

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КОЗЛОВА ЮЛІЯ ВАСИЛІВНА

УДК 616.831-021.2:616.12-008-092.9

**МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГІПОКАМПУ В ДИНАМІЦІ
РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Запоріжжя – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фізіології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Родинський Олександр Георгійович**, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», завідувач кафедри фізіології.

Офіційні опоненти:

– доктор медичних наук, професор **Ганчева Ольга Вікторівна**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри патологічної фізіології;

– доктор медичних наук, професор **Вастьянов Руслан Сергійович**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри загальної і клінічної патологічної фізіології.

Захист відбудеться « _____ » _____ 2016 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.04 Запорізького державного медичного університету МОЗ України за адресою: 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України за адресою: 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

Автореферат розісланий « _____ » _____ 2016 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

А.В. Євсєєв

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Центральна нервова система – це високоспеціалізована система, яка забезпечує сталість внутрішнього середовища організму [Судаков К.В., 2011; Картер Р., 2014; Arai Y., 2014]. Окрім регуляції багатьох процесів, завдяки ЦНС відбувається процес пізнання навколишнього середовища та забезпечення цілеспрямованої взаємодії з ним, а саме, процеси пам'яті, інтелекту, рухової активності, цілісного уявлення. Всі ці високоспеціалізовані функції у сукупності забезпечують когнітивну діяльність головного мозку [Емелин А.Ю., 2010; Alosco M.L. et al., 2014; Janak P.H., 2015].

Клінічні спостереження вказують на широкий спектр порушень когнітивної діяльності при різних механізмах ураження серця та на будь-яких термінах хвороби [Сапожников А.Н., 2013; Alosco M.L. et al., 2014; Ampadu J., 2014]. Доведено, що основною ланкою патогенезу когнітивних порушень на тлі кардіоміопатії (КМП) є зміни кровопостачання в головному мозку, в результаті чого виникає циркуляторна гіпоксія [Кудряшов Ю.А., 2011; McKinly R.A., 2013; Pelisch N. et al., 2013]. Інші дослідники, навпаки, пов'язують поведінкові та когнітивні розлади із структурним перебудовами в окремих відділах мозку, які відповідають за навчання, рухову активність, орієнтацію в навколишньому просторі [Plasone A.L. et al., 2015; Janak P.H., 2015]. Однією із таких структур головного мозку є гіпокамп, що бере участь у формуванні складних інтегративних механізмів, які лежать в основі емоцій, навчання та пам'яті [Anderson P. et al., 2007; Suzuki H. et al., 2015]. У зв'язку з цим актуальним є поглиблення вже існуючих даних результатами дослідження поведінкових і когнітивних порушень та патоморфологічних змін гіпокампу в динаміці розвитку КМП, що дасть можливість не лише встановити наявність змін, а й виявити нові ланки патогенезу, що сприятиме розробці нових терапевтичних заходів та, що особливо важливо, алгоритмів профілактики когнітивних дисфункцій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фізіології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Механізми функціонування центральної та периферичної нервової системи за нормальних та патологічних умов», (2014–2018 рр., № держреєстрації 0114U000932). Дисертант є співвиконавцем комплексної теми науково-дослідної роботи. Тема дисертації затверджена рішенням проблемної комісії «Нормальна та патологічна фізіологія» від 24 жовтня 2013 року, протокол № 5, та на засіданні Вченої ради ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» від 26 листопада 2015 року, протокол № 5.

Мета і завдання дослідження. Встановити патогенетичний зв'язок поведінкових та когнітивних порушень із морфологічними змінами гіпокампу в динаміці експериментальної кардіоміопатії.

Виходячи із поставленої мети дослідження, були встановлені наступні завдання:

1. Визначити динаміку лінійно-вагових та морфо-функціональних змін серця при експериментальній доксорубіциновій кардіоміопатії.
2. Простежити поведінкові та когнітивні зміни в щурів при експериментальній кардіоміопатії.
3. Проаналізувати зміни складу макро- та мікроелементів в головному мозку щурів при експериментальній кардіоміопатії.
4. Простежити динаміку патоморфологічних змін гіпокампу щурів при експериментальній кардіоміопатії.
5. Встановити залежність змін функціонального стану ЦНС, складу макро- й мікроелементів мозку та патоморфологічних змін гіпокампу від структурних перетворень в серці при експериментальній кардіоміопатії.

Об'єкт дослідження — експериментальна кардіоміопатія.

Предмет дослідження — зв'язок поведінкових та когнітивних порушень із морфологічними змінами гіпокампу в динаміці розвитку експериментальної кардіоміопатії.

Методи дослідження: патофізіологічні (моделювання кардіоміопатії за допомогою доксорубіцину); фізіологічні (оцінка показників функціонального стану ЦНС – тест «Відкрите поле» та дослідження умовної реакції пасивного уникнення; ЕКГ); фізичні (метод емісійної спектрографії – кількісне визначення складу макро- та мікроелементів головного мозку); патоморфологічні (дослідження міокарду та головного мозку), імуногістохімічні (дослідження нейронів гіпокампу); математичний та варіаційно-статистичний аналіз отриманих даних.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в динаміці розвитку експериментальної доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії проведено комплексну оцінку патоморфологічних змін гіпокампу. Вперше встановлено, що серцева недостатність, яка розвивається на тлі доксорубіцинової кардіоміопатії, призводить до кількісних змін макро- та мікроелементного складу головного мозку, що проявляється вірогідним підвищенням концентрації іонів калію (на 13,5%, $p < 0,05$), магнію (на 11%, $p < 0,05$), міді (на 6%, $p < 0,05$) та зменшенням концентрації заліза (на 54%, $p < 0,05$), натрію (на 51%, $p < 0,05$), кальцію (на 56,5%, $p < 0,05$), фосфору (на 40%, $p < 0,05$). Доповнено наукові дані про те, що в динаміці розвитку кардіоміопатії відбуваються поведінкові зміни, характерні для тривогого- та депресивноподібних станів. Доведено, що поступове погіршення пам'яті розвивається внаслідок пригнічення основних складових когнітивної функції головного мозку щурів. Встановлено, що когнітивний дефіцит та поведінкові розлади за умов експериментальної кардіоміопатії мають єдиний патогенез, в основі якого лежить необоротна гибель нейронів.

