнях його організації було проведено гістологічне і гістостереометричне дослідження ЛШ. Результати його показали, що при одномісячній гіперглікемії у тварин обох вікових груп розвинулась гіпертрофія кардіоміоцитів, що забезпечувалась збереженою трофічною функцією стромі. Це підтверджувалось збільшенням показників діаметра кардіоміоцитів, індексу їх трофіки, відносного об'єму судин, стромально-кардіоміоцитарного індексу. Збільшення відносного об'єму функціонуючих судин можна вважати одним із проявів компенсаторно-приспосувальної реакції, що спрямована на підтримання метаболічних процесів у міокарді.

Збільшення показників стромально-кардіоміоцитарного індексу в цей термін експерименту було обумовлене і зростанням сполучнотканинного компоненту, що також є адаптаційною реакцією, спрямованою на збереження архітекtonіки органа.

Статистично вірогідне збільшення площі та периметру ядер кардіоміоцитів у тварин обох вікових груп при одномісячній гіперглікемії вказувало на їх високу морфофункціональну активність, віддзеркалюючи таким чином процеси гіпертрофії міокарда на клітинному рівні. Слід зазначити, що відносний об'єм кардіоміоцитів у тварин обох вікових груп зменшився, що свідчило про зниження кількості активно функціонуючих клітин. Останнє підтверджувалось даними кількісного підрахунку гейденгайнпозитивних кардіоміоцитів, відсоток яких у тварин дорепродуктивного віку в цей термін дослідження склав  $18,40 \pm 0,93$ , у тварин репродуктивного віку –  $9,30 \pm 0,43$ .

Отже, отримані морфометричні параметри свідчать про переважно компенсаторно-приспосувальний характер ремоделювання серця при одномісячній гіперглікемії. Провідну роль у його адаптації до діабетичних умов відіграє гіпертрофія кардіоміоцитів з явищами неоваскуляризації міокарда [63]. Разом з тим, некроз кардіоміоцитів, що виникає внаслідок їх біохімічного пошкодження, сприяє розвитку реактивного фіброзу і формуванню діабетичної кардіоміопатії [15, 70, 211]. Більш виражений прояв гіпертрофії м'язових волокон при одномісячній гіперглікемії у щурів дорепродуктивного віку (на 16,4 % вищий за контрольний) порівняно із зрілими (на 4,8 % вищий за контрольний) досить важко пояснити, оскільки ступінь гіпертрофії міокарда і характер його адаптації до нових умов залежить від цілого ряду інтра- та екстракардіальних чинників [180, 188].

При мікроскопічному дослідженні міокарда у тварин обох вікових груп за умов одномісячної гіперглікемії було встановлено гетерогенність його гістологічної структури, що полягала в присутності як нерівномірно гіпертрофованих, так і світлооптично незмінених м'язових волокон поряд із

ушкодженими, мозаїчності забарвлення цитоплазми кардіоміоцитів кислими барвниками. Виявлена нерівномірність гіпертрофії міокарда може бути пов'язана з утворенням вогнищ некрозу. Мозаїчність забарвлення кардіоміоцитів обумовлена наявністю деструктивно змінених клітин і клітин з незміненими тинкторіальними властивостями. Так, причиною розвитку ацидофілії клітин, як правило, є контрактурні ушкодження, некроз кардіоміоцитів. Послаблення ацидофілії і просвітлення їх цитоплазми є однією з ознак внутрішньоклітинного міоцитолізу [189].

У цей термін експерименту також була відмічена посилена зернистість цитоплазми кардіоміоцитів, хвилеподібна деформація окремих м'язових волокон з ділянками їх фрагментації, поліморфізм ядер і периваскулярний склероз. Хвилеподібна деформація м'язових волокон і їх фрагментація є ознакою гіпоксичного пошкодження міокарда. Відмічена нами поява дрібних зерен, що розташовувалися компактно і не виходили за межі клітини, ймовірно за все пояснюється гіпертрофією та гіперплазією ультраструктур кардіоміоцитів. Ядра останніх при одномісячній гіперглікемії характеризувались поліморфізмом за формою, розмірами, сприйняттям барвників, проте частіше траплялися клітини з великими гіперхромними ядрами, що є одним із проявів гіпертрофії міокарда [212].

Значними в цей термін дослідження були гемодинамічні порушення, а саме, виявлявся спазм і парез артерій та артеріол, повнокров'я вен різного калібру, капілярні стази, сладж-феномен, вогнищевий діapedез еритроцитів. Венозне повнокров'я в поєднанні зі спазмом дрібних артерій є компенсаторною реакцією, що попереджає повнокров'я капілярів. З повнокров'ям вен різного калібру було пов'язано і виявлення у цей термін експерименту гіпереластозу артерій, що також є однією із компенсаторно-приспосувальних реакцій, спрямованих на підтримання гомеостазу мікроциркуляторного русла. Сладж еритроцитів, що перекривають просвіти капілярів, може бути причиною розвитку гіпоксії тканин. Виявлені зміни з боку стінки судин (потовщення з набряком ендотеліальних клітин і

злущуванням частини із них у просвіт судин) зумовлюють порушення транскапілярного обміну в міокарді при гіперглікемії.

Субмікроскопічне дослідження міокарда лівого шлуночка через місяць після ін'єкції стрептозотоцину показало неспецифічний гетерогенний характер внутрішньоклітинної реорганізації кардіоміоцитів. Гетерогенність полягала в наявності клітин як з ознаками деструкції, так і з проявами підвищеної функціональної активності, а також їх поєднанням. Кардіоміоцити, в яких були виявлені більш товсті пучки міофібрил, гіперплазія мітохондрій та більші розміри ядер, описані в літературі при гіпертрофії міокарда [212]. В ядрах таких клітин відмічали значний вміст у каріоплазмі еухроматину, збільшення кількості і розмірів ядерних пор, що свідчило про активну синтетичну функцію ядер і посилення процесів обміну речовин між ними і цитоплазмою. Розширення каналців ендоплазматичної сітки і гіперплазія елементів комплексу Гольджі також вказували на активні синтетичні процеси, які відбувалися в цих кардіоміоцитах. Функціональна залежність їх скоротливого апарату від співдружньо працюючих органел обумовлювала нерівномірне поздовжнє розщеплення міофібрил з вбудовуванням в утворені щілини мітохондрій, ендоплазматичної сітки тощо. Таке явище можна пояснити підвищеним енергетичним забезпеченням за умов наростання маси міоцитарного компонента, що також характерно для гіпертрофії міокарда. Гіпертрофію кардіоміоцитів поряд із гіперплазією окремих органел доцільно розцінювати як адаптивний процес ремоделювання серця в морфогенезі діабетичної кардіоміопатії.

Виявлені при субмікроскопічному дослідженні кардіоміоцити з ознаками лізису скоротливих структур, від вогнищового в зоні Z-ліній і вставних дисків до зникнення всіх міофіламентів в межах одного саркомера, згідно літературних даних є морфологічним субстратом регенераторно-пластичної недостатності міокарда [74]. Наявність зон перескорочення міофібрил свідчила про контрактурні ушкодження кардіоміоцитів [212]. Мітохондрії в деструктивно змінених клітинах були набряклі, з електронно-



прозорим матриксом, кристи зруйновані. Ядра характеризувались наявністю неглибоких інвагінацій каріолеми з її локальним відшаруванням і розширенням перинуклеарного простору.

Слід зазначити, що виявлена на субмікроскопічному рівні гетерогенність структурних пошкоджень міокарда в літературі розцінюється як один з проявів його компенсаторно-приспосувальної реакції, оскільки вона визначає максимальні можливості субклітинних структур для становлення адаптаційних процесів за умов патології [213].

Відомо, що при ЦД в енергетичному апараті кардіоміоцитів виникають функціональні і структурні зміни [24, 32, 37, 80, 85]. Стан мітохондрій при одномісячній гіперглікемії свідчив як про порушення енергетичних процесів у клітинах – наявність "темних" мітохондрій, так і на адаптаційну реакцію кардіоміоцитів (гіперплазія "світлих" мітохондрій) до умов підвищених енергетичних потреб. "Феномен" скупчення мітохондрій у підсарколемальній ділянці також може вказувати на компенсаторно-приспосувальну реакцію енергетичного апарату на вплив гіперглікемії. Варто сказати, що наявність у кардіоміоцитах вакуолізованих мітохондрій може бути одним із проявів гідропічної дистрофії міокарда. Виявлені в контакті з мітохондріями в цей термін дослідження ліпідні включення є результатом порушення утилізації жирних кислот [15, 85].

Суттєвих змін у цей термін експерименту на субмікроскопічному рівні зазнавало мікроциркуляторне русло міокарда. Відмічали гіпертрофію ядер і набряк цитоплазми ендотеліоцитів, де містилась велика кількість мікропіноцитозних пухирців, що свідчило про посилення обмінних процесів через ендотелій гемокапілярів. Виявлене при електронно-мікроскопічному дослідженні в обох групах тварин потовщення базальної мембрани ендотелію капілярів розглядається в літературі як одна з характерних ознак розвитку діабетичної мікроангіопатії [11, 15, 47]. Звуження просвіту гемокапілярів у поєднанні з агрегацією формених елементів крові є причиною руйнування судин і виникнення плазморагій [72].

Зміни, виявлені в міокарді щурів при одномісячній гіперглікемії з боку вставних дисків (набряк, фрагментація) є морфологічною основою порушень проведення скоротливих імпульсів та обміну речовин між сусідніми кардіоміоцитами, а відповідно і причиною їх неодночасного скорочення і виникнення аритмій [82].

Субмікроскопічні зміни скоротливого, ядерного і енергетичного апарату міоендокринних клітин вушок серця в основному повторювали вищеописані зміни в міокарді лівого шлуночка. У секреторному апараті при одномісячній гіперглікемії було встановлено збільшення кількості секреторних гранул, серед яких переважали зрілі форми і гранули у стадії формування, які розміщувались не тільки поблизу ядра, але й в інших ділянках клітини, що свідчило про активацію процесів синтезу і накопичення ПНУП та гальмування його виведення. Такий характер змін слід розцінювати як компенсаторно-приспосувальну реакцію міокарда вушок серця, що спрямована на збереження водно-сольового гомеостазу при розвитку гіперглікемії. Цій морфологічній картині, як правило, відповідає зниження активності системи натрій-уретичних пептидів, що проявляється зменшенням концентрації ПНУП у крові [137]. Важливо зазначити, що в міоендокринних клітинах, частіше ніж у міокарді лівого шлуночка реєстрували гіперплазію елементів комплексу Гольджі і розширений ендоплазматичний ретикулум. Одні дослідники пов'язують розширення ендоплазматичної сітки в діабетичному серці з безпосереднім впливом гіперглікемії [214], інші обумовлюють його посиленням синтезом попередників натрій-уретичних пептидів [215].

Комплексним морфологічним дослідженням встановлено гетерогенний характер змін холінергічної та адренергічної іннервації міокарда при одномісячній гіперглікемії. Так, у тварин обох вікових груп виявлено посилення флуоресценції катехоламінів і збільшення відносної щільності адренергічних нервових волокон у правому передсерді і лівому шлуночку. Кількісним підрахунком встановлено, що щільність цих волокон у правому

передсерді зросла більш суттєво у тварин дорепродуктивного віку, а у лівому шлуночку це зростання було дещо більшим у тварин репродуктивного віку. Збільшення кількості адренергічних нервових сплетень необхідне для забезпечення компенсаторного ангиогенезу, що спостерігається в процесі адаптації серця до патологічних умов [198, 216].

Зменшення показників щільності розташування холінергезопозитивних нервових волокон відмічено як у правому передсерді (на 20,2 % у тварин дорепродуктивного віку і на 16,0 % – у щурів репродуктивного віку), так і в лівому шлуночку, однак в останньому воно було статистично недостовірним. Ці дані доказують первинне, раннє ураження парасимпатичної ланки автономної нервової системи. Таким чином, зазначені особливості реструктуризації автономних нервів можна розцінювати як посилення симпатичного впливу на функцію міокарда у відповідь на гіперглікемію. Це знайшло своє підтвердження в даних кардіоінтервалометрії.

При одномісячній гіперглікемії у тварин обох вікових груп спостерігався виражений симпатикотонічний характер розподілу кардіоінтервалів, що на початкових стадіях серцево-судинних ускладнень цукрового діабету розцінюється як компенсаторно-приспосувальна реакція, спрямована на підвищення енергозабезпечення, кровопостачання, посилення метаболізму в міокарді [118]. Показники математичного аналізу серцевого ритму в цей термін експерименту вказували на домінування центрального контуру регуляції, активацію адренергічного та зменшення холінергічного контролю діяльності серця, причому посилення симпатичних впливів здійснювалось одночасно через нервовий і гуморальний канали. Більш виражений ступінь збільшення ІН у щурів дорепродуктивного віку свідчить про те, що ритм серця в них формується при більш високих, ніж у тварин репродуктивного віку, адренергічних впливах і, разом з тим, вказує на зниження в них діапазону адаптивних реакцій.

Співставляючи дані морфологічного дослідження міокарда з показниками математичного аналізу серцевого ритму, можна зробити висновки, що високий ступінь напруження регуляторних систем у тварин дорепродуктивного віку при експериментальній стійкій гіперглікемії тривалістю один місяць має негативні наслідки впливу на серцевий м'яз, що морфологічно проявляється у більш виражених деструктивних змінах кардіоміоцитів як на тканинному, так і на ультраструктурному рівні.