Уточнено наукові факти про зміни лінійно-вагових характеристик серця при експериментальній доксорубіциновій кардіоміопатії, розвиток якої призводить до збільшення маси серця (на 25%, $p < 0,05$), ширини серця (на 69%, $p < 0,05$), товщини серця (на 20%, $p < 0,05$). Досліджено динаміку патоморфологічних змін міокарду в умовах введення доксорубіцину і встановлено, що після його введення розвивається гострий запальний процес із наявністю у всіх шарах міокарду осередкових та дифузних ділянок з деструктивно-некротичними змінами в кардіоміоцитах. Навколо кардіоміоцитів виявляються значні поля клітинної інфільтрації, суттєвий стромальний набряк на 1-у добу та поява сполучно-тканинних тяжів на 14 добу із згасанням набряку у період з 21 по 28 добу.

Проведення паралельного дослідження експресії маркерів апоптозу (caspase-3) та проліферації (Ki-67) із підрахунком середньої чисельності нейронів в зонах гіпокампу довело, що розвиток експериментальної кардіоміопатії призводить до поступового зменшення кількості нейронів в полях CA1, CA3 та зубчастій звивині (DG) гіпокампу на фоні гліальної проліферації.

Практичне значення одержаних результатів. Пріоритет та оригінальність роботи підтверджено патентами України. Розроблено та запропоновано спосіб моделювання міокардіальної дисфункції у тварин (патент України № 79570).

За отриманими результатами дослідження макро- та мікроелементного складу головного мозку при експериментальній кардіоміопатії та проведення аналізу змін їх коефіцієнтів розроблено спосіб діагностики ішемії головного мозку (патент України № 85257). Представлений спосіб діагностики ішемії головного мозку впроваджено в сфері охорони здоров'я, а саме в практику судової медицини (інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 324—2014. Випуск 2, Козлов С. В., Козлова Ю. В., 2015).

Отримані результати впроваджені у навчальний процес кафедр низки вищих навчальних закладів України: фізіології, патологічної фізіології, пропедевтики внутрішньої медицини, неврології і офтальмології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», нормальної фізіології, патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України, нормальної фізіології, патологічної фізіології ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, фізіології Одеського національного медичного університету МОЗ України, патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Визначення теми, мети, завдань дослідження, розробка наукової проблеми, вибір адекватних методів дослідження зроблено сумісно з науковим керівником, професором О.Г. Родинським. Здобувачем особисто здійснено інформаційний та патентний пошук, реферування та аналіз наукових джерел з обраної теми, виконання експериментальних досліджень, збір матеріалу,

проведення дослідження, математико-статистичний аналіз одержаних даних, написання та оформлення наукових статей до друку, що відображають основні наукові положення дослідження, написання всіх розділів дисертаційної роботи, представлення результатів дослідження на наукових з'їздах та конференціях.

Моделювання кардіоміопатії, визначення поведінкових та когнітивних змін здійснено на базі кафедри фізіології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (керівник – д.мед.н., професор О.Г. Родинський), реєстрацію ЕКГ здійснено на базі кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (керівник – д.мед.н., професор В.Й. Мамчур), патогістологічні дослідження було проведено на базі кафедри патологічної анатомії та судової медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (керівник – д.мед.н., професор І.С. Шпонька), імуногістохімічні дослідження мікроскопічних зрізів головного мозку щурів - на базі Діагностичного центру медичної академії, м. Дніпропетровськ, (керівник – к.б.н. О. В. Братусь), аналіз показників макро- та мікроелементного складу головного мозку щурів на базі КЗ «Дніпропетровське обласне бюро судово-медичної експертизи» ДОР» (керівник – к.мед.н., доцент В. В. Войченко).

У дисертаційній роботі не використовувалися ідеї або розробки, які належать співавторам публікацій.

Апробація результатів. Головні положення дисертації викладені та обговорені на VI конгресі наукового товариства патофізіологів України з міжнародною участю «Від фундаментальних досліджень до клінічної патофізіології» (Сімферополь, Ялта, 2012); 2 Міжнародній науковій конференції “European Applied Sciences: modern approaches in scientific researches” (Stuttgart, 2013); 3 Міжнародній науковій конференції “Applied Sciences and technologies in the United States and Europe: common challenges and scientific findings” (New York, 2013); X міжнародній медико-фармацевтичній конференції студентів і молодих вчених (Чернівці, 2013), підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2014), VII науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2014), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я» (Запоріжжя, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної патоморфології та патофізіології» (Запоріжжя, 2015).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 17 наукових робіт, у тому числі 1 монографія, 7 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, з них 5 – у журналах, які включено до міжнародних наукометричних баз (2 статті – без співавторів), 7 тез у міжнародних та вітчизняних виданнях. Отримано 2 патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 175 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, розділу огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 46 рисунками, 12 таблицями, що займають 21 сторінку. Бібліографія містить 273 джерела, з них 112 викладено кирилицею, а 161 – латиницею. Додатки викладені на 10 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи досліджень. Експериментальні дослідження проведені на 259 білих щурах-самцях лінії Wistar віком 5-7 місяців, масою 180-220 г. Тварин утримували у стандартних умовах віварію. Всі експерименти здійснювалися відповідно до біоетичних норм та принципів, затверджених на I Національному конгресі з біоетики (Київ, 2001), а також висновків комісії з питань біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», протокол № 6 від 02.12.2015 р.

Всі тварини були розділені на 2 групи:

- група I – контрольна (n=130; вводили 0,9% розчин NaCl),
- група II – експериментальна (n=129; з доксорубіциною КМП).

Метод відтворення КМП полягав у п'ятиразовому введенні доксорубіцину [Doxorubicin Фармахеми Б.В. («ТЕВА Фармацевтикал Індастріз», Нідерланди/Ізраїль)] щурам в дозі 5,0 мг/кг маси внутрішньочеревно з інтервалом в 1 тиждень [Стефанов А.В., 2002]. Усі дослідження проводились після відтворення КМП на 1, 3, 7, 14, 21 та 28 добу [Непомнящих Л.М. и др., 2011]. Розрахунок доз препаратів проводився з урахуванням змін маси щурів протягом дослідження.

У щурів обох груп на 14 добу дослідження проводили ЕКГ: голчасті електроди вводилися внутрішньом'язово заздалегідь наркотизованим 2% розчином тіопентал натрію в дозі 0,6 мл/кг та фіксованим тваринам, згідно стандартної схеми відведень [Швед М.І., 2000; Yang P. et al., 2011]. ЕКГ реєстрували і обробляли за допомогою комп'ютерної програми «Кардіолаб - 2000».

За відповідними біоетичними правилами у щурів обох груп проводили евтаназію (наркотизованим тваринам тіопентал натрієм в дозі 0,6 мл/кг проводили декапітацію) та вилучали серця, які надалі зважували на торсіонних вагах та визначали їх довжину, ширину і товщину. Питому масу серця розраховували як відношення його маси до маси щура, виражали у відсотках. Далі проводили розтин порожнин «за рухом крові» та вимірювали в середній третині шлуночків товщину стінок [Автандилов Г.Г., 1991].