За даними літератури, симпатична і парасимпатична дисфункція, що спостерігається при стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті у тварин корелює з біохімічними і морфологічними змінами в адренергічній і холінергічній ланках автономної нервової системи [108]. Проведена кардіоінтервалометрія і морфологічне дослідження автономних нервів міокарда правого передсердя і лівого шлуночка при експериментальній гіперглікемії підтвердили наявність такої кореляції.

Позитивний вплив симпато-адреналової системи на міокард полягає у наступних компенсаторних ефектах: розвитку гіпертрофії, посиленні скоротливої функції, тахікардії. Разом з тим, адренергічні впливи на міокард сприяють його метаболічному пошкодженню і ремоделюванню [47, 109, 110, 111]. Ультраструктурно це виражається в розвитку контрактур міофібрил, порушенням упорядкованого розташування саркомерів, потовщенням Z-ліній. Надлишок катехоламінів, окрім того стимулює активацію перекисного окислення ліпідів, наслідком якого є деструкція мембран внутрішньоклітинних органел, що призводить до електричної нестабільності міокарда і порушення скоротливої функції серця [15, 47, 52].

Отже, результати комплексного дослідження серця щурів різного віку при експериментальній стійкій гіперглікемії тривалістю один місяць показали, що в ньому розвивається складний комплекс компенсаторно-приспосувальних і деструктивних процесів на всіх рівнях структурної організації. Однак, в цілому, ремоделювання серця в цей термін дослідження

відбувалось за гіпертрофічним типом і мало компенсаторно-приспосувальний характер.

При двомісячній гіперглікемії у тварин обох вікових груп статистично вірогідно зменшилась маса тіла і стала суттєво відрізнятися від маси тіла контрольних щурів того ж віку. Характер змін масо-планіметричних параметрів серця у експериментальних тварин був різний. У тварин дорепродуктивного віку зростання показника серцевого індексу відбувалося переважно за рахунок суттєвої втрати маси тіла, натомість у щурів репродуктивного віку збільшення відносної маси серця було пов'язано із збільшенням його абсолютної маси. У зростанні останньої основну роль відігравав лівий шлуночок, що викликало зменшення значень шлуночкового індексу.

Свідченням деструктивного характеру перебудови серця у тварин дорепродуктивного віку в цей термін експерименту було зростання просторових характеристик шлуночків, переважно лівого, що підтверджувалося збільшенням планіметричного індексу. Масометрично-планіметричні індекси шлуночків зменшились. Отримані дані вказують на істотне порушення основ структурного гомеостазу на органному рівні, що, за даними Д. С. Саркісова (1997), негативно впливає на функцію серця та його гемодинаміку [213]. Просторова характеристика камер серця щурів репродуктивного віку в цей термін дослідження не змінилася, що поряд із збільшенням ступеня гіпертрофії міокарда, може свідчити про високий рівень функціонування адаптаційно-приспосувальних механізмів.

За даними морфометричної оцінки діаметра кардіоміоцитів, відносних об'ємів структурних компонентів міокарда лівого шлуночка тварин різних вікових груп, виведених з експерименту через два місяці після ін'єкції стрептозотоцину, встановлено відмінності в клітинному і тканинному механізмі ремоделювання серця. Так, діаметр кардіоміоцитів у щурів репродуктивного віку збільшився ще на 7,3 %, а їх відносний об'єм в міокарді знизився на 1,1 %. У тварин дорепродуктивного віку показники

діаметра і відносного об'єму кардіоміоцитів порівняно з попереднім етапом експерименту статистично вірогідно не змінились, хоча і спостерігалася тенденція до зниження їх значень. Динаміка інших гістостереометричних параметрів у тварин обох вікових груп була односпрямованою, хоча і більш виражена у тварин дорепродуктивного віку, – збільшення відносного об'єму сполучної тканини і зменшення відносного об'єму судин. При морфометричному аналізі стромально-кардіоміоцитарних співвідношень було встановлено, що вони суттєво перевищують показники інтактних тварин того ж віку. Індекс трофіки кардіоміоцитів порівняно з попереднім терміном дослідження зменшився, хоча все ще перевищував значення вікового контролю.

При проведенні каріометричного аналізу в цей термін експерименту було встановлено, що показники площі, периметра, індексу функціональної активності ядер кардіоміоцитів статистично вірогідно не відрізнялись від показників першого місяця, проте у щурів дорепродуктивного віку відмічалась тенденція до їх зниження.

При світлооптичному дослідженні міокарда лівого шлуночка у щурів обох вікових груп за умов двомісячної гіперглікемії відмічали виражену фенотипову гетерогенність кардіоміоцитів, посилення мозаїчності забарвлення їх цитоплазми кислими барвниками. Так, у більшості гістологічних зрізів було виявлено як гіпертрофовані, так і стоншені м'язові волокна, що може свідчити про асинхронність скоротливої здатності міокарда. Також у цей термін дослідження збільшилась кількість гейденгайнпозитивних (незворотньо ушкоджених) і контрактурно змінених клітин, особливо у тварин дорепродуктивного віку. Зросла кількість осередків з ознаками міоцитолізу і гіаліново-краплинної дистрофії. Відмічалось збільшення кількості лімфоїдноклітинних інфільтратів і підвищення колагеноутворення в стромі. В останній реєструвався значний набряк, що призводив до дезорганізації м'язових волокон. Зберігались гемодинамічні порушення. Окрім цього, було виявлено дрібні артерії і

артеріоли зі звуженими просвітами, явищами плазматичного просочування і гіалінозу їх стінок, еластоліз артерій і вен. Розвитку гіалінозу судин, як правило передують ушкодження ендотелію і його базальної мембрани з подальшим просяканням стінки судини білками плазми крові і адсорбцією їх на волокнистих структурах.

Електронно-мікроскопічне дослідження міокарда лівого шлуночка у тварин з експериментальною гіперглікемією тривалістю два місяці підтвердило наявність вираженої гетерогенності кардіоміоцитів на субклітинному рівні. Поряд з кардіоміоцитами зі звичайною ультраструктурою і ознаками гіперфункції були виявлені деструктивно змінені клітини, які за фенотиповими ознаками було віднесено до двох типів – "світлі" і "темні". Такі клітини частіше траплялись у міокарді щурів дорепродуктивного віку. Виявлений пул кардіоміоцитів може виступати морфологічним субстратом функціональної недостатності міокарда. Зокрема, зміни, що виявлені у "світлих" клітинах подібні до тих, що описуються при регенераторно-пластичній недостатності [74, 189].

На фоні більш глибоких порушень мікроциркуляції виявлено мозаїчність будови ендотеліоцитів: частина з них були з щільним цитоплазматичним матриксом, інші – з просвітленою цитоплазмою або набрякли. Ядра ендотеліоцитів мали інвагінації нуклеолеми і часто були збільшені в розмірах. Такі зміни з боку ендотеліальних клітин гемокапілярів є причиною звуження їх просвіту, що призводить до погіршення гемомікроциркуляції міокарда, його ішемії і некрозу. Кількість мікропіноцитозних пухирців у більшості ендотеліальних клітин значно варіювала, що свідчило про порушення проникності гемокапілярів. Окрім цього, відмічалось поширене, по всьому периметру, потовщення базальної мембрани капілярів з поодинокими ділянками порушення її цілісності, що свідчило про прогресування мікроангіопатії.

Посилились у цей термін дослідження літичні зміни міофібрил. Це зумовлювало витончення і фрагментацію Z-ліній, появу ділянок



просвітленого цитоплазматичного матриксу внаслідок зникнення всіх міофіламентів у межах декількох саркомерів. Мітохондрії більшості клітин були різко набряклі, спостерігалась дезорганізація їх внутрішньої структури і локальні ушкодження зовнішньої мембрани. Зростання числа вакуолізованих мітохондрій у цей термін експерименту свідчило про прогресування порушеної транспортної функції їх мембран. Спостерігали різке розширення каналців ендоплазматичної сітки, в деяких клітинах відмічалось також їх неупорядковане розташування і фрагментація, що може вказувати на порушення процесів синтезу білків, механічної і електричної активності міокарда. У більшості ядер кардіоміоцитів відмічалась конденсація гетерохроматину поблизу ядерної мембрани, що вказувало на розвиток деструктивних явищ у клітині і, за даними літератури, розцінюється як найбільш рання ознака апоптозу [74, 75, 78].

Реєстрували збільшення кількості ліпідних включень і появу мієліноподібних структур. Останні часто розміщувались поблизу або всередині мітохондрій, що свідчило про деградацію цих органел [217]. Стійка поява мієліноподібних тілець у цей термін експерименту опосередковано вказує на порушення окисно-відновних процесів у клітинах, а саме активацію перекисного окислення ліпідів у мембранах внутрішньоклітинних органел. Також наявність мієлінових структур є маркером посилення аутофагоцитозу і порушення процесів внутрішньоклітинної регенерації в клітині [189, 217].

Отже, виявлена при двомісячній гіперглікемії виражена реорганізація внутрішньоклітинної структури кардіоміоцитів могла бути наслідком більш глибоких деструктивних змін з боку гемокапілярів міокарда. Слід зазначити, що альтеративні зміни в цей термін експерименту поєднувались з ультраструктурними проявами компенсаторно-приспосувальних процесів.

Субмікроскопічні зміни міоендокринних клітин гіперглікемії тривалістю два місяці свідчили про помірне наростання деструктивних явищ у секреторному, скоротливому, ядерному і енергетичному апаратах клітини, які були більш виразні у тварин дорепродуктивного віку. Реорганізація

секреторного апарату полягала у зменшенні кількості гранул, їх дифузному розташуванні, зміщенні у підсарколемальну ділянку. Часто виявлялись безмембранні форми гранул, зрілі форми траплялись рідко. У виявлених "молодих" формах гранул відмічали часткову руйнацію їх електронно-щільного вмісту, що вказувало на процеси порушення їх дозрівання та посилення виведення гормону вже на стадії формування [137]. У більшості міоендокринних клітин була виявлена суттєва гіперплазія елементів комплексу Гольджі, який розміщувався не тільки поряд з ядром, а й під сарколемою та між міофібрилами. Такі зміни комплексу Гольджі поряд із зменшенням кількості секреторних гранул, за літературними даними, можуть бути провісниками розвитку серцевої недостатності [218]. Збільшення гранул у стадії виведення може сприяти зниженню симпатичної активності серця [128], що саме й було встановлено при аналізі кардіоінтервалограм у цей термін експерименту.

За даними математичного аналізу серцевого ритму при двомісячній стійкій гіперглікемії у тварин обох вікових груп було зареєстровано парасимпатикотонічний характер розподілу кардіоінтервалів. Так, частота серцевих скорочень у тварин репродуктивного віку знизилась на 10,6 %, у тварин дорепродуктивного віку – на 26,2 %. Підвищення тонузу парасимпатичного відділу автономної нервової системи в цей термін експерименту свідчило про зниження напруження систем регуляції і активацію автономного контуру керування ритмом серця. У щурів дорепродуктивного віку з розвитком вираженої брадикардії спостерігалась відсутність змін з боку величин варіативного розмаху ( $\Delta X$ ) і амплітуди моди ( $AM_0$ ), що вказувало на суттєві розлади регуляції діяльності серця з боку автономної нервової системи, зниження активності гуморальної ланки і свідчило про відставання у накопиченні резервів компенсації роботи серця за патологічних умов. Посилення активності парасимпатичної ланки автономної нервової системи, зменшення симпатичних впливів на міокард,

активує елементи сполучної тканини, сприяючи таким чином ремоделюванню серця [218].

При гістолюмінісцентному дослідженні міокарда через два місяці після ін'єкції стрептозотоцину встановлено, що щільність адренергічних нервових волокон правого передсердя тварин обох вікових груп, після транзиторного підвищення на першому місяці стійкої гіперглікемії, повернулася до вихідного рівня; а у лівому шлуночку залишилась статистично вірогідно вищою контрольних значень. Зниження щільності адренергічних нервових сплетень у цей термін експерименту було пов'язано з появою ділянок "десимпатизації" міокарда. Остання значно знижує його адаптаційні властивості, порушує в цілому трофічний вплив автономної нервової системи на орган, що призводить до скоротливої недостатності міокарда і його декомпенсації [218]. Як відомо, більша частина норадреналіну після впливу на альфа- і бета-рецептори кардіоміоцитів повертається в нервові терміналі, тому порушення процесу зворотнього захоплення катехоламінів також може бути причиною зниження щільності адренергічних нервових волокон міокарда.

При кількісному підрахунку відносного об'єму холінестеразопозитивних нервових сплетень правого передсердя і лівого шлуночка було виявлено, що порівняно з попереднім терміном дослідження їх щільність статистично вірогідно зменшилася тільки у правому передсерді тварин дорепродуктивного віку, щільність нервових волокон у шлуночках серця тварин обох вікових груп і правому передсерді статевозрілих тварин статистично вірогідно не змінилась.

Третій місяць експерименту показав подальше зниження маси тіла тварин, в результаті чого у шурів дорепродуктивного віку вона стала в 2,4 раза меншою показників групи вікового контролю і у тварин репродуктивного віку відповідно в 1,3 раза. Відмінності від вихідної маси тіла становили відповідно – 16,7 і 8,4 %. Отримані дані свідчать, що втрата

маси у тварин дорепродуктивного віку впродовж експерименту мала більш суттєвий характер.