Для проведення гістологічних досліджень серця фіксували в 10% розчині формаліну протягом 24 год., промивали 12 год. в проточній воді, зневоднювали у висхідних концентраціях етанолу 40°-60°-70°-80°-96°-100°, витримували у хлороформі та заливали в парафінові блоки з подальшим виготовленням зрізів

завтовшки 5 мкм. Гістологічний аналіз забарвлених гематоксиліном та еозином [Коржевский Д.Э., 2010] зрізів проводили під світловим мікроскопом Leica СМЕ.

Поведінку щурів досліджували в тесті «Відкрите поле», для чого використовували велику прямокутну камеру (100x100см) зі стінками заввишки 40 см. Підлога була поділена на 25 (5x5) рівних квадратів, на перетині ліній кожного квадрату – отвір діаметром 1см [Буреш Я., 1991]. Впродовж 3 хвилин підраховували кількість пересічених тваринами квадратів, вертикальних стійок, число обстежених отворів, кількість актів дефекації та болюсів, кількість грумінгів [Буреш Я., 1991; Калуев А.В., 1998].

Когнітивну функцію оцінювали за результатами тесту умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ), яку відтворювали за допомогою експериментальної установки, що складалася з двох камер: освітленої та затемненої (обидві розмірами 25x25 см) з електропровідною підлогою за стандартною методикою [Буреш Я., 1991]. Щурів, які знаходилися в темній камері, крізь металеву підлогу піддавали електробольовому подразненню (50 Гц, 1,5мА) до тих пір, поки тварина не виходила до світлої камери. Електробольові подразнення повторювали вразі повторного заходу тварини до темної камери або після її примусового туди повернення (в разі якщо щур протягом 10 сек не повертався до темної камери самостійно). Для оцінки збереження УРПУ тестували тварин через 24 год. після її відтворення та враховували кількість тварин, які зайшли в темну камеру упродовж 3 хвилин у відсотках, латентний час першого заходу в темну камеру, кількість переходів, кількість підйомів на задні лапки, рівень дефекації, кількість болюсів, кількість заглядань в темну камеру, рівень грумінгу [Буреш Я., 1991; Калуев А.В., 1998].

Кількісне визначення складу макро- та мікроелементів головного мозку, а саме вміст Fe, Ca, Na, K та Mg, Cu та P проводили методом емісійної спектрографії з реєстрацією спектрів на кварцовому спектрографі ІСП-28. Вилучений головний мозок висушували в сушильній шафі при температурі 56°C до постійної ваги, потім спалювали в порцелянових тиглях у муфельній печі при температурі 450°C до отримання золи світло-сірого кольору, яку перемішували зі спектрально чистим вугільним порошком у відношенні 1:1 та розтирали в агатовій ступці до отримання однорідної суміші, навіски якої по 20 мг щільно набивали в кратер вугільних електродів глибиною 3 мм та діаметром 4 мм і підводили під дуговий заряд генератора перемінного току з силою 9 А для збудження спектрів з експозицією 90 секунд. Реєстрацію проводили на фотопластинці типу ПФС-02 з чутливістю 10 одиниць. Фотометрування спектрограм проводили на мікрофотометрі МФ-2 з використанням логарифмічної шкали [Пашкова В.И., 1975].

Патоморфологічне дослідження гіпокампу проводили після 24-год. фіксації головного мозку в 10% розчині забуференого формаліну, промивали в проточній воді, зневоднювали в спиртах висхідних концентрацій, розрізали у фронтальній площині на частки з подальшою заливкою їх в парафінові блоки та готували зрізи

завтовшки 5-7 мкм із забарвленням їх гематоксиліном та еозином [Коржевский Д.Э., 2010].

Імуногістохімічні дослідження проводили з використанням первинних антитіл до p53 (моноклон sp5), Ki67 (поліклон), Вах (моноклон 2DZ), Bcl-2 (моноклон 8C8), caspase-3 (поліклон 8C8, всі антитіла виробництва “Thermo Scientific”, США) на серійних зрізах товщиною 4-5 мкм [Петрова С.В., 2004]. На предметне скло з адгезивною рідиною наносили зрізи мозку з наступною депарафінізацією шляхом нагрівання на водяній бані в цитратному буфері (рН=6,0) упродовж 30 хвилин після досягнення температури 98°C та автоклавуванні впродовж 5 хвилин при температурі 121°C [Коржевский Д.Э., 2010]. Для оцінки специфічності імуногістохімічного забарвлення проводили контрольні реакції.

На наступному етапі з залученням системи візуалізації LSAB2 та EnVision (DakoCytomation) проводили обробку скелець або препаратів мозку з кожним реагентом упродовж 10 хвилин з проміжним 3-х разовим промиванням у ТРИС-буферному розчині. В якості хромогена використовували DAB (DakoCytomation). Для диференціювання структур тканин гіпокампу зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра протягом 1-3 хвилин. Дегідратацію і поміщення в канадський бальзам проводили відповідно до прийнятих стандартів [Петрова С.В., 2004]. Кількісну оцінку процесів апоптозу або проліферації проводили шляхом підрахунку позитивно зафарбованих елементів (ядер клітин та апоптотичних тілець) в 10-и полях зору. Гістологічний аналіз усіх зразків головного мозку аналізували під світловим мікроскопом Axioskop 40 (“Carl Zeiss”, Німеччина), ок. W-PI 10x/23, об. 10, 20, 40. Для фотофіксації використовували фотоапарат Canon PC 1200 Power Shot A640, 10,0 MegaPixels через Adaptor tube for Canon Soligor A 610/A620 55 mmTele; Wale + Carl Zeiss 426126. Обробку отриманих мікрофотографій проводили за допомогою програмного забезпечення AxioVs40 V 4.6.3.0 (“Carl Zeiss Imaging Solutions GmbH”, Німеччина).

Варіаційно-статистична обробка даних досліджень проводилась з використанням пакету програм Microsoft Office Excel-2003® (№ 74017-641-9475201-57075) (Microsoft Corporation, США) та Statistica v6.1 (Statsoft Inc., США) (сер. № AGAR909E415822FA). Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), стандартних відхилень (σ) та стандартних похибок середнього ($\pm m$). Для визначення ступеню та характеру зв'язку між параметрами дослідження був використаний порівняльний аналіз (t-критерій Стьюдента), кореляційний аналіз (лінійний коефіцієнт кореляції Пірсона) та однофакторний дисперсійний аналіз (критерій Фішера). Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилась перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин (за критерієм Шапіро-Уїлка). Отримані результати вважали достовірними при $p < 0,05$ [Антомонов М.Ю., 2006].

Результати досліджень та їх обговорення

Динаміка патологічних змін структури міокарда та функціональних показників серця щурів за умов експериментальної кардіоміопатії. У щурів з КМП були виявлені ознаки аритмії, а саме порушення провідності - сповільнення скорочень серця (брадикардія) у вигляді передсердно-шлуночкових блокад I ступеню з достовірним подовженням інтервалу P-Q (на 20%, $p < 0,05$) і повних поперекових блокад, та скоротливості – зменшення вольтажу (на 20%, $p < 0,05$) з подовженням Q-T інтервалу (на 17%, $p < 0,05$). Отримані зміни є проявом затримки розповсюдження хвилі деполяризації, порушення скоротливості та зворотної реполяризації, що свідчило про наявність КМП.

При порівнянні кардіометричних параметрів сердець щурів обох груп було встановлено зростання їх лінійно-вагових величин в щурів з КМП. Маса сердець в 1 добу в щурів експериментальної групи була збільшена на 26% ($t=69$; $F=4822$; $p < 0,05$), на 7 добу – 25,7% ($t=111$; $F=12329$; $p < 0,05$), на 14 добу – 23% ($t=127$; $F=16183$; $p < 0,05$) та на 21 і 28 добу – 25% ($t=146$; $F=21348$; $p < 0,05$) та 24,6% ($t=153,2$; $F=23423$; $p < 0,05$).

Для виключення впливу фізіологічного приросту маси тіла на масу сердець експериментальних тварин окремим показником було проведено розрахунок питомої маси сердець щурів (%), в результаті якого було встановлено, що маса сердець щурів з КМП збільшувалась незалежно від змін маси тіла.

Було встановлено достовірне ($p < 0,05$) збільшення ширини сердець щурів експериментальної групи в 1 добу на 69% ($t=7,3$; $F=54,0$; $p < 0,05$), на 7 добу – 67% ($t=7,7$; $F=59,0$; $p < 0,05$), на 14 добу – 65,5% ($t=7,6$; $F=57,6$; $p < 0,05$), на 21 добу – 67% ($t=7,7$; $F=58,7$; $p < 0,05$) та на 28 добу – 66,4% ($t=8,2$; $F=67,4$; $p < 0,05$).

Товщина сердець щурів з КМП в порівнянні з контрольною групою щурів достовірно ($p < 0,05$) збільшувалась в 1 добу на 19,6% ($t=2,4$; $F=6,0$; $p < 0,05$), на 7 добу – 21,1% ($t=3,3$; $F=10,8$; $p < 0,05$), на 14 добу – 18% ($t=3,2$; $F=10,0$; $p < 0,05$), на 21 добу – 18,8% ($t=4,6$; $F=21,0$; $p < 0,05$) та на 28 добу – 19,6% ($t=4,6$; $F=21,0$; $p < 0,05$).

Параметри лівого шлуночка (ЛШ) щурів з КМП були більше в 1 добу на 20,5% ($t=2,6$; $F=7,0$; $p < 0,05$), на 21 добу – 18,4% ($t=2,3$; $F=5,3$; $p < 0,05$).

Патогістологічне дослідження міокарду ЛШ щурів з доксорубіциновою КМП на 1 добу спостереження показало наявність у всіх шарах міокарду осередкових та дифузних ділянок з деструктивно-некротичними змінами в кардіоміоцитах, навколо яких виявлялися значні поля клітинної інфільтрації, а також значний стромальний набряк та різко виражені гемодинамічні розлади переважно у вигляді нерівномірного кровонаповнення артеріальних і венозних судин вінцевої системи, місцями зі стазами переважно в капілярній ланці.

На 7 добу спостереження у всіх шарах серця визначалися ділянки міжм'язових крововиливів та явища стромального набряку. Навколо некротичних ділянок спостерігалися скупчення клітинних інфільтратів. Визначалося чітке відмежування

запального процесу. Різко виражені розлади гемодинаміки переважно у вигляді нерівномірного кровонаповнення артеріальних та венозних судин вінцевої системи та стазу були виявлені поряд зі структурними змінами.

На 14 добу спостерігалось поступове згасання запальної реакції. Проте, клітинна інфільтрація та гемодинамічні порушення все ще зберігались. На 21 та 28 добу спостерігали значне зменшення інтерстиційного набряку. Вздовж ділянок демаркацій з'являлися рихлі сполучнотканинні тяжі. Були виявлені кардіоміоцити з явищами гідропічної дистрофії.

Поведінково-когнітивні зміни у щурів за умов експериментальної кардіоміопатії. Горизонтальна рухова активність в усі терміни спостереження була менша в групі щурів з КМП у порівнянні з контрольною групою: 1 доба – 39,9% ($t=14,06$; $F=197,6$; $p<0,05$), 3 доба – 30,4% ($t=11,9$; $F=141,1$; $p<0,05$), 7 доба – 56,9% ($t=23,6$; $F=559,1$; $p<0,05$), 14 доба – 87,3% ($t=50,7$; $F=2572,5$; $p<0,05$), 21 доба – 80% ($t=33,4$; $F=1115,6$; $p<0,05$), 28-а доба – 86,1% ($t=41,0$; $F=1682$; $p<0,05$).

Вертикальна рухова активність в 1 добу максимально зменшувалася до 71,4% ($t=6,7$; $F=45,4$; $p<0,05$), на 7 добу - зменшення на 68,8% ($t=7,3$; $F=53,8$; $p<0,05$), 21 доба - на 64,7% ($t=4,6$; $F=25,5$; $p<0,05$), 28 доба – на 55,6% ($t=7,6$; $F=57,1$; $p<0,05$).

Кількість актів дефекацій в експериментальній групі щурів на 14 добу достовірно зменшувалась на 85,7% ($t=3,8$; $F=14,4$; $p<0,05$), в 21 добу на 87,5% ($t=4,4$; $F=19,6$; $p<0,05$), на 28 добу – 40,0% ($t=2,3$; $F=5,3$; $p<0,05$).

В 1 добу кількість болюсів в експериментальній групі щурів підвищувалась на 50% ($t=1,8$; $F=4,4$; $p<0,05$). На 3 добу не було відмінностей в обох групах. На 14 добу цей показник зменшувався на 85,7% ($t=3,8$; $F=14,4$; $p<0,05$), на 21 добу – 87,5% ($t=4,4$; $F=19,6$; $p<0,05$) та на 28 добу – на 80,0% ($t=2,1$; $F=4,6$; $p<0,05$).