Морфометричним аналізом серця на органному рівні при тримісячній гіперглікемії встановлено зменшення його масометричних і зростання просторових параметрів. У тварин обох вікових груп спостерігалось зниження як відносної, так і абсолютної маси серця, що відбувалося переважно за рахунок зменшення маси лівого і, меншою мірою, правого шлуночка. Така динаміка абсолютних мас шлуночків у тварин дорепродуктивного віку призвела до зростання ШІ на 9,4 %, що свідчило про наростання гіпотрофії лівого шлуночка, тобто його декомпенсації при тривалій гіперглікемії. Абсолютна маса серця у статевозрілих щурів стала на 13,6 % меншою від показника інтактних тварин того ж віку, у щурів дорепродуктивного віку – на 40,6 %. На відміну від попереднього терміну дослідження, через три місяці після ін'єкції стрептозотоцину, у щурів репродуктивного віку також відбувалось зростання просторових параметрів серця, що вказувало на розвиток деструктивних явищ у міокарді і послаблення адаптаційно-приспосувальних можливостей. Площа ендокардіальної поверхні лівого шлуночка в них збільшилась на 12,5 %, а правого – на 5,4 %. У тварин дорепродуктивного віку ці параметри відповідно зросли на 17,5 і 7,4 %. Таке нерівномірне і диспропорційне зростання просторових характеристик шлуночків серця призвело до збільшення планіметричного індексу. Характер змін масо-планіметричних відношень досліджуваних частин серця вказував на зменшення серцевої маси на одиницю їх площі, що ще раз підтверджувало розвиток деструктивних змін – гіпотрофію шлуночків. Ці дані свідчать про те, що ремоделювання серця у тварин обох вікових груп у цей термін експерименту відбувалось за дилатаційним типом.

Результати кількісного морфологічного дослідження структур міокарда лівого шлуночка при тримісячній експериментальній стійкій гіперглікемії показали, що діаметр кардіоміоцитів у щурів дорепродуктивного віку

зменшився на 5,6 % щодо показника вікового контролю, що можна охарактеризувати як явище їх гіпотрофії. У тварин репродуктивного віку цей параметр порівняно з попереднім терміном дослідження мав тенденцію до зниження і статистично вірогідно не відрізнявся від контрольних значень, що в умовах патології свідчило про його негативну динаміку. Головною причиною зменшення діаметра кардіоміоцитів при тривалій гіперглікемії вважається прогресування інсулінової недостатності, яка спричиняє зниження білкового синтезу, провокує деградацію внутрішньоклітинних органел, сприяє посиленій лізосомальній активності, що призводить до зменшення кількості актину і, як наслідок, веде до клітинного ремоделювання [69]. Отже, більший ступінь гіпертрофії м'язових волокон, що був виявлений на початку експерименту в тварин дорепродуктивного віку швидше призводить до їх дегенерації. Це можна пояснити тим, що гіпертрофовані м'язові волокна є надзвичайно чутливі і при посиленій роботі, швидше ніж нормальні, підлягають дистрофічним змінам.

Дані гістостереометричного аналізу свідчили, що окрім зменшення діаметра кардіоміоцитів, спостерігалось і зменшення їх відносного об'єму в міокарді. Так, у тварин репродуктивного віку цей показник став нижчим від значень вікового контролю на 3,9 %, а у щурів дорепродуктивного віку – на 6,6 %. Окрім того, при аналізі гістологічних препаратів забарвлених за Гейденгайном, у цей термін експерименту виявлено суттєве зростання кількості незворотньо-ушкоджених кардіоміоцитів. Оскільки між строною і паренхімою існує регулююча взаємодія, в якій основну роль відіграють паренхіматозні клітини, вважається, що зниження кількості функціонуючих кардіоміоцитів обумовлює активацію синтезу білка у фібробластах, що сприяє посиленій колагенізації строми, розвитку замісного кардіосклерозу. Так, упродовж експерименту площа фіброзу у тварин обох вікових груп істотно зросла і на третій місяць дослідження стала на 27,0 % перевищувати контрольні значення у тварин репродуктивного віку і на 42,6 % – у щурів дорепродуктивного віку. Фіброзування міокарда є однією з важливих

детермінант ремоделювання серця в умовах різної патології [189]. При розвитку діабетичної кардіоміопатії поступове збільшення вмісту сполучнотканинного компонента спричиняє втрату еластичності міокарда, яка зумовлює розвиток діастолічної дисфункції лівого шлуночка, що проявляється у підвищенні діастолічного тиску і зменшенні ударного об'єму [18, 40, 69, 219].

Різко зменшився в цей термін дослідження відносний об'єм судин міокарда лівого шлуночка і став нижчим за контрольні значення на 16,0 % у статевозрілих тварин і на 17,2 % у щурів дорепродуктивного віку. Це знайшло своє відображення і в динаміці індексу трофіки кардіоміоцитів, який при тримісячній гіперглікемії став також меншим за дані вікового контролю. Істотні зміни показників стромальних компонентів міокарда зумовили зростання стромально-кардіоміоцитарного індексу, який у тварин дорепродуктивного віку став на 43,4 % більшим від значень вікового контролю, а у тварин репродуктивного віку на 19,6 %.

Ядра кардіоміоцитів тварин дорепродуктивного віку суттєво зменшились в розмірах – площа, периметр стали менше даних вікового контролю, на 9,8 % зменшився індекс функціональної активності кардіоміоцитів. Такі дані свідчили про зниження синтетичної функції ядер. Морфометричні показники ядер кардіоміоцитів тварин репродуктивного віку на третьому місяці експериментальної гіперглікемії статистично вірогідно не відрізнялись від контрольних даних, що вказувало на їх кращі компенсаторні можливості.

Тканинна реорганізація міокарда на завершальному етапі експерименту у щурів обох вікових груп полягала у поглибленні виявлених раніше гемомікроциркуляторних порушень і деструктивних змін кардіоміоцитів, з більш вираженими ознаками деструкції у тварин дорепродуктивного віку. Зросла кількість клітин з лізисом саркоплазми та дегенеруючих клітин, що мали ядра з вираженими явищами пікнозу. Зберігалась мозаїчність забарвлення кардіоміоцитів кислими барвниками і виражені порушення

гемодинаміки. Порівняно з попередніми етапами експерименту частіше реєструвались вогнища лімфогістіоцитарної інфільтрації в місцях загибелі кардіоміоцитів, у периваскулярному просторі. Просвіт артерій був звужений внаслідок склерозу і гіалінозу їх стінок. У міокарді розвивався вогнищеводифузний кардіосклероз. Еластичні волокна артерій і вен при тримісячній гіперглікемії часто були фрагментовані і скупчувались у грудочки. Такі зміни можуть бути пов'язані з лізисом еластичних волокон і заміною їх колагеновими. Розвиток склеротичних процесів у судинах веде до зриву адаптаційних механізмів і суттєво порушує гомеостаз мікроциркуляторного русла.

Електронно-мікроскопічні дані показали, що при тривалому впливі гіперглікемії (три місяці) у міокарді розвиваються виражені альтеративні зміни, компенсаторно-приспосувальні процеси при цьому мінімальні. Суттєвій деструкції в цей термін дослідження підлягали гемокапіляри міокарда лівого шлуночка. Просвіти більшості з них внаслідок різкого набряку ендотеліальних клітин були звужені. Відмічалось значне потовщення, розщеплення базальної мембрани ендотелію капілярів, порушення зв'язків між ендотеліоцитами, в цитоплазмі яких була мала кількість органел і мікропіноцитозних пухирців та пікнотично змінені ядра. Збільшення числа капілярів зі звуженими просвітами в цей термін експерименту викликає невідповідність між масою міокарда і ефективним кровопостачанням, що також призводить до зриву адаптаційних механізмів. В результаті поглиблення розладів гемодинаміки розвиваються більш виражені дистрофічні зміни кардіоміоцитів.

У цей термін дослідження суттєво збільшилась кількість деструктивно змінених клітин, особливо у тварин дорепродуктивного віку, кардіоміоцитів зі збереженою ультраструктурою було значно менше. Істотних змін зазнавали ядра, енергетичний і скоротливий апарат кардіоміоцитів. Посилення літичних процесів у міофібрилах призводило до втрати їх типової саркомерної будови і утворення більших за розмірами ділянок просвітлення



цитоплазми. У "темних" кардіоміоцитах ядра були зморщені, деформовані, містили переважно гетерохроматин. У "світлих" клітинах відмічали поширені ділянки просвітлення каріоплазми, що було проявом функціонального виснаження ядра. Структура мітохондрій за умов тримісячної гіперглікемії також була значно пошкоджена – відмічалась повна деструкція їх крист і руйнація зовнішньої мембрани. Ознаки деструкції були виявлені з боку ендоплазматичної сітки, структур комплексу Гольджі, сарколеми кардіоміоцитів. Спостерігалось збільшення кількості мієліноподібних структур і ліпідних включень. Реєстрували виражений перикапілярний набряк, периваскулярний і інтерстиційний фіброз.

Отже, при електронно-мікроскопічному дослідженні міокарда лівого шлуночка за умов тримісячної гіперглікемії було встановлено наростання ступеня тяжкості ультраструктурних порушень, проявом чого було збільшення кількості деструктивно змінених кардіоміоцитів, що обумовлювало функціональну неповноцінність міокарда. Більш виражені ці зміни були впродовж експерименту у щурів дорепродуктивного віку.

Зміни, виявлені в ендотеліоцитах і серцевих м'язових клітинах у вигляді глибоких інвагінацій каріолеми, конденсації гетерохроматину поблизу ядерної оболонки, просвітлення саркоплазми, лізису міофібрил, наявності дрібних хаотично розташованих ущільнених мітохондрій подібні до тих, що описуються в літературі при апоптозі [220]. Як відомо, процес програмованої клітинної загибелі клітин відіграє важливу роль у ремоделюванні міокарда, оскільки є морфологічною основою прогресуючої дилатації порожнин серця при розвитку серцевої недостатності і, навіть низький рівень апоптозу, має більш негативний вплив на гемодинаміку шлуночків, ніж еквівалентний йому вогнищевий некроз кардіоміоцитів [221].

Субмікроскопічна організація міоендокринних клітин вушок серця при тривалій (три місяці) гіперглікемії суттєво не відрізнялась від групи контролю, що в умовах патології свідчило про порушення адаптаційно-приспосувальних процесів у експериментальних тварин. Відмічали хаотичне

розміщення більш дрібних гранул, зменшення кількості безмембранних форм, що вказувало на зрив процесів компенсації і гальмування процесів виведення ПНУП з клітин. Слід зазначити, що упродовж експерименту відмічалось послідовне чергування процесів синтезу і секреції ПНУП. Подібну динаміку відмічали дослідники, що вивчали ультраструктуру міоендокринних клітин при інших станах організму, зокрема при фізичних навантаженнях [222].

Гістохімічне дослідження біогенних амінів правого передсердя і лівого шлуночка тварин обох вікових груп на заключному етапі експерименту свідчило про поглиблення "десимпатизації" міокарда, тобто про різке виснаження вмісту катехоламінів і зменшення щільності адренергічних нервових волокон. Встановлено, що їх щільність у щурів дорепродуктивного віку порівняно з контрольними даними стала в 2,3 раза меншою у правому передсерді і в 4 рази меншою в лівому шлуночку. У тварин репродуктивного віку щільність адренергічних волокон у правому передсерді також стала меншою контрольних даних, проте лише в 1,3 раза, а в лівому шлуночку залишилась на 25,6 % вищою від значень контролю. Зниження щільності адренергічних нервових сплетень в серці веде до збільшення чутливості кардіоміоцитів до екзогенних катехоламінів, сприяючи таким чином появі додаткових вогнищ некрозу, і є прогностично несприятливою ознакою розвитку аритмій і серцевої недостатності [223, 224].

Ознаки дегенерації і зменшення щільності були виявлені і при дослідженні холінестеразопозитивних нервових волокон. Так, при тримісячній гіперглікемії, вони стали більш короткими і тонкими та займали меншу площу. Щільність їх у тварин репродуктивного віку в правому передсерді була в 1,6 раза меншою від контрольних значень, у лівому шлуночку – в 1,5 раза. У тварин дорепродуктивного віку щільність волокон у правому передсерді в 3,5 раза була меншою від величини контролю і в лівому шлуночку – в 2 рази. Відомо, що при тривалому перебізі ЦД

внаслідок прогресуючої дегенерації холінергічних нервових волокон, вони можуть взагалі не виявлятися [149].

Слід вказати, що зниження щільності адренергічних і холінергічних нервових сплетень при тривалій гіперглікемії може бути пов'язано як зі зменшенням кількості судин, так і з розвитком периваскулярного склерозу.

Показники кардіоінтервалограми у цей термін дослідження вказували на подальше збільшення участі холінергічних впливів у регуляції ритму серця і зниження активності симпатичного відділу автономної нервової системи. У тварин репродуктивного віку досліджувані параметри математичного аналізу серцевого ритму свідчили про його стабілізацію, посилення активності автономного контуру регуляції і зниження активності гуморальної адренергічної ланки. Таке регулювання, згідно літературних джерел, вважається оптимальним, оскільки проходить з мінімальною участю вищих рівнів [168]. У тварин дорепродуктивного віку показники кардіоінтервалометрії свідчили про дисрегуляцію серцевого ритму, в основі якої лежали порушення в централізації управління ритмом серця і зменшення активності гуморальних механізмів.