Кількість обстежених отворів у щурів з КМП на 1 добу спостереження зменшувалася на 56,7% ($t=4,5$; $F=20,6$; $p<0,05$), на 3 добу – 78% ($t=13$; $F=161$; $p<0,05$), на 7 добу – 67,5% ($t=11$; $F=121,1$; $p<0,05$), на 14 добу – 90% ($t=9,4$; $F=90$; $p<0,05$), на 21 та 28 добу – 87,5% ($t=15,7$; $F=245$; $p<0,05$) та 82,5% ($t=13$; $F=167,5$; $p<0,05$) відповідно.

У щурів з КМП кількість актів грумінгу зменшувалась на 7, 21 та 28 добу на 37,5% ($t=3,7$; $F=13,5$; $p<0,05$), 68,4% ($t=9,2$; $F=84,5$; $p<0,05$) та 70% ($t=5,7$; $F=32,7$; $p<0,05$). На 14 добу цей показник збільшувався на 22,7% ($t=2,9$; $F=8,3$; $p<0,05$).

За даними аналізу змін критерію Фішера (F) встановлено, що найбільше КМП впливала на орієнтовно-дослідницьку активність щурів експериментальної групи, а саме на горизонтальну рухову активність та обстеження отворів.

Дослідження УРПУ показало наявність згасання рефлексу в динаміці спостереження серед щурів обох груп. Проте, в групі щурів з КМП спостерігалось більш швидке згасання умовного рефлексу та підвищення рівня тривожності.

При напрацюванні умовного рефлексу 100% щурів обох груп заходили в темну камеру де отримували електробольове подразнення. Через 24 год. жодна тварина з

КМП не відвідала темної камери. На 3 добу 20% (n=12) щурів з КМП ($p < 0,05$) заходили в темну камеру, на 7 добу – 66,7% (n=40), на 14 добу – 60% (n=36) не заходили до темної камери. На 21-у та 28-у добу 43,3% тварин з КМП (n=26) заходили до темної камери ($p < 0,05$).

Відомо, що слід пам'яті у щурів зберігається упродовж 3 тижнів [Пішак В.П., 2006]. Це також пояснює поступове скорочення латентного часу в обох групах. Але в групі щурів з КМП скорочення було більш виражене і становило на 28 добу 23,2% ($t=3,4$; $F=11,7$; $p < 0,05$).

Аналіз динаміки змін кількості заглядань в темну камеру показав достовірне підвищення активності щурів групи з КМП на етапі напрацювання рефлексу на 100% ($t=4$; $F=15,8$; $p < 0,05$). Проте, з 1 доби дослідження було відмічено лише тенденцію до зниження. Кількість повних переходів щурів до темної камери достовірно зменшувалася лише на етапі напрацювання УРПУ тварини з КМП на 53,3% ($t=1,8$; $F=3,1$; $p < 0,05$).

Стан макро- та мікроелементного складу головного мозку при експериментальній кардіоміопатії. У щурів з КМП достовірно ($p < 0,05$) зменшувався вміст Fe, Na, Ca та P на 54% ($t=29,5$; $F=780$; $p < 0,05$), 51% ($t=47,4$; $F=2022$; $p < 0,05$), 56,5% ($t=16,0$; $F=277,6$; $p < 0,05$) та 40% ($t=17,6$; $F=288,4$; $p < 0,05$). В той же час, достовірно ($p < 0,05$) збільшувалася концентрація K, Mg та Cu – на 13,5% ($t=29,1$; $F=844,0$; $p < 0,05$), 11% ($t=17,8$; $F=317,3$; $p < 0,05$) та 6% ($t=22$; $F=5,0$; $p < 0,05$).

Аналіз кореляційних зв'язків між показниками складу основних макро- та мікроелементів головного мозку в обох групах тварин показав наявність позитивних кореляційних зв'язків між концентрацією Fe та Ca, Fe та Mg, Na та K, Ca та Mg; і негативні між Fe та Na, Fe та K, Na та Ca, Na та Mg, K та Ca, K та Mg. Високого ступеня кореляційні зв'язки було виявлено між змінами рівня Fe та Mg ($r=0,82$; $p < 0,05$), Ca та K ($r=-0,8$; $p < 0,05$). Середнього ступеня кореляційні зв'язки були виявлені між рівнем концентрації Fe та Ca ($r=0,66$; $p < 0,05$) і між Mg та Ca ($r=0,64$; $p < 0,05$). Між Fe та Na ($r=-0,36$; $p < 0,05$), між Fe та K ($r=-0,49$; $p < 0,05$). Між Na та Mg ($r=-0,37$; $p < 0,05$) спостерігався кореляційний зв'язок помірного ступеня.

Аналіз змін розрахункових коефіцієнтів співвідношень макро-, мікроелементів головного мозку Fe/Mg, Ca/K та Ca/Mg в обох групах тварин показав, що отримані коефіцієнти за умов КМП зменшуються принаймні в 2 рази, що, на нашу думку, можна вважати діагностичним показником ушкодження мозку.

Кореляційний аналіз між змінами макро- та мікроелементів і показниками когнітивної функції головного мозку в щурів з КМП показав зв'язок середнього ступеню між латентним часом та Na ($r=-0,55$; $p < 0,05$), кількістю актів дефекацій та P ($r=-0,63$; $p < 0,05$), кількістю болюсів дефекацій та Na ($r=-0,7$; $p < 0,05$) і P ($r=-0,6$; $p < 0,05$), кількістю заглядань в темну камеру та K ($r=-0,51$; $p < 0,05$), кількістю переходів в темну камеру та Fe ($r=0,51$; $p < 0,05$), Cu ($r=0,63$; $p < 0,05$) і Mg ($r=0,53$; $p < 0,05$), кількістю підйомів на задні лапки та Cu ($r=0,7$; $p < 0,05$), кількістю актів

грумінгу та Fe ($r=0,52$; $p<0,05$) і Mg ($r=0,52$; $p<0,05$), кількістю повних заходів в темну камеру та Fe ($r=0,52$; $p<0,05$) і Mg ($r=0,52$; $p<0,05$). Сильного ступеня зв'язки було виявлено між кількістю актів дефекацій та Na ($r=-0,75$; $p<0,05$), кількістю актів грумінгу та Cu ($r=0,73$; $p<0,05$), кількістю повних заходів в темну камеру та Cu ($r=0,84$; $p<0,05$). Отримані результати свідчать про суттєвий вплив зрушення концентрації іонів Na, Cu, P, K, Mg та Fe на когнітивні функції головного мозку.

Динаміка патологічних змін гіпокампу за умов експериментальної кардіоміопатії. Макроскопічне дослідження головного мозку в щурів експериментальної групи показало візуальне збільшення його розмірів із різко вираженою асиметрією великих півкуль.

Головний мозок групи щурів з КМП також зазнавав суттєвих патоморфологічних змін: в поверхневих шарах кори головного мозку речовина мала вигляд сітчастої пористо-губчатої структури. В судинах головного мозку на всіх ланках були виявлені явища порушення кровообігу у вигляді повнокрів'я судин та стазу.

Порівняння щільності нейронів гіпокампу між контрольною та експериментальною групами щурів показало зменшення нейронів в зразках тварин з КМП: в полі CA1 в 1 добу на 14,5% ($t=6,2$; $F=38,6$; $p<0,05$), на 3 та 7 добу – 16% ($t=7,0$; $F=48,7$; $p<0,05$) і 23,7% ($t=10,0$; $F=100,8$; $p<0,05$), 14, 21 та 28 добу – 25,8% ($t=10,6$; $F=113,2$; $p<0,05$), 28,6% ($t=12,5$; $F=156,8$; $p<0,05$) та 33,2% ($t=13,6$; $F=183,9$; $p<0,05$) відповідно. В полі гіпокампу CA3 в 1 добу зменшення на 36,3% ($t=33,6$; $F=1126,2$; $p<0,05$), в 3 та 7 добу – 36,7% ($t=31,8$; $F=1013,6$; $p<0,05$) та 38,6% ($t=30,2$; $F=910,3$; $p<0,05$), на 14, 21 та 28 добу – 41,6% ($t=34,7$; $F=1205,2$; $p<0,05$), 43,7% ($t=37,3$; $F=1388,2$; $p<0,05$) та 45% ($t=37,8$; $F=1426,1$; $p<0,05$). В полі гіпокампу DG в 1 добу зменшення на 12,1% ($t=6,4$; $F=41$; $p<0,05$), в 3 та 7 добу – 13,2% ($t=7,1$; $F=51,1$; $p<0,05$) та 20% ($t=10,4$; $F=107,3$; $p<0,05$), на 14, 21 та 28 добу – на 21% ($t=11,0$; $F=120,5$; $p<0,05$), 23,7% ($t=13,0$; $F=167,0$; $p<0,05$) та 28% ($t=14,1$; $F=199,4$; $p<0,05$).

У результаті проведеного імуногістохімічного дослідження у щурів з КМП були виявлені позитивні реакції з імуногістохімічним маркером проліферації Ki-67 – переважно в ендотеліоцитах як великих судин, так і в капілярах, в поліморфному шарі гіпокампу зустрічалися поодинокі імунопозитивні гліоцити; та з маркером апоптозу caspasa-3 – імунопозитивну реакцію проявляли одиночні клітини, що достовірно не відрізнялося від показників контрольної групи.

ВИСНОВКИ

Проблема впливу кардіоміопатії на ЦНС зростає прямо пропорційно підвищенню захворюваності на серцево-судинні захворювання та є актуальною на сьогодні. Досліджено деякі ланки патогенезу кардіо-церебрального контініуму. Проте залишається мало дослідженою динаміка патогенезу за таких умов, більшість даних є односпрямованими. Тому на основі комплексного дослідження виконане

наукове завдання, яке полягало у розкритті патогенетичного зв'язку поведінкових та когнітивних порушень із морфологічними змінами гіпокампу в динаміці експериментальної кардіоміопатії.

1. Розвиток доксорубіцинової експериментальної кардіоміопатії призводить до вірогідного збільшення маси серця на 25% ($p < 0,05$), ширини на 69% ($p < 0,05$), товщини на 20% ($p < 0,05$) в усі терміни спостереження. При патоморфологічному дослідженні серця встановлено розвиток гострого запального процесу внаслідок дії доксорубіцина, який характеризується набряком та некротичними змінами кардіоміоцитів зі значною клітинною інфільтрацією на 1-14-у добу, домінуванням репаративних процесів з дистрофічними змінами кардіоміоцитів на 21-28-у добу.

2. Функціональні зміни ЦНС за умов експериментальної кардіоміопатії характеризуються поведінковими розладами в тесті «Відкрите поле», які характерні для тривого- та депресивноподібних станів, а саме спостерігається достовірно зниження горизонтальної на 65,3% ($p < 0,05$) та вертикальної на 54,1% ($p < 0,05$) рухової активності, зменшення кількості актів дефекацій на 52,9% ($p < 0,05$), зменшення кількості обстежених отворів на 79% ($p < 0,05$). Прогресування експериментальної кардіоміопатії призводить до пригнічення основних складових когнітивної функції головного мозку щурів, що підтверджується більш швидким згасанням умовної реакції пасивного уникнення.

3. Концентрації макро- та мікроелементів у щурів в нормі та за умов експериментальної кардіоміопатії мають різноспрямований характер. При кардіоміопатії достовірно ($p < 0,05$) підвищується концентрація калію на 13,5%, магнію на 11% та міді на 6%. Достовірно ($p < 0,05$) зменшуються концентрації заліза на 54%, натрію на 51%, кальцію на 56,5% та фосфору на 40%. Встановлені зміни коефіцієнтів співвідношень Fe/Mg, Ca/K та Ca/Mg головного мозку щурів експериментальної групи свідчать про ішемічно-гіпоксичні явища та можуть бути використані в якості маркерів цих патологічних процесів.

4. На тлі експериментальної кардіоміопатії відбувається достовірна ($p < 0,05$) втрата нейронів гіпокампу: CA1 – 25%, CA3 – 28%, DG – 23,7%. Спостерігаються якісні зміни у вигляді втрати упорядкованості нейронів, розрихлення рядів та ознак порушення кровопостачання в судинах гіпокампу. Відмічається фокальна експресія апоптичних білків (caspase-3) в нейронах пірамідного шару та вогнищева експресія білка проліферації (Ki-67) в нейроглії, ендотеліоцитах великих судин й капілярів.

5. Когнітивний дефіцит та поведінкові розлади за умов експериментальної кардіоміопатії мають єдиний патогенез, в основі якого лежить необоротна втрата нейронів в полях CA1, CA3 та DG гіпокампу із одночасною підвищеною проліферацією гліальних елементів та порушенням макро-мікроелементного складу мозку.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для дослідження сукупного впливу артеріальної гіпертензії та кардіоміопатії на інтегративну діяльність ЦНС може бути використаний розроблений в ході роботи «Спосіб моделювання міокардіальної дисфункції у тварин» (Патент на корисну модель № 79570 U), що включає відтворення симптомів порушення серцевої діяльності шляхом сполучного впливу стресових чинників, в якості яких застосовують впливи хірургічного та фармакологічного засобів.