Отже, при хронічній гіперглікемії відбуваються суттєві порушення у вегетативній регуляції серцевого ритму, які можна оцінити з двох позицій: по-перше, в різні строки експерименту вони можуть відображати метаболічну адаптацію серця до дії патологічного чинника (приспособлення до гіперглікемії) і по-друге, бути проявом діабетичної автономної нейропатії, для якої також властиві етапні зміни.

Таким чином, отримані нами результати комплексного структурно-функціонального дослідження серця при експериментальній гіперглікемії на заключному етапі експерименту свідчили про деструктивний характер його ремоделювання, з більш вираженими ознаками декомпенсації у тварин дорепродуктивного віку.

Узагальнюючи отримані дані, можна зробити висновок, що морфологічним субстратом ремоделювання серця при стійкій гіперглікемії є

процеси, що виникають на всіх рівнях його структурної організації. Слід зазначити, що при цьому розвивається комплекс деструктивних і компенсаторно-приспосувальних змін, які неоднакові за своєю вираженістю у тварин різних вікових груп. Зважаючи на те, що розвиток компенсаторно-приспосувальних реакцій у міокарді і ступінь їх надійності в значній мірі визначають адаптаційні можливості цілого організму при дії на нього різних екстремальних факторів і, зокрема, тривалої гіперглікемії, можна говорити про те, що щури дорепродуктивного віку є менш стійкі до них порівняно зі статевозрілими.

Виявлений комплекс дистрофічних і компенсаторно-приспосувальних змін в серці при експериментальній стійкій гіперглікемії є структурною основою діабетичної кардіоміопатії. Проведене дослідження дозволило встановити, що ремоделювання серця при цьому у тварин обох вікових груп проходить у три етапи.

Ініціально гіперглікемія, що суттєво змінює гомеостаз всього організму, у щурів до- і репродуктивного віку викликає адаптивну гіперфункцію міокарда, яка характеризується розвитком його гіпертрофії, гіперплазії внутрішньоклітинних органел, компенсаторним ангиогенезом; активацією енергетичного обміну; переважанням тону симпатичної нервової системи; збільшенням щільності адренергічних нервових волокон. Ця компенсаторно-приспосувальна реакція серця при короточасній гіперглікемії спрямована на підтримання адекватного рівня функціонування серцево-судинної системи і всього організму в цілому. Другий етап ремоделювання серця у щурів репродуктивного віку характеризувався вторинною компенсацією, що проявлялось у наростанні ступеня гіпертрофії міокарда. У щурів дорепродуктивного віку в цей термін експерименту розвивались початкові ознаки декомпенсації (субкомпенсації) у вигляді дилатації камер серця. Зниження синтетичної активності кардіоміоцитів у тварин обох вікових груп наприкінці експерименту (завершальний етап) викликало зниження у них маси серця, дилатацію їх камер. Виявлені зміни у

щурів репродуктивного віку свідчать про високий і стабільний рівень функціонування адаптаційно-приспосувальних механізмів. Причиною більш раннього розвитку декомпенсації міокарда при експериментальній стійкій гіперглікемії у щурів дорепродуктивного віку може бути лабільність серцево-судинної системи в період статевого дозрівання, незрілість регуляторних систем серця, які не здатні забезпечити всю повноту і адекватність компенсаторно-приспосувальних механізмів в умовах патології [225].

Дослідження з вивчення вікової фізіології тварин показали, що в інтактних щурів у період статевого дозрівання порівняно з тваринами репродуктивного віку, відмічається інтенсифікація вільнорадикальних процесів з нагромадженням продуктів перекисного окислення ліпідів у тканинах і рідинних середовищах організму на фоні зниження антиоксидантної активності [226]. При гіперглікемії в міокарді також спостерігається підвищене утворення реактивних сполук і зниження активності антиоксидантної системи, чому сприяють ішемія і гіпоксія тканин [40, 44, 45]. Зважаючи на те, що концентрація вільних радикалів у міокарді суттєво впливає на ступінь його пошкодження [227, 228], високий вихідний рівень вільнорадикальних процесів у серці щурів дорепродуктивного віку в поєднанні з оксидативним стресом, який індукує гіперглікемія, може служити патофізіологічною основою більш глибокого ураження серцевого м'яза цих тварин порівняно зі статевозрілими.

Слід зауважити, що за допомогою світлооптичних та електронно-мікроскопічних методів дослідження досить важко було знайти відмінності в ремоделюванні серця при експериментальній гіперглікемії у тварин дорепродуктивного і репродуктивного віку. Більш глибоко, всесторонньо та адекватно визначити структурно-функціональні особливості реорганізації серця на органному, тканинному і клітинному рівні дозволила морфометрія.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у з'ясуванні вікових закономірностей ремоделювання серця, зумовленого стійкою стрептозотоциніндукованою гіперглікемією на органному, тканинному, клітинному та субклітинному рівнях його структурної організації шляхом застосування комплексу макро- і мікрометричного, гістологічного, гістохімічного та електронно-мікроскопічного досліджень.

1. Від тривалості стійкої експериментальної гіперглікемії залежить тип і характер ремоделювання серця. При гіперглікемії тривалістю один місяць у тварин до- і репродуктивного віку ремоделювання серця відбувається за гіпертрофічним типом і має пристосувально-компенсаторний характер. Тривала (три місяці) гіперглікемія призводить до декомпенсації серця та розвитку дилатаційного ремоделювання, що стверджується зростанням площ ендокардіальних поверхонь шлуночків: лівого на 17,5 % та правого на 7,4 % у тварин дорепродуктивного віку і у щурів репродуктивного віку, відповідно, на 12,5 і 5,4 %.

2. Особливістю реорганізації міокарда на тканинному рівні при тривалій (три місяці) стрептозотоциніндукованій гіперглікемії є зміна стромально-кардіоміоцитарних відношень, що виражається зменшенням відносного об'єму кардіоміоцитів на 3,9 % і судин на 16,0 % відносно показників вікового контролю у статевозрілих тварин і, відповідно, на 6,6 та 17,2 % у щурів дорепродуктивного віку, зростанні площі фіброзу і стромально-кардіоміоцитарного індексу – на 27,0 і 19,6 % у тварин репродуктивного віку і на 42,6 та 43,4 % – у щурів дорепродуктивного віку.

3. Щільність розташування адренергічних нервових сплетень міокарда залежить від тривалості гіперглікемії та неоднозначна у тварин різного віку. У тварин обох вікових груп, після транзиторного збільшення щільності адренергічних нервових сплетень у перший місяць експерименту, вже на другому місяці стійкої гіперглікемії вона зменшується. Наприкінці експерименту у щурів дорепродуктивного віку відмічено зниження щільності адренергічних нервових волокон в 2,3 рази у правому передсерді і в 4 рази у лівому шлуночку. У тварин репродуктивного віку відносна площа адренергічних нервових волокон у правому передсерді зменшилася в 1,3 рази, однак в лівому шлуночку залишилася на 25,6 % вищою від контрольних даних.

4. Експериментальна стійка гіперглікемія тривалістю один місяць у щурів обох вікових груп призводить до зниження щільності розташування холінергичних нервових волокон міокарда. При тривалій (три місяці) гіперглікемії у щурів дорепродуктивного віку щільність холінергичних нервових сплетень у правому передсерді зменшилася в 3,5 рази, у лівому шлуночку – в 2 рази; у тварин репродуктивного віку – у правому передсерді в 1,6 рази, у лівому шлуночку – в 1,5 рази.

5. При стійкій гіперглікемії тривалістю один місяць у тварин обох вікових груп переважає активність симпатичної ланки автономної нервової системи, в наступні терміни експерименту домінує активність парасимпатичної ланки.

6. Стрептозотоциніндукована стійка гіперглікемія у тварин обох вікових груп призводить до неспецифічної реорганізації скоротливого, енергетичного і ядерного апаратів кардіоміоцитів та зміни структури капілярів міокарда лівого шлуночка і вушок серця. На субмікроскопічному

рівні більш виражених змін при гіперглікемії зазнають кардіоміоцити тварин дорепродуктивного віку. При короткочасній гіперглікемії спостерігається активація секреторної функції ендокринних кардіоміоцитів, що підтверджується збільшенням кількості гранул, у віддалені терміни експерименту – її виснаження, на що вказує зменшення кількості гранул.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Zimmet P. Global and social implications of the diabetes epidemic / P. Zimmet, K. Alberti, J. Swan // *Nature*. – 2001. – № 414. – P. 782–787.
2. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, G. Roglic, A. Green [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – № 27. – P. 1047–1053.
3. О научно-исследовательській проспективній программе "Иммунитет в доклинический период развития сахарного диабета 1 типа", созданной в ГУ "Институт Эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины" / Н. Д. Тронько, В. В. Попова, К. П. Зак [и др.] // *Ендокринологія*. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 180–191.
4. Аметов А. С. Влияние противодиабетической терапии на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа / А. С. Аметов, О. П. Пьяных, Н. А. Черникова // *Терапевтический архив*. – 2010. – № 8. – С. 71–75.
5. Большова О. В. Застосування аналогів інсуліну короткої та подовженої дії у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу / О. В. Большова, О. Я. Самсон // *Проблеми ендокринної патології*. – 2007. – № 4. – С. 11–15.
6. Тронько М. Д. Сучасний стан та перспективи розвитку фундаментальної і клінічної ендокринології в Україні / М. Д. Тронько // *Ендокринологія*. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 174–191.
7. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study / R. B. Devereux, M. J. Roman, M. Paranicas [et al.] // *Circulation*. – 2000. – № 101. – P. 2271–2276.
8. Chatham J. C. Cardiac carbohydrate metabolism in Zucker diabetic fatty rats./ J. C. Chatham, A. M. Seymour // *Cardiovasc. Res*. – 2002. – № 55. – P. 104–112.

9. Функціонування деяких ключових ферментів вуглеводного обміну у щурів за умов експериментального цукрового діабету 2-го типу / Т. І. Галенова, Н. Г. Ракша, О. М. Савчук [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія. – 2011. – № 2. – С. 13–21.
10. Денисенко В. П. Особливості ремоделювання серця у хворих на метаболічний синдром і діабетичну нефропатію в динаміці комбінованого лікування / В. П. Денисенко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2008. – № 3. – С. 86–90.
11. Voulgari C. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies / C. Voulgari, D. Papadogiannis, N. Tentolouris // *Vascular Health and Risk Management*. – 2010. – № 6. – P. 883–903.
12. Hyperglycemia can delay left ventricular dysfunction but not autonomic damage after myocardial infarction in rodents [Electronic source] / B. Rodrigues, K. T Rosa, A. Medeiros // *Cardiovascular Diabetology*. – 2011. – № 10. – Access mode: <http://www.cardiab.com/content/10/1/26>
13. Debono M. The impact of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in diabetes: Is it associated with left ventricular dysfunction? / M. Debono, E. Cachia // *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. – 2007. – № 132. – P. 1–7.
14. Стронгин Л. Г. Прогностическое значение кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и хронической сердечной недостаточности / Л. Г. Стронгин, С. Н. Ботова, И. Г. Починка // *Кардиология*. – 2010. – № 2. – С. 26–29.
15. Сергієнко В. О. Патогенез діабетичної кардіоміопатії (огляд літератури та власних досліджень) / В. О. Сергієнко, О. О. Сергієнко, А. С. Єфімов // *Журн. АМН України*. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 225–244.
16. Ремоделирование сердца и его роль в формировании аритмий у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертонией /

- П. Х. Джанашия, П. А. Могутова, Н. Г. Потешкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 6 (74). – С. 10–13.
17. Канана Н. М. Геометрія серця щурів за умов цукрового діабету – роль факторів індивідуальної реактивності / Н. М. Канана // Морфологія. – 2009. – Т. III, № 1. – С. 44–49.
18. Сергієнко В. О. Рання діагностика функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет 2 типу (огляд літератури та власних досліджень) / В. О. Сергієнко, О. О. Сергієнко, А. С. Єфімов // Журн. АМН України. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 630–650.
19. Будрейко О. А. Особливості маніфестації цукрового діабету 1 типу у дітей і підлітків / О. А. Будрейко // Ендокринологія. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 71–79.
20. Аметов А. С. Роль  $\beta$ -клеток в регуляції гомеостаза глюкози в нормі і при сахарному діабеті 2 типу / А. С. Аметов // Сахарный диабет. – 2008. – № 4 (41). – С. 6–12.
21. Бирюкова Е. В. Новое понимание проблемы сахарного диабета 2-го типа – новые перспективы (консенсус ADA/EASD, 2008) / Е. В. Бирюкова // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 6. – С. 3–7.
22. Деякі чинники ризику смертності хворих на цукровий діабет першого типу в Україні, оцінені за даними загальнонаціонального реєстру / М. Д. Халангот, М. Д. Тронько, В. І. Кравченко [та ін.] // Ендокринологія. – 2010. – Т.15, № 1. – С. 62–70.
23. Протекторна дія виноградних вин за нітрозативного стресу, зумовленого експериментальним цукровим діабетом / В. Р. Дрель, А. Р. Гнатуш, А. Я. Яланецький [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2010. – Т. 82, № 1. – С. 108–116.
24. Boudina S. Diabetic Cardiomyopathy Revisited / S. Boudina, E. Dale Abel // Circulation. – 2007. – № 115. – P. 3213–3223.

25. Диабет, предиабет и сердечно-сосудистые заболевания: рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейской ассоциации по изучению диабета (ЕАИД) Часть I // Серце і судини. – 2008. – № 4. – С. 9–17.
26. Marsh S. A. Interaction of diet and diabetes on cardiovascular function in rats / S. A. Marsh, L. J. Dell, J. C. Chatham // *Am. J Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – № 296. – P. 282–292.
27. Дедов И. И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / И. И. Дедов // *Сердечная недостаточность.* – 2003. – № 1. – С. 12–15.
28. Стаценко М. Е. Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и автономной кардиальной нейропатией / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, С. В. Беленкова // *Российский кардиологический журнал.* – 2009. – № 3 (77). – С. 69–75.
29. Петина М. М. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа / М. М. Петина, Г. Н. Гороховская, А. И. Мартынов // *Российский кардиологический журнал.* – 2011. – № 2 (88). – С. 32–36.
30. Алмазова И. И. Нарушения липидного обмена и их коррекция статинами у больных сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами / И. И. Алмазова, А. С. Аметов, А. Г. Автандилов // *Российские медицинские вести.* – 2007. – № 1. – С. 31–34.
31. Гончар І. В. Порушення вуглеводного метаболізму в міокарді при цукровому діабеті (огляд літератури та результати власних досліджень) / І. В. Гончар // *Ендокринологія.* – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 238–250.
32. Causes and Characteristics of Diabetic Cardiomyopathy / Jianxun Wang, Ye Song, Qianwen Wang [et al.] // *Rev. Diabet. Stud.* – 2006. – № 3. – P. 108–117.

33. Hoong Sern Lim Diabetes Mellitus, the Renin-Angiotensin-Aldosterone System, and the Heart / Hoong Sern Lim, R. J. MacFadyen, G. Y. Lip // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164, № 16. – P. 1737–1748.
34. Poornima I. G. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis / I. G. Poornima, P. Parikh, R. P. Shannon // Circ. Res. – 2006. – № 98. – P. 596–605.
35. Влияние ишемии/реперфузии на функцию изолированного сердца крыс разного возраста со стрептозотоциновым диабетом / Т. А. Дубилей, Т. А. Бадова, С. А. Мигован [и др.] // Проблемы старения и долголетия. – 2007. – Т.16, № 1. – С. 11–20.
36. Тябут Т. Д. Некоронарогенные заболевания миокарда. Инфекционный эндокардит: курс лекций / Т. Д. Тябут. – Мн. : БелМАПО, 2004. – 146 с.
37. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway / Lu Cai, Wei Li, Guangwu Wang [et al.] // Diabetes. – 2002. – Vol. 51, № 6. – P. 1938–1948.
38. Сергієнко В. О. Концентрація циркулюючого інсуліну і лептину, параметри інсулінової резистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоміопатією / В. О. Сергієнко // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 41–44.
39. Antidiabetic and antioxidant potential of  $\beta$ -sitosterol in streptozotocin-induced experimental hyperglycemia / R. Gupta, A. K. Sharma, M. Dobhal [et al.] // Journal of Diabetes. – 2011. – № 3. – P. 29–37.
40. Рыбченко Ю. Б. Поражение сердца при сахарном диабете: факторы риска и механизмы развития / Ю. Б. Рыбченко, Л. К. Соколова // Український медичний часопис. – 2004. – № 4 (42), VII - VIII. С. 92–99.
41. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis, and treatment / S. A. Hayat, B. Patel, R. S. Khattar [et al.] // Clinical Science – 2004. – № 107. – P. 539–557.

42. Полторак В. В. Око як предиктор кардіоваскулярної патології у хворих на цукровий діабет / В. В. Полторак, Н. О. Кравчун, М. Ю. Горшунська // Проблеми ендокринної патології. – 2011. – № 2. – С. 79–87.
43. Хавинсон В. Х. Влияние тетрапептида панкреатин на течение экспериментального сахарного диабета / В. Х. Хавинсон, В. В. Малинин // Проблеми ендокринної патології. – 2010. – № 4. – С. 61–69.
44. Патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом / Ю. Б. Рыбченко, П. К. Соколова, А. С. Ефимов [и др.] // Сімейна медицина. – 2008. – № 2. – С. 74–78.
45. Transgenic activation of the kallikrein-kinin system inhibits intramyocardial inflammation, endothelial dysfunction and oxidative stress in experimental diabetic cardiomyopathy / C. Tschöpe, T. Walther, F. Escher [et al.] // FASEB J. – 2005. – № 19. – P. 2057–2059.
46. Дзугкоева Ф. С. Роль эндотелиальной дисфункции в нарушении функции висцеральных органов и патогенетически обоснованный способ коррекции / Ф. С. Дзугкоева, С. Г. Дзугкоев // Fundamental research. – 2010. – № 11. – С. 42–46.
47. Патогенез "діабетичного серця" (Огляд літератури) / Е. А. Джалілова, Ю. Я. Кривко, Є. В. Пальтов [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – № 4 (44). – С. 61–66.
48. Возрастные особенности проявлений апоптоза в гисто-гематических барьерах различных органов при экспериментальном сахарном диабете / Т. Ю. Квитницкая-Рыжова, А. С. Ступина, Г. В. Хаблак [и др.] // Проблеми старения и долголетия. – 2010. – Т. 19, № 4. – С. 329–338.
49. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications / Z. Y. Fang, J. Prins, T. Marwick // Endocr. Rev. – 2004. – № 25. – P. 543–567.

50. Балаболкин М. И. Диабетическая невропатия / М. И. Балаболкин, В. М. Креминская // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – № 10. – С. 53–64.
51. Эффективность метаболической терапии в профилактике и лечении подростков с диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатией / Д. А. Иванов, С. Ф. Гнусаев, Е. П. Елизарова [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 9. – С. 47–50.
52. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study / P. Kempler, S. Tesfaye, N. Chaturvedi [et al.] // Diabet Med. – 2002. – № 19. – P. 900–909.
53. Кратнов А. Е. Показатели вариабельности ритма сердца и интервала QT у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа и нейропатией / А. Е. Кратнов, Н. О. Лысенкова // Кардиология. – 2010. – № 11. – С. 27–30.
54. Канорский С. Г. Фибрилляция предсердий у больных сахарным диабетом 2-го типа: особенности развития и противорецидивной терапии / С. Г. Канорский, Ю. С. Канорская // Кардиология. – 2010. – № 7. – С. 31–37.
55. Долженко М. Н. Влияние сахарного диабета на развитие ишемии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца по данным холтеровского мониторинга ЭКГ / М. Н. Долженко, Н. А. Перепельченко, Л. К. Соколова // Український кардіологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 41–46.
56. Сергієнко В. О. Особливості впливу Омакору на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на цукровий діабет 2 типу з автономною нейропатією серця / В. О. Сергієнко // Проблеми ендокринної патології. – 2011. – № 2. – С. 5–11.
57. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis / R. E. Maser,

- V. D. Mitchell, A. I. Vinik [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. – № 26. – P. 1895–1901.
58. Лунина Е. Ю. Кардиальная автономная нейропатия и метаболический синдром у больных сахарным диабетом 2-го типа / Е. Ю. Лунина, И. С. Петрухин // *Клиническая медицина*. – 2011. – № 5. – С. 34–38.
59. Стаценко М. Е. Место Р-FOX-ингибиторов свободных жирных кислот в комбинированной терапии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, С. Н. Толстов // *Российский кардиологический журнал*. – 2011. – № 2 (88). – С. 102–110.
60. Нечесова Т. А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т. А. Нечесова, И. Ю. Коробко, Н. И. Кузнецова // *Медицинские новости*. – 2008. – № 11. – С. 7–13.
61. Кравчун Н. О. Структурно-функциональные и гемодинамические изменения сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа / Н. О. Кравчун // *Ліки України*. – 2009. – № 5 (131). – С. 98–101.
62. Залюбовская Е. И. Особенности постинфарктного ремоделирования у больных сахарным диабетом 2-го типа при метаболическом синдроме и хронической сердечной недостаточности / Е. И. Залюбовская, М. И. Кожин // *Международный медицинский журнал*. – 2009. – № 4. – С. 34–38.
63. Баринов Э. Ф. Межтканевые отношения в динамике развития кардиомиопатии при сахарном диабете / Э. Ф. Баринов, Н. М. Канана // *Український морфологічний альманах*. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 48–49.
64. Myocardial cell death in human diabetes / A. Frustaci, J. Kajstura, S. Chimenti [et al.] // *Circ. Res.* – 2000. – № 87 (12). – P. 1123–1132.
65. Фурдела М. Я. Морфометрична характеристика ремоделювання серця при експериментальному цукровому діабеті за наявності серцевих аритмій / М. Я. Фурдела // *Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина"*. – 2007. – Вип. 30. – С. 108–110.



66. Карпов Р. С. Особенности ремоделирования левого желудочка при сочетании артериальной гипертензии с сахарным диабетом типа 2: связь с полом и длительностью заболевания / Р. С. Карпов, О. А. Кошельская // Терапевтический архив. – 2007. – № 1. – С. 32–38.
67. Гіпертрофія лівого шлуночка у хворих із порушеннями вуглеводного обміну на тлі метаболічного синдрому / О. І. Мітченко, Г. Б. Каспрук, В. Ю. Романов [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 82–89.
68. Сергієнко В. О. Особливості ехокардіографічних змін при діабетичній кардіоміопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу / В. О. Сергієнко, Н. Д. Оришин, О. О. Сергієнко // Проблеми ендокринної патології. – 2009. – № 3. – С. 7–15.
69. Left ventricular dysfunction and remodelling in streptozotocin-induced diabetic rats / O. Nemoto, M. Kawaguchi, H. Yaoita [et al.] // Circ. J. – 2006. – № 70 (3). – P. 327–334.
70. Asbun J. The Pathogenesis of Myocardial Fibrosis in the Setting of Diabetic Cardiomyopathy / J. Asbun, F. J. Villarreal // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – № 47. – P. 693–700.
71. Бондарь Т. П. Морфофункциональное состояние эритроцитов периферической крови при поздних сосудистых осложнениях сахарного диабета типа 2 / Т. П. Бондарь, Г. И. Козинец // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 12. – С. 22–33.
72. Сергієнко В. О. Мікроциркуляторні та гемореологічні зміни при кардіоміопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу / В. О. Сергієнко // Проблеми ендокринної патології. – 2004. – № 4. – С. 12–19.
73. Adeghate E. Molecular and cellular basis of the aetiology and management of diabetic cardiomyopathy: a short review / E. Adeghate // Mol. Cell. Biochem. – 2004. – № 261. – P. 327–334.
74. Непомнящих Л. М. Регенераторно-пластическая недостаточность сердца: молекулярно-биологические механизмы и

- морфологические основы / Л. М. Непомнящих // Архив патологии. – 2007. – № 3. – С. 3–13.
75. Chowdhry M. F. Diabetes increases apoptosis and necrosis in both ischemic and nonischemic human myocardium: role of caspases and polyadenosine diphosphate-ribose polymerase / M. F. Chowdhry, H. A. Vohra, M. Galinanes // J Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2007. – № 134 (1). – P. 124–131.
76. Haunstetter A. Apoptosis: basic mechanisms and implications for cardiovascular disease / A. Haunstetter, S. Izumo // Circ. Res. – 1998. – № 82. – P. 1111–1129.
77. Myocyte death and growth in the failing heart / P. Anversa, A. Leri, C. A. Beltrami [et al.] // Lab. Invest. – 1998. – № 78. – P. 767–786.
78. Apoptosis in the failing human heart / G. Olivetti, R. Abbi, F. Quaini [et al.] // N Engl. J Med. – 1997. – № 336. – P. 1131–1141.
79. Narula J. Apoptosis and cardiomyopathy / J. Narula, F. D. Kolodgie, R. Virmani // Curr. Opin. Cardiol. – 2000. – № 15. – P. 183–188.
80. Antioxidative treatment prevents activation of death-receptor and mitochondrion-dependent apoptosis in the hearts of diabetic rats / J. Bojunga, D. Nowak., P. S. Mitrou [et al.] // Diabetologia. – 2004. – № 47 (12). – P. 2072–2080.
81. Defective sarcolemmal phospholipase C signaling in diabetic cardiomyopathy / P. S. Tappia, G. Asemu, N. Aroutiounova [et al.] // Mol. Cell. Biochem. – 2004. – № 261. – P. 193–199.
82. High glucose alters cardiomyocyte contacts and inhibits myofibrillar formation / D. Dyntar, P. Sergeev, J. Klisic [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – № 91. – P. 1961–1967.
83. Altered calcium handling is an early sign of streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy / L. Ligeti, O. Szenczi, C. M. Prestia [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2006. – № 17. – P. 1035–1043.