2. Для виявлення порушень головного мозку при кардіоміопатії слід використовувати «Спосіб діагностики ішемії головного мозку» (Патент на корисну модель № 85257 U), який може бути застосований не тільки в експериментальній медицині, але й в клінічній практиці, зокрема при патологоанатомічних та судово-медичних дослідженнях гіпоксично-ішемічних станів головного мозку. Використання заявленого способу дозволяє більш ефективно діагностувати ішемію головного мозку шляхом визначення в його тканинах концентрації таких макро- та мікроелементів як кальцій, магній, калій та натрій, коефіцієнти співвідношення яких, а саме, кальцій/магній менше 0,7 і калій/натрій більше 1,4, можуть бути використані як об'єктивні ранні маркери ішемічного ушкодження головного мозку.

3. Спосіб діагностики ішемії головного мозку дозволить, з урахуванням концентрації макро-, мікроелементів та коефіцієнтів їх співвідношень, оцінити наявність в головному мозку незворотніх метаболічних явищ, зумовлених гіпоксією. Таким чином, визначення та оцінка сукупності макро- та мікроелементів значно покращує точність діагностики ішемії головного мозку завдяки додатковому введенню в діагностичну програму визначення концентрації відповідних макро-, мікроелементів та коефіцієнтів їх співвідношень.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Регионарные особенности развития и строения сердца в онтогенезе : монография / Л.В. Абдул-Оглы, С.В. Козлов, В.В. Кошарный, Ю.В. Козлова, А.В. Кошарный. – Днепропетровск, 2014. – 248 с. (*Особистий внесок здобувача полягає у проведенні дослідження та написанні розділів щодо гістопатологічних змін в стінці серця в умовах моделювання антрациклінової кардіоміопатії*).

2. Козлова Ю.В. Сучасні уявлення про кардіocereбральну патологію (патогенетичні механізми ушкодження головного мозку при серцевих захворюваннях) / Ю.В. Козлова // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2012. – Т.15, № 3, ч. 2 (59). – С. 132–136.

3. Козлова Ю.В. Ретроспективний аналіз та новітні тенденції в моделюванні міокардіальних дисфункцій / Ю.В. Козлова // Укр. наук.-мед. молодіжний журнал. – 2013. – № 2 (73). – С. 12–15.

4. Козлова Ю.В. Когнітивні та поведінкові зміни за умов ураження серця в експерименті / Ю.В. Козлова // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 2, Т. 3 (120). – С. 140–143.

5. Родинський О.Г. Поведінкові розлади у щурів на фоні експериментальної хронічної міокардіальної дисфункції / О.Г. Родинський, Ю.В. Козлова // Медичні перспективи. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 10–14. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальної частини роботи, аналізу і узагальненні результатів, їх статистичної обробки, підготовці статті до друку).*

6. Родинський О.Г. Зміни мікроелементного складу головного мозку в умовах експериментальної міокардіальної дисфункції / О.Г. Родинський, Ю.В. Козлова // Патологія. – 2014. – № 3. – С. 39–41. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальної частини роботи, аналізу і узагальненні результатів, їх статистичної обробки, підготовці статті до друку).*

7. Родинський О.Г. Динаміка патологічних змін структури міокарда щурів за умов введення доксорубіцину / О.Г. Родинський, Ю.В. Козлова, Л.В. Гузь // Патологія. – 2015. – № 1 (33). – С. 8–11. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальної частини роботи, аналізу і узагальненні результатів, їх статистичної обробки, підготовці статті до друку).*

8. Родинський О.Г. Динаміка змін структури гіпокампу в умовах міокардіальної дисфункції [Електроний ресурс] / О.Г. Родинський, Ю.В. Козлова // Морфологія. – 2015. – С. 62–68 [Офіційний сайт]. – http://www.morphology.dp.ua/_pub/MORPHO-2015-09-02/15rogumd.pdf. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальної частини роботи, аналізу і узагальненні результатів, їх статистичної обробки, підготовці статті до друку).*

9. Пат. № 79570 Україна, G09B 23/28. Спосіб моделювання міокардіальної дисфункції у тварин / Козлова Ю.В., Козлов С.В. / Заявник і патентовласник Козлова Ю.В. – № 201212526; заявл. 02.11.2012; опубл. 25.04.2013, Бюл. №8. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальної частини роботи, оформленні патенту).*

10. Пат. 85257 Україна, A61B 10/00. Спосіб діагностики ішемії головного мозку / Козлова Ю.В., Козлов С.В. / Заявник і патентовласник Козлова Ю.В. – № 201307314; заявл. 10.06.2013; опубл. 11.11.2013, Бюл. № 21. . *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальної частини роботи, оформленні патенту).*

11. Козлова Ю.В. Патогенетичні механізми впливу протипухлинних антибіотиків антрациклінового ряду на серцево-судинну систему / Ю.В. Козлова, О.О. Богданова // Хист. – 2013. – Вип. 15. – С. 242. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні аналізу та узагальнення літературних даних).*

12. Kozlova Y.V. Changes of cysteine cathepsins at the simulation of heart failure / Y.V. Kozlova, S.V. Kozlov, O.A. Bogdanova // Materials of the 2nd International

Scientific Conference “European Applied Science: modern approaches in scientific researches”, February 18-19, 2013. – Stuttgart, 2013. – Vol. 1. – P. 145. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні аналізу та узагальнення літературних даних).*

13. Kozlova Yu.V. Pathogenetic mechanisms of the depressive syndroms development / Yu.V. Kozlova, S.V. Kozlov, O.A. Bogdanova // Materials of the 3^d International Scientific Conference “Applied Sciences and technologies in the United States and Europe: common challenges and scientific findings”, November 11-12, 2013. – New York, 2013. – P. 38–39. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні аналізу та узагальнення літературних даних).*

14. Родинський О.Г. Характеристики йонного складу головного мозку за умов експериментальної міокардіальної дисфункції / О.Г. Родинський, Ю.В. Козлова, Л.О. Чобіток // Матеріали конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», 21 травня, 2014. – Тернопіль, 2014. – С.132. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальної частини роботи, аналізу та узагальнення літературних даних).*

15. Родинський О.Г. ЕКГ-дослідження ефективності доксорубіцину в моделюванні міокардіальної дисфункції / О. Г. Родинський, Ю. В. Козлова, Н. С. Якубенко // Матеріали VII наук.-практ. конф. «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм». Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль, 2014. – № 2. – С. 263. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальної частини роботи, аналізу та узагальнення літературних даних).*

16. Козлова Ю.В. Патогістологічні зміни міокарда щурів при дії доксорубіцину в динаміці / Ю.В. Козлова // Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студ. «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я», Березень 26-27, 2015. – Запоріжжя, 2015. – С. 54.