84. Mechanisms of  $[Ca^{2+}]_i$  transient decrease in cardiomyopathy of db/db type 2 diabetic mice / L. Pereira, J. Matthes, I. Schuster [et al.] // *Diabetes*. – 2006. – № 55. – P. 608–615.
85. Chronic effects of streptozotocin-induced diabetes on the ultrastructure of rat ventricular and papillary muscle / F. C. Howarth, M. A. Qureshi, P. Lawrence [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2000. – № 37. – P. 119–124.
86. Аракелянц А. А. Поражение сердца при сахарном диабете / А. А. Аракелянц, С. Г. Горохова // *Российский кардиологический журнал*. – 2004. – № 1 (45). – С. 80–86.
87. Streptozotocin-induced changes in cardiac gene expression in the absence of severe contractile dysfunction / C. Depre, M. E. Young, J. Ying [et al.] // *J Mol Cardiol.* – 2000. – № 32. – P. 985–996.
88. Liang Q. Overexpression of metallothionein reduces diabetic cardiomyopathy / Q. Liang, E. C. Carlson, R. V. Donthi // *Diabetes*. – 2002. – № 51. – P. 174–181.
89. Monkemann H. Early molecular events in the development of the diabetic cardiomyopathy / H. Monkemann, A. S. de Vriese, H. J. Blom // *Amino Acids*. – 2002. – № 23. – P. 331–336.
90. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography / M. Galderisi // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – № 48. – P. 1548–1551.
91. Кондраченко М. Ю. Диастолическая дисфункция у больных сахарным диабетом 1 типа: влияние продолжительности заболевания и компенсации углеводного обмена / М. Ю. Кондраченко // *Вестник ВолГМУ*. – 2006. – № 1 (17). – С. 25–28.
92. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus / J. K. Boyer, S. Thanigaraj, K. B. Schechtman [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2004. – № 93. – P. 870–875.

93. In vivo adenoviral transfer of sorcin reverses cardiac contractile abnormalities of diabetic cardiomyopathy / J. Suarez, D. D. Belke, B. Gloss [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2004. – № 286 (1). – P. 68–75.
94. Angiotensin II type 1 receptor blocker attenuates myocardial remodeling and preserves diastolic function in diabetic heart / H. Tsutsui, S. Matsushima, S. Kinugawa [et al.] // *Hypertens Res.* – 2007. – № 30 (5). – P. 439–449.
95. Characterization of alterations in diabetic myocardial tissue using high resolution MRI / R. Loganathan, M. Bilgen, B. Al-Hafez [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2006. – № 22 (1). – P. 81–90.
96. Особенности ранних кардиоваскулярных осложнений и их профилактика у больных сахарным диабетом 2-го типа / Н. А. Кравчун, Т. С. Гринченко, О. В. Земляницина [и др.] // *Международный медицинский журнал.* – 2011. – № 2. – С. 52–57.
97. Involvement of 1,2-diacylglycerol in improvement of heart function by etomoxir in diabetic rats / K. Hayashi, K. Okumura, H. Matsui [et al.] // *Life Sci.* – 2001. – № 68. – P. 1515–1526.
98. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease / Z. Y. Fang, S. Yuda, V. Anderson [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – № 41. – P. 611–617.
99. Comparative investigation of the left ventricular pressure-volume relationship in rat models of type 1 and type 2 diabetes mellitus / T. Radovits, S. Korkmaz, S. Loganathan [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2009. – № 297 (1). – P. 125–133.
100. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure and preserved ejection fraction. A prospective five-year study / C. Tribouilloy, D. Rusinaru, H. Mahjoub [et al.] // *Heart.* – 2008. – № 94. – P. 1450–1455.
101. Обрезан А. Г. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия

- как особое состояние миокарда / А. Г. Обрезан, Р. М. Бицадзе // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Сер. 11, Вып. 2. – С. 47–53.
102. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, О. В. Воробьева [и др.] ; под. ред. А. М. Вейна. – М. : ООО "Медицинское информационное агентство", 2003. – 752 с.
103. Lovasova K. Alterations of the vessel wall innervations during diabetes mellitus / K. Lovasova, D. Kluchova, S. Rybarova // Bratisl Lec Listy. – 2002. – № 103 (12). – P. 462–466.
104. Значення аналізу варіабельності серцевого ритму в діагностиці кардіальної нейропатії у дітей з інсулінозалежним цукровим діабетом / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, І. В. Руднєва [та ін.] // Запорозький медичинський журнал. – 2007. – № 2 (41). – С. 50–52.
105. Diabetic autonomic neuropathy / A. I. Vinik, R. E. Maser, B. D. Mitchell [et al.] // Diabetes Care. – 2003. – № 26. – P. 1553–1579.
106. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement / D. Ziegler // Diabetes Reviews. – 1999. – № 7. – P. 300–315.
107. Monckton G. Autonomic neuropathy in the streptozotocin diabetic rat / G. Monckton, E. Pehowich // Can J Neurol Sci. – 1980. – № 7. – P. 135–142.
108. De Angelis K. Diabetes and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: Application of Animal Models / K. De Angelis, M. C. Irigoyen, M. Morris // Auton. Neurosci. – 2009. – № 145 (1-2). – P. 3–10.
109. Heterogeneous cardiac sympathetic denervation and decreased myocardial nerve growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats: implications for cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes / H. Schmid, L. A. Forman, X. Cao [et al.] // Diabetes. – 1999. – № 48. – P. 603–608.

110. Givertz M. M. Antioxidants and myocardial contractility: illuminating the "Dark Side" of beta-adrenergic receptor activation? / M. M. Givertz, D. B. Sawyer, W. S. Colucci // *Circulation*. – 2001. – № 103. – P. 782–783.
111. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension / R. J. Huggett, E. M. Scott, S. G. Gilbey [et al.] // *Circulation*. – 2003. – № 108 (25). – P. 3097–3101.
112. Morrison J. F. Catecholamines in the Heart and Adrenal Gland of the STZ-Diabetic Rat / J. F. Morrison, F. C. Howarth, R. Sheen // *Archives Of Physiology And Biochemistry*. – 2001. – Vol. 109, № 3. – P. 206–208.
113. Uekita K. Enhancement of the cardiac beta-adrenergic system at an early diabetic state in spontaneously diabetic chinese hamsters / K. Uekita, K. Tobise, S. Onodera // *Jpn Circ J*. – 1997. – Vol. 61, № 1. – P. 64–73.
114. Distribution of cardiac nerves in patients with diabetes mellitus: an immunohistochemical postmortem study of human hearts / A. M. Park, S. Armin, A. Azarbal [et al.] // *Cardiovasc Pathol*. – 2002. – № 11 (6). – P. 326–331.
115. Gambardella S. Increased left ventricular mass in normotensive diabetic patients with autonomic neuropathy / S. Gambardella, S. Frontoni, V. Spallone // *Am J Hypertens*. – 1993. – № 6. – P. 97–102.
116. Diabetes-induced expression of activating transcription factor 3 in mouse primary sensory neurons / D. E. Wright, J. M. Ryals, K. E. McCarson [et al.] // *J Peripher Nerv Syst*. – 2004. – № 9. – P. 242–254.
117. Ozturk Y. Diabetic Complications in Experimental Models / Y. Ozturk, V. M. Altan, N. Ari // *Tr. J. of Medical Sciences*. – 1998. – № 22. – P. 331–341.
118. Зубкова С. Т. Вегетативна регуляція серця у хворих на цукровий діабет 1 та 2-го типів / С. Т. Зубкова, С. Я. Варгатий // *Міжнар. ендокринол. журн*. – 2006. – № 1. — С. 35–39.
119. Стан варіабельності серцевого ритму у дітей, хворих на цукровий діабет, в залежності від особливостей застосованої інсулінотерапії /

- Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, А. В. Каменщик [та ін.] // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 7 (46). – С. 50–52.
120. Зубкова С. Т. Оцінка стану вегетативної регуляції серця у дітей, хворих на цукровий діабет / С. Т. Зубкова, О. В. Большова, В. А. Музь // *Ендокринологія*. – 1999. – Т.4, № 1 – С. 25–30.
121. Сергієнко В. О. Варіабельність серцевого ритму у хворих з діабетичною кардіоміопатією / В. О. Сергієнко // *Ендокринологія*. – 2009. – Т.14, № 1 – С. 100–107.
122. Садыкова Н. Г. Структурно-функциональное состояние левого желудочка у больных сахарным диабетом типа 2, осложненным автономной нейропатией / Н. Г. Садыкова, Д. К. Нажмутдинова // *Лікарська справа*. – 2009. – № 1-2 – С. 22–28.
123. Фурдела. М. Я. Структурно-функціональні особливості серця та його провідної системи при розладах ритму і провідності, зумовлених цукровим діабетом: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 "Нормальна анатомія" / М. Я. Фурдела. – Тернопіль, 2007. – 20 с.
124. Autonomic dysfunction in short-term experimental diabetes / С. Y. Maeda, T. G. Fernandes, H. B. Timm [et al.] // *Hypertension*. – 1995. – Vol. 26, № 2. – P. 1000–1004.
125. Боднар Я. Я. Анализ ультраструктур предсердных кардиомиоцитов крыс при алиментарной дегидратации организма / Я. Я. Боднар // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. – 1990. – Т. 98, № 5. – С. 50–55.
126. Clerico A. Alterations in metabolic clearance of atrial natriuretic peptides in heart failure: how do they relate to the resistance to atrial natriuretic peptides? / A. Clerico, G. Iervasi // *Journal of Cardiac Failure*. – 1995. – Vol. 1, № 4. – P. 323– 328.
127. Е. Н. Клигуненко Применение реамберина в интенсивной терапии больных с декомпенсированным сахарным диабетом 1-го типа

- / Е. Н. Клигуненко, В. А. Сединкин // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 3 (42). – С. 62–67.
128. Luchner A. Interactions between the sympathetic nervous system and the cardiac natriuretic peptide system / A. Luchner, H. Schunkert // *Cardiovasc Res.* – 2004. – № 63. – P. 443–449.
129. Rademaker M. T. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health / M. T. Rademaker, A. M. Richards // *Clin Sci.* – 2005. – № 108. – P. 23–36.
130. Ogawa T. Characterization of natriuretic peptide production by adult heart atria / T. Ogawa, M. Vatta, B. Bruneau [et al.] // *American Journal of Physiology.* – 1999. – Vol. 276, № 6. – P. 1977–1986.
131. Jandeleit-Dahm K. Hypertension and diabetes: role of the renin-angiotensin system / K. Jandeleit-Dahm, M. Cooper // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2006. – № 35. – P. 469–490.
132. High-glucose-induced regulation of intracellular ANG II synthesis and nuclear redistribution in cardiac myocytes / P. Vivek, Singh, Bao Le [et al.] // *American Journal of Physiology.* – 2007. – Vol. 293, № 2. – P. 939–948.
133. Секреторна активність кардіоміоцитів передсердь при легеневому серці / М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук, С. О. Коноваленко [та ін.] // *Галицький лікарський вісник.* – 2010. – Т. 17, № 2. – С. 46–48.
134. Жаріков М. Ю. Морфофункціональний стан секреторних компонентів серця в нормі та в умовах дії різних факторів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.01 “Нормальна анатомія” / М. Ю. Жаріков. – Вінниця, 2006. – 17 с.
135. Твердохлеб И. В. Гетерогенность миокарда и ее развитие в нормальном кардиомиогенезе / И. В. Твердохлеб. – Днепропетровск : Пороги, 1996. – 224 с.
136. Скибінська Т. Р. Ультраструктурні еквіваленти ендокринної функції серця хребетних в нормі та патології : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 14.03.09 “Гістологія, цитологія, ембріологія” / Т. Р. Скибінська. – Київ, 1999. – 19 с.



137. Воскобойник Л. Г. Морфофункциональные эквиваленты изменения эндокринной активности сердца при экспериментальном сахарном диабете 1-го типа / Л. Г. Воскобойник // Патология. – 2005. – Т. 2, № 2. – С. 24–30.
138. Мішалов В. Д. Стан секреторного апарату передсердних кардіоміоцитів щура у різних ділянках пересердь / В. Д. Мішалов // Морфологія. – 2007. – Т. 1, № 1. – С. 94–99.
139. Mukaddam-Daher S. Natriuretic peptides as therapeutic targets / S. Mukaddam-Daher // Expert Opin. Ther. Targets. – 2006. – Vol. 10, № 2. – P. 239–252.
140. Effects of brain natriuretic peptide on contraction and intracellular  $Ca^{2+}$  in ventricular myocytes from the streptozotocin-induced diabetic rat / F. C. Howarth, N. Al-Shamsi, M. Al-Qaydi [et al.] // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2006. – Vol. 1084. – P. 155-165.
141. Alterations in atrial natriuretic peptide and its receptor levels in long-term, streptozotocin-induced, diabetes in rats / E. Obineche, I. Chandranath, E. Adeghate [et al.] // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2006. – Vol. 1084 – P. 223-234.
142. Endoplasmic reticulum stress is involved in myocardial apoptosis of streptozocin-induced diabetic rats / Zhenhua Li, Tao Zhang, Hongyan Dai [et al.] // Journal of Endocrinology. – 2008. – Vol. 196. – P. 565–572.
143. Abu-Abeeleh M. Induction of Diabetes Mellitus in Rats Using Intraperitoneal Streptozotocin: A Comparison between 2 Strains of Rats / M. Abu Abeeleh, Z. B. Ismail, S. A. Abu-Halaweh // European Journal of Scientific Research. – 2009. – Vol. 32, № 3. – P. 398–402.
144. Effect of streptozotocin-induced diabetes on left ventricular function in adult rats: an in vivo Pinhole Gated SPECT study / B. Cosyns, S. Droogmans, C. Weytjens [et al.] [Electronic source] // Cardiovascular Diabetology – 2007. – № 6. – Access mode: <http://www.cardiab.com/content/6/1/30>

145. The cardiac phenotype induced by PPARalpha overexpression mimics that caused by diabetes mellitus / B. N. Finck, J. J. Lehman, T. C. Leone [et al.] // *J Clin Invest.* – 2002. – № 109. – P. 121–130.
146. Колесник Ю. М. Панкреатические островки: некоторые аспекты морфологии, физиологии и процессов деструкции при сахарном диабете типа 1 / Ю. М. Колесник, М. А. Орловский // *Проблемы эндокринологии.* – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 3–10.
147. Орловский М. А. Экспериментальные исследования сахарного диабета 1 типа: причины меж- и внутривидовых различий резистентности к диабетогенным факторам (обзор литературы и собственных исследований) / М. А. Орловский // *Журн. АМН України.* – 2006. – Т. 12, № 2. – P. 255–268
148. Suckow M. A. The laboratory rat / M. A. Suckow, S. H. Weisbroth, G. L. Franklin. – Elsevier Inc., 2006. – 907 p.
149. Functional consequences of streptozotocin induced diabetes mellitus, with particular reference to the cardiovascular system / K. C. Tomlinson, S. M. Gardiner, A. Hebden [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 1992. – № 44. – P. 103–150.
150. Expression changes of thrombospondin-1 and neuropeptide Y in myocardium of STZ-induced rats / X. M. Zhang, F. Shen, Z. Y. Xu [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2005. – № 105. – P. 192–197.
151. Protection of myocardium in streptozotocin-induced diabetic rats by water extracts of Hsian-tsao (*Mesona procumbens* Hemsl.) / Min Yang, Zhengping Xu, Ronghua Zhang [et al.] // *Asia Pac J Clin Nutr.* – 2008. – № 17 (1). – P. 23–29.
152. Глоба Є. В. Сучасні уявлення про гормони жирової тканини та інші біоактивні речовини як чинники розвитку підвищеної маси тіла і цукрового діабету 2 типу (огляд літератури) / Є. В. Глоба // *Ендокринологія.* – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 78–88.

153. Wold L. E. Streptozotocin directly impairs cardiac contractile function in isolated ventricular myocytes via a p38 map kinase-dependent oxidative stress mechanism / L. E. Wold, J. Ren // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2004. – № 318 (4). – P. 1066–1071.
154. Sachin Arora Characterisation of Streptozotocin Induced Diabetes Mellitus in Swiss Albino Mice / Sachin Arora, Shreesh K. Ojha, Divya Vohora // *Global Journal of Pharmacology.* – 2009. – № 3 (2). – P. 81–84.
155. Induction of diabetes by streptozotocin in rats / A. Akbarzadeh, D. Norouzian, M.R. Mehrabi [et al.] // *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* – 2007. – № 22 (2). – P. 60–64.
156. Ступина А. С. Возрастные особенности ультраструктурных изменений стенки аорты при моделировании сахарного диабета / А. С. Ступина, Т. Ю. Квитницкая-Рыжова // *Український морфологічний альманах.* – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 218–219.
157. Андрианова Е. А. Оценка степени компенсации углеводного обмена и распространенности диабетических осложнений у детей в возрасте до 14 лет в Российской Федерации / Е. А. Андрианова, И. И. Александрова, В. П. Максимова // *Сахарный диабет.* – 2007. – № 1. – С. 24–29.
158. Кураева Т. Л. Новые возможности инсулинотерапии сахарного диабета у детей и подростков / Т. Л. Кураева, А. О. Емельянов, И. А. Еремина // *Сахарный диабет.* – 2007. – № 1. – С. 17–23.
159. Будрейко О. А. Характеристика перебігу цукрового діабету І типу у дітей та підлітків / О. А. Будрейко // *Современная педиатрия.* – 2010. – № 6 (34). – С. 60–63.
160. Progression of functional and structural cardiac alterations in young normotensive uncomplicated patients with type 1 diabetes mellitus / S. Carugo, C. Giannattasio, I. Calchera [et al.] // *Hypertens.* – 2001. – № 19. – P. 1675–1680.

161. Chalew S. A. Poor glycemic control is associated with increased diastolic blood pressure and heart rate in children with type 1 diabetes / S. A. Chalew // *J Diabetes Complicat.* – 2004. – № 18. – P. 220–223.
162. The effect of hyperglycemia on nerve conduction and structure is age dependent / J. I. Malone, S. Lowitt, J. K. Korthals [et al.] // *Diabetes.* – 1996. – № 45. – P. 209–215.
163. Lane P. H. Age of Onset of Streptozocin Diabetes Determines the Renal Structural Response in the Rat / P. H. Lane // *Pediatric Research.* – 1997. – Vol. 41, № 6. – P. 912–915.
164. Махинько В. И. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс / В. И. Махинько, В. Н. Никитин // *Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития.* – К. : Наукова думка, 1975. – С. 308–326.
165. Этические принципы при работе с лабораторными животными / В. Е. Чадаев, О. А. Кузьмина, И. Ю. Кузьмина [и др.] // *Експериментальна і клінічна медицина.* – 2008. – № 3. – С. 162-164.
166. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. – К. : Вища школа, 1983. – 383 с.
167. Баевский Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкин. – М. : Наука, 1984. – 221с.
168. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин [и др.] // *Вестник аритмологии.* – 2001. – № 24. – С. 65–87.
169. Гнатюк М. С. Кількісна морфологія пораженого серця (лекція) / М. С. Гнатюк, В. В. Франчук. – Тернопіль, 1996. – 24 с.
170. ImageJ [Electronic source] Access mode: <http://rsb.info.nih.gov/ij/>

171. Марковский В. Д. Патологическая анатомия сердца при задержке внутриутробного развития / В. Д. Марковский, В. В. Гаргин, М. С. Мирошниченко. – Днепропетровск : Финарт, 2010. – 158 с.
172. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
173. Елизарова Ю. Н. Влияние некоторых производных 3-оксипиридина на морфо-функциональное состояние сердца при экспериментальном сахарном диабете : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.25 "Фармакология, клиническая фармакология" / Ю. Н. Елизарова. – Саранск, 2008. – 22 с.
174. Цыганков В. И. Двухэтапный суховоздушный метод гистохимического выявления биогенных аминов / В. И. Цыганков, Н. Н. Широкова, С. Л. Бачалдин // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1989. – № 8. – С. 67-68.
175. Николаев Г. М. О гистохимическом методе активности холинэстеразы / Г. М. Николаев // Архив патологии. – 1971. – № 9. – С. 67–70.
176. Стропус Р. А. Применение точечного метода для количественного изучения нервных структур / Р. А. Стропус, К. А. Тамашкаускас, В. В. Якубаускайте // 2-ая конференция АГЭ, Лит. ССР : тезисы докл. – Каунас, 1976. – С. 68.
177. Березовский В. А. Метод ускоренной статистической обработки по константной формуле / В. А. Березовский // Сб. научных трудов. – Фрунзе, 1971. – Т. 78, С. 10–13.
178. Гнатюк М. С. Вікові особливості просторової перебудови камер серця / М. С. Гнатюк, С. О. Коноваленко, Л. В. Татарчук // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 2. – С. 93–95.
179. Мисула І. Р. Морфометрична оцінка вікових змін серця у експериментальних тварин / І. Р. Мисула, М. С. Гнатюк, О. Б. Сусла // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 3. – С. 83–85.

180. Морфометричний аналіз вікової структурної перебудови серцевого м'яза в експериментальних тварин / М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук, О. Б. Ясіновський [та ін.] // Вісник морфології. – 2010. – № 16 (1). – С. 150–153.
181. Гнатюк М. С. Структурні та функціональні зміни міокарда при токсичному ураженні / М. С. Гнатюк, А. М. Пришляк // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2004. – № 1 (3). – С. 26–30.
182. Трач Росоловська С. В. Морфометрична оцінка ремоделювання серця щурів різного віку в динаміці стрептозотоциніндукованого цукрового діабету / С. В. Трач Росоловська // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 3 (64). – С. 91–95.
183. Маса- і морфометрична оцінка серця щурів в різні терміни тривалості експериментального цукрового діабету / С. В. Трач Росоловська, В. В. Кульбіцька, О. О. Росоловський [та ін.] // XIII Конгрес світової федерації українських лікарських товариств, 30 вересня – 03 жовтня 2010 р. : матеріали конгр. – Львів – Київ – Чикаго, 2010. – С. 686.
184. Трач Росоловська С. В. Масометрична оцінка серця щурів в динаміці експериментального цукрового діабету / С. В. Трач Росоловська // Здобутки та перспективи внутрішньої медицини : міжобласна науково-практична конференція, 27-28 жовтня 2010 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2010. – С. 73–74.
185. Трач Росоловська С. В. Морфометричні особливості ремоделювання серця щурів у динаміці стрептозотоциніндукованого цукрового діабету / С. В. Трач Росоловська // Здобутки клінічної і експериментальної медицини / Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : 3 науково-практична конференція, присвячена 100-річчю з дня народження проф. Е. Н. Бергера, 4-5 листопада 2010 р. : матеріали конф. – 2010. – № 2 (13). – С. 148–149.

186. Прикладная анатомия сердца / В. А. Козлов, В. Д. Маковецкий, С. Е. Стебельский [и др.] ; под. ред. В. А. Козлова. – Днепропетровск, 1996. – 173 с.
187. Морфология развивающегося сердца (структура, ультраструктура, метаболизм) / В. А. Козлов, И. В. Твердохлеб, И. С. Шпонька, В. Д. Мишалов. – Днепропетровск, 1995. – 220 с.
188. Шпонька И. С. Гистогенетические процессы в развивающемся миокарде млекопитающих / И. С. Шпонька. – Днепропетровск : Пороги, 1996. – 228 с.
189. Непомнящих Л. М. Паренхиматозно-стромальные отношения в миокарде: регенераторно-пластическая недостаточность кардиомиоцитов и развитие диффузного кардиосклероза / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова, Д. Е. Семенов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 132, № 7. – С.103–109.
190. Трач Росоловська С. В. Вікові особливості ремоделювання лівого шлуночка у щурів при стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті за даними гістостереометричного дослідження серця / С. В. Трач Росоловська // Вісник морфології. – 2011. – Т. 17, № 2. – С. 293–298.
191. Боднар Я. Я. Морфометричні показники міокарда лівого шлуночка щурів різного віку при експериментальному цукровому діабеті / Я. Я. Боднар, С. В. Трач Росоловська // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2011. – № 1 (14). – С. 28–33.
192. Трач Росоловська С. Гістостереометричний аналіз ремоделювання лівого шлуночка серця щурів різних вікових груп за умов стрептозотоциніндукованого цукрового діабету / Світлана Трач Росоловська, Олександр Іваськевич // XV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 27-29 квітня 2011 р. : матеріали конгр. – Тернопіль, 2011. – С. 310.

193. Трач Росоловська С. В. Вікові особливості перебігу пристосувально-компенсаторних та альтеративних змін в міокарді при стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті / С. В. Трач Росоловська, Я. Я. Боднар // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : LV підсумкова науково-практична конференція, 9 червня 2011 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. – С. 151–152.
194. Трач Росоловська С. В. Гістоструктура міокарда при експериментальному цукровому діабеті / С. В. Трач Росоловська // Морфологічні аспекти мікроциркуляції в нормі та патології : науково-практична конференція, 17-18 червня 2011 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. – С. 167–168.
195. Субмікроскопічне дослідження ендокринних кардіоміоцитів при експериментальному цукровому діабеті / С. В. Трач Росоловська, В. В. Кульбіцька, Р. Я. Боднар [та ін.] // XIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 13-15 квітня 2010 р. : матеріали конгр. – Тернопіль, 2010. – С. 265.
196. Трач Росоловська С. В. Аналіз структурної перебудови ендокринних кардіоміоцитів в динаміці стрептозотоциніндукованого цукрового діабету / С. В. Трач Росоловська, Т. В. Коваль // Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації : 73 міжнародна науково-практична конференція молодих вчених, 13-15 квітня 2011 р. : матеріали конф. – Донецьк : Каштан, 2011. – С. 312.
197. Крохина Е. М. Функциональная морфология и гистохимия вегетативной иннервации сердца / Е. М. Крохина. – М. : Медицина, 1973. – 228 с.
198. Kojima M. Developmental changers in beta-adrenergic and cholinergic interactions on calcium-dependent slow actions potentials in rat