17. Козлова Ю.В. Динаміка змін пам'яті за умов експериментальної міокардіальної дисфункції / Ю.В. Козлова, Н.С. Якубенко // Матеріали XV наук. конф. студ. та молодих вчених «Новини і перспективи медичної науки», Квітень 15-17, 2015. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 49–50. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальної частини роботи, аналізу та узагальнення літературних даних).*

АНОТАЦІЯ

Козлова Ю.В. Морфо-функціональний стан гіпокампу в динаміці розвитку експериментальної кардіоміопатії. — На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. — Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2016.

Встановлено зв'язок поведінкових та когнітивних порушень із морфологічними змінами гіпокампу в динаміці розвитку експериментальної кардіоміопатії. Уточнено наукові дані щодо лінійно-вагових та патоморфологічних характеристик за умов доксорубіцинової кардіоміопатії. Встановлено, що зареєстровані зміни характерні для гострого запалення.

Зміни складу макро- та мікроелементів головного мозку свідчили про серцеву недостатність, що розвинулась на тлі доксорубіцинової кардіоміопатії.

В динаміці кардіоміопатії було показано поведінкові зміни, що характерні для тривогого- та депресивноподібних станів. Було виявлено погіршення пам'яті, що пов'язано з пригніченням основних складових когнітивної функції. Встановлено, що когнітивний дефіцит та поведінкові зміни на тлі експериментальної кардіоміопатії мають єдиний патогенез, в основі якого лежить необоротна гибель нейронів.

Ключові слова: гіпокамп, кардіоміопатія, зміни поведінки, макро- та мікроелементи, міокард.

АННОТАЦИЯ

Козлова Ю.В. Морфо-функциональное состояние гиппокампа в динамике развития экспериментальной кардиомиопатии. — На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 — патологическая физиология. — Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, 2016.

Известно, что среди осложнений со стороны центральной нервной системы, возникающих у больных с сердечной недостаточностью, преобладают неврозы, психопатии, расстройства личности. Исследование влияния сердечной недостаточности на динамику функционального и морфологического состояния головного мозга в эксперименте дает возможность установить не только наличие изменений, но и новые звенья патогенеза, что будет способствовать разработке новых профилактических и терапевтических мероприятий.

Цель работы заключалась в установлении патогенетической связи поведенческих и когнитивных нарушений с морфологическими и функциональными изменениями гиппокампа в динамике развития экспериментальной кардиомиопатии.

Исследование линейно-весовых характеристик сердца в экспериментальной группе показало увеличение веса, длины, ширины, толщины сердца и отдельно толщины стенок правого и левого желудочков во все сроки наблюдения. Это можно

оценивать как следствие воспалительного процесса, развившегося в ответ на некроз в результате кардиотоксического влияния доксорубина. На 1-14 сутки при микроскопическом исследовании миокарда крыс с кардиомиопатией среди патологических явлений были обнаружены отек и некротические изменения кардиомиоцитов со значительной клеточной инфильтрацией. На 21-28 сутки - доминировали репаративные процессы с дистрофическими изменениями кардиомиоцитов. Установлены необратимые повреждения миокарда вследствие действия доксорубина, которые были прослежены в динамике и имели не только локальный, но и диффузный характер, маркерами которых в функциональном аспекте были нарушения автоматизма, проводимости сердца.

Анализ поведенческих изменений при экспериментальной кардиомиопатии показал снижение пространственно-двигательной активности, повышение тревожности и эмоциональности крыс. Такие поведенческие расстройства характерны для тревого- и депрессивноподобных состояний. В условиях воспроизведения условной реакции пассивного избегания выявлено изменения когнитивной функции головного мозга, о чем свидетельствовало более быстрое угасание условного рефлекса пассивного избегания.

В результате проведенного исследования установлено, что сердечная недостаточность, которая развивается на фоне доксорубициновой кардиомиопатии, приводит к количественным изменениям макро- и микроэлементов головного мозга.

Патоморфологическое исследование гиппокампа показало, что экспериментальная кардиомиопатия приводила к сокращению количества нейронов во всех функциональных полях гиппокампа, нарушению их упорядоченности за счет уменьшения количества рядов пирамидальных нейронов. Наиболее уязвимым участком гиппокампа было поле СА3, где общая потеря клеточного состава в течение всего периода наблюдения составила 28%. При иммуногистохимическом исследовании были выявлены положительные реакции с маркером пролиферации Ki-67 и маркером апоптоза caspase-3 в экспериментальной группе животных.

На основе полученных результатов следует заключить, что когнитивный дефицит и поведенческие расстройства в условиях экспериментальной кардиомиопатии имеют единый патогенез, в основе которого лежит необратимая потеря нейронов гиппокампа.

Полученные данные могут служить теоретической базой для лучшего понимания континуума между сердечно-сосудистой и нервной системами. А также способствуют разработке новых профилактических и терапевтических мероприятий.

Ключевые слова: гиппокамп, кардиомиопатия, изменения поведения, макро- и микроэлементы, миокард.

SUMMARY**Kozlova Yu.V. Morpho-functional state of the hippocampus in the dynamics of experimental cardiomyopathy development. – As manuscript.**

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences in the speciality 14.03.04 - pathological physiology. – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health Care of Ukraine. – Zaporizhzhia, 2016.

The pathogenetic connection between both behavioral and cognitive disturbances with hippocampal morphological changes in experimental cardiomyopathy dynamics was established. The scientific data concerning cardiac linear-weight and pathomorphological characteristics in doxorubicin-induced cardiomyopathy were clarified. It was established that the registered changes were typical for acute inflammation. The brain macro- and microelement content changes were characteristic for cardiac insufficiency which developed on the doxorubicin-induced cardiomyopathy background. Behavioral changes characteristic for both anxiety- and depressive-like states were shown in the cardiomyopathy dynamics. Gradual memory impairment was shown to have occurred due to the rats' brain cognitive function major components suppression. Cognitive deficiency and behavioural disturbances in conditions of experimental cardiomyopathy were established to have the same pathogenetic pathways which are based on the neurons' irreversible death.

Key words: the hippocampus, cardiomyopathy, changes in behavior, trace elements, the myocardium.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

КМП – кардіоміопатія

ЛШ – лівий шлуночок

ПШ – правий шлуночок

УРПУ – тест «Умовна реакція пасивного уникнення»

Підписано до друку 10.05.2016 р. Формат 60x90/16.
Умовних друкар. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9. Друк ризографія.
Тираж 100 пр. Замовлення № 93

Надруковано ВТК «Друкар» ДЗ «ДМА МОЗУ»
м. Дніпропетровськ, пл. Соборна, 4