- ventricular muscles / M. Kojima, H. Sada, N. Sperelakis// *Br. J. Pharmacol.* – 1990. – Vol. 99. – P. 327–333.
199. Xu X. L. Effects of carvedilol on M2 receptors and cholinesterase-positive nerves in adriamycin-induced rat failing heart / X. L. Xu, W. J. Zang, J. Lu [et al.] // *Auton Neurosci.* – 2006. – № 130. – P. 6–16.
200. Hoover D. B. Localization of cholinergic innervation in guinea pig heart by immunohistochemistry for high-affinity choline transporters / D. B. Hoover, C. E. Ganote, S. M. Ferguson [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2004. – № 62. – P. 112–121.
201. Трач Росоловська С. В. Структурні зміни автономної іннервації міокарда щурів різного віку при стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті / С. В. Трач Росоловська, Я. Я. Боднар // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2011. – Вип. 3, Т. 2 (88). – С. 192–198.
202. Трач Росоловська С. В. Вікові особливості автономної іннервації міокарда щурів при експериментальному цукровому діабеті / С. В. Трач Росоловська // *Український науково-медичний журнал / Актуальні питання сучасної медицини : III (65) Міжнародний науково-практичний конгрес студентів та молодих вчених, 12-14 жовтня 2011 р. : матеріали конгр.* – 2011. – №1. – С. 282–283.
203. Метод неінвазивного визначення тривалості серцевого циклу у щурів / М. Р. Гжегоцький, Є. В. Сторчун, Л. В. Паніна [та ін.] // *Практична медицина.* – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 47–50.
204. Трач Росоловська С. В. Вікові особливості вегетативної регуляції серцевого ритму щурів в динаміці стрептозотоциніндукованого цукрового діабету / С. В. Трач Росоловська, Я. Я. Боднар // *Проблеми екології та медицини.* – 2010. – Т. 14, № 5-6. – С. 42–46.
205. Трач Росоловська С. В. Стан вегетативної регуляції серцевого ритму щурів різних вікових груп при стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті / С. В. Трач Росоловська, Т. В. Коваль // *Актуальні питання сучасної медицини : Міжнародна наукова конференція*

- студентів та молодих вчених, 24-26 березня 2011 р. – Харків : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2011. – С. 192.
206. Возрастные и гендерные особенности сроков манифестации сахарного диабета 1 типа и развития хронических осложнений у детей / О. А. Дианов, Е. А. Коваленко, Н. Н. Нежеренко [и др.] // Сахарный диабет. – 2010. – № 4. – С. 97–100.
207. Барінов Е. Ф. Структурні детермінанти розвитку дилатаційної кардіоміопатії при експериментальному цукровому діабеті / Е. Ф. Барінов, О. М. Сулаєва, Н. М. Канана // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 26–32.
208. Ultrastructure and histochemistry of rat myocardial capillary endothelial cells in response to diabetes and hypertension / L. Okruhlicova, N. Tribulova, P. Weismann [et al.] // Cell Research. – 2005. – № 15. – P. 532–538.
209. Antioxidant treatment attenuates hyperglycemia-induced cardiomyocyte death in rats / F. Fiordaliso, R. Bianchi, L. Staszewsky [et al.] // J Mol Cell Cardiol. – 2004. – № 37. – P. 959–968.
210. Myocyte death in streptozotocin-induced diabetes in rats is angiotensin-II-dependent / F. Fiordaliso, B. Li, R. Latini [et al.] // Lab Invest. – 2004. – № 80. – P. 513–527.
211. Warley A. Capillary surface area is reduced and tissue thickness from capillaries to myocytes is increased in the left ventricle of streptozotocin-diabetic rats / A. Warley, J. M. Powell, J. N. Skepper // Diabetologia. – 1995. – № 38 (4). – С. 413–421.
212. Амосова Е. Н. Кардиомиопатии / Е. Н. Амосова. – К. : Книга Плюс, 1999. – 421 с.
213. Саркисов Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д. С. Саркисов – М. : Медицина, 1997. – 230 с.

214. Ganguly P.K. Role of atrial natriuretic peptide in congestive heart failure due to chronic diabetes. / P. K. Ganguly // *Canadian Journal of Cardiology*. – 1991. – № 7. – P. 275–280.
215. Schmitt M. Modulation of the natriuretic peptide system in heart failure: from bench to bedside? / M. Schmitt, J. R. Cockcroft, M. P. Frenneaux // *Clin Sci (Lond)*. – 2003. – Vol. 105. – P. 141–160.
216. Швалев В. Н. Иннервация сердца в онтогенезе и ее изменения при некоторых кардиологических заболеваниях/ В. Н. Швалев // *Весті нацыянальнай акадэміі навук Беларусі*. – 2002. – № 2. – С. 79–87.
217. Ультроструктурные проявления нарушения регенерации кардиомиоцитов при действии доксорубина / Е. Л. Лушникова, Л. М. Непомнящих, М. Г. Клиникова [и др.] // *Морфология*. – 2005. – Т. 128, № 4. – С.81–84.
218. Визир В.А. Нейрогуморальная активация как важнейшая детерминанта прогрессирования сердечной недостаточности / В. А. Визир, А. Е. Березин // *Український медичний часопис*. – 2002. – № 1. – С. 109–118.
219. Соколов Е. И. Диабетическое сердце / Е. И. Соколов – М. : Медицина, 2002. – 416 с.
220. Биць Ю.В. Роль апоптозу в патогенезі атеросклерозу / Ю. В. Биць, В. Є. Досенко, В. В. Медведєв // *Фізіологічний журнал*. – 2000. – № 5. – С. 83–93.
221. Апоптоз кардиомиоцитов как патогенетический фактор дилатационной кардиомиопатии / Л. И. Арчакова, О. А. Манеева, А. А. Емельянова [и др.] // *Функциональные системы организма в норме и при патологии : сб. науч. тр. / [под ред. В. С. Улащика, А. Г. Чумака]*. – Минск : РИВШ, 2008. – С. 240–246.
222. Лисаченко О. Д. Ендокринна функція кардіоміоцитів пересердь щурів при різних функціональних станах організму / О. Д. Лисаченко // *Світ медицини та біології*. – 2005. – № 1. – С. 22–25.

223. Мишнев О. Д. Гистологическая характеристика адренергических волокон миокарда и надпочечников в эксперименте при сужении аорты и легочной артерии / О. Д. Мишнев, М. С. Тверская, В. В. Карпова [и др.] // Архив патологии. – 2005. – № 3. – С. 21–24.
224. Швалев В. Н. Патоморфологические изменения симпатического отдела вегетативной нервной системы и сердечно-сосудистая патология / В. Н. Швалев // Архив патологии. – 1999. – № 3. – С. 50–52.
225. Application of health promotion theories and models for environmental health / E. A. Parker, G. T. Baldwin, B. Israel [et al.] // Health Educ. Behav. – 2004. – Vol. 31, № 4. – P. 491– 509.
226. Никитина Ю. В. Возрастные изменения окислительных процессов в ткани головного мозга и крови крыс : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. биолог. наук : спец. 03.00.04 "Биохимия", 03.00.13 "Физиология" / Ю. В. Никитина. – Нижний Новгород, 2009. – 22 с.
227. Davydov W. Lipid peroxidation in the heart of adult and old rats during immobilization stress / W. Davydov, V. N. Shvets // Exp. Gerontol. – 2001. – Vol. 36, № 7. – P. 1155– 1160.
228. Грабовецкая Е. Р. Активность энзимов утилизации альдегидов в сердце крыс разного возраста при иммобилизационном стрессе / Е. Р. Грабовецкая, В. В. Давыдов // Укр. біохім. журн. – 2009. – Т. 81, № 1. – С. 22–25.

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи  
Буковинського державного  
медичного університету  
професор

О.І. Іващук



«01» листопада 2011р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


1. **Пропозиція для впровадження:** «Морфологія автономної нервової системи серця при експериментальному цукровому діабеті у віковому аспекті».
2. **Установа – розробник:** Тернопільський державний медичний університет і. І.Я. Горбачевського, 46001, м.Тернопіль, вул.Руська 12, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини, асистент Трач Росоловська С.В.
3. **Джерело інформації:** Трач Росоловська С.В., Боднар Я.Я.. структурні зміни автономної інервації міокарда щурів різного віку при стрептозоточиніндукованому цукровому діабеті // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вісник 3, Т.2 (88). – С. 192-198.
4. **Базова установа, яка проводила впровадження:** Буковинський державний медичний університет, кафедра анатомії людини ім. М.Г. Туркевича.
5. **Терміни впровадження:** вересень – листопад 2011 року.
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять з анатомії людини, а також у наукову роботу кафедри.

Зав.кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича  
Буковинського державного медичного університету  
д.мед.н., професор

Б.Г. Макар

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи  
Ужгородського національного університету

д.ф-м.н., професор  Студеняк І.П.

“30” жовтня

### АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції про впровадження:** “Морфологія автономної нервової системи серця при експериментальному цукровому діабеті у віковому аспекті”.
2. **Установа розробник, автор:** Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини, асистент Трач Росоловська С.В.
3. **Джерело інформації:** Трач Росоловська С.В., Боднар Я.Я. Структурні зміни автономної інервації міокарда щурів різного віку при стрептозототиніндукованому цукровому діабеті // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Випуск 3, Т. 2 (88). – С. 192-198.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини та гістології медичного факультету Ужгородського національного університету.
5. **Терміни впровадження:** вересень – листопад 2011р.
6. **Форма впровадження:** У матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини для студентів, а також в наукову роботу кафедри.

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



А.С. Головацький.


«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Вінницького національного медичного  
університету імені М.І. Пирогова  
професор Ю. Й. Гумінський  
"06" листопада 2011 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** "Морфологія автономної нервової системи серця при експериментальному цукровому діабеті у віковому аспекті".
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська 12, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини, асистент Трач Росоловська С.В.
3. **Джерело інформації:** Трач Росоловська С. В., Боднар Я. Я. Структурні зміни автономної іннервації міокарда щурів різного віку при стрептозоточиіндукованому цукровому діабеті // Вісник проблем біології і медицини. - 2011. - Випуск 3, Т. 2 (88). - С. 192-198.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нормальної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
5. **Термін впровадження:** вересень - листопад 2011 року.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес: матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, а також в наукову роботу кафедри.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри нормальної анатомії  
Вінницького національного медичного університету  
імені М. І. Пирогова  
доктор медичних наук, професор  Ю. Й. Гумінський





«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

Кримського державного медичного  
університету імені С.І. Георгієвського

професор О.О. Притуло

*« 14 » листопада 2011 року*

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** "Морфологія автономної нервової системи серця при експериментальному цукровому діабеті у віковому аспекті".
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська 12, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини, асистент Трач Росоловська С.В.
3. **Джерело інформації:** Трач Росоловська С.В., Боднар Я.Я. Структурні зміни автономної іннервації міокарда щурів різного віку при стрептозототиніндукованому цукровому діабеті // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Випуск 3, Т. 2 (88). – С. 192-198.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нормальної анатомії людини Кримського державного медичного університету імені С.І. Георгієвського
5. **Термін впровадження:** вересень – листопад 2011 року.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес: матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, а також в наукову роботу кафедри.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри нормальної анатомії людини  
Кримського державного медичного університету  
імені С.І. Георгієвського  
доктор медичних наук, професор

В.С. Пикалюк



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи

Львівського національного медичного  
університету імені Д. Галицького



професор М.Р. Гжегоцький

“ 26 ” листопада 2011 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** "Особливості вегетативної регуляції серцевого ритму при цукровому діабеті у віковому аспекті".
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська 12, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини, асистент Трач Росоловська С.В.
3. **Джерело інформації:** Трач Росоловська С.В., Боднар Я.Я. Вікові особливості вегетативної регуляції серцевого ритму щурів в динаміці стрептозототиніндукованого цукрового діабету // Проблеми екології та медицини. – 2010. – Т. 14, № 5-6. – С. 42-46.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького
5. **Термін впровадження:** вересень-листопад 2011 року.
6. **Форма впровадження:** В навчальний процес: матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, а також в наукову роботу кафедри.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри патологічної фізіології  
Львівського національного медичного університету  
імені Д. Галицького  
Заслужений працівник освіти України,  
доктор медичних наук, професор

М. С. Регеда

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор  
Тернопільського державного медичного  
університету імені І. Я. Горбачевського  
професор Г. Ф. Мисула  
" 19 листопада " 2011 року



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** "Морфологія автономної нервової системи серця при експериментальному цукровому діабеті у віковому аспекті".

2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська 12, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини, асистент Трач Росоловська С. В.

3. **Джерело інформації:** Трач Росоловська С. В., Боднар Я. Я. Структурні зміни автономної іннервації міокарда щурів різного віку при стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Випуск 3, Т. 2 (88). – С. 192-198.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

5. **Термін впровадження:** вересень – листопад 2011 року.

6. **Форма впровадження:** у навчальний процес: матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, а також в наукову роботу кафедри.

Відповідальний за впровадження:  
доцент кафедри патологічної анатомії  
з секційним курсом та судової медицини  
Тернопільського державного медичного  
університету імені І.Я. Горбачевського  
кандидат медичних наук

Т. К. Головата

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор  
Тернопільського державного медичного  
університету імені І. Я. Горбачевського  
професор Р. Мисула

“ 09 ” листопада 2011 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** "Морфологія автономної нервової системи серця при експериментальному цукровому діабеті у віковому аспекті".

2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, вул. Руська 12, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини, асистент Трач Росоловська С. В.

3. **Джерело інформації:** Трач Росоловська С. В., Боднар Я. Я. Структурні зміни автономної іннервації міокарда щурів різного віку при стрептозотациніндукованому цукровому діабеті // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Випуск 3, Т. 2 (88). – С. 192-198.

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

5. **Термін впровадження:** вересень – листопад 2011 року.

6. **Форма впровадження:** у навчальний процес: матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, а також в наукову роботу кафедри.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри анатомії людини  
Тернопільського державного медичного  
університету імені І. Я. Горбачевського  
доктор медичних наук, професор



І. Є. Герасимюк