

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МОЗ УКРАЇНИ

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВАСИЛЮК ВАСИЛЬ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 616.127+616.379-008.64+616-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ

**ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН МІОКАРДА ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ЗА УМОВ
ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ**

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ В. М. Василюк

Наукові керівник:

Жураківська Оксана Ярославівна, доктор медичних наук, професор

Івано-Франківськ – 2025

АНОТАЦІЯ

Василюк В. М. Вікові особливості морфологічних змін міокарда при експериментальному цукровому діабеті за умов хронічного стресу.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, Івано-Франківськ, 2025.

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, Івано-Франківськ, 2025.

Медико-біологічна проблема цукрового діабету (ЦД) зумовлена його значною поширеністю та розвитком серцево-судинних ускладнень за яких смертність сягає 44 % у пацієнтів із ЦД 1 типу та 52 % – при ЦД 2-го типу. У науковій літературі велика кількість досліджень присвячена питанням діабетичної кардіоміопатії, яка розвивається без суб'єктивної симптоматики і протікає без специфічних клінічних ознак. З початком війни в Україні переважна більшість людей перебувають в умовах постійного стресу. Більше того, хронічний стрес призводить до стенокардії, інфаркту, інсульту, які частіше діагностуються і важче перебігають у хворих із ЦД. Незважаючи на велику кількість робіт присвячену молекулярним механізмам пошкодження серця при ЦД, поза увагою дослідників залишилися питання впливу ЦД і стресу на серце, як у підлітковому віці, так і дорослих.

Тому метою нашого дослідження було встановлення вікових закономірностей ремоделювання серця при експериментальному цукровому діабеті, за умов хронічного стресу та їхнього поєднання.

Для дослідження використано 156 білих лабораторних щурів-самців 2-міс (масою 75-90 г) та 6-міс (180-200 г) віку, що поділялися на 4 групи. Дослідні щури поділялись на 3 групи по 42 тварини (по 21 різного віку в кожній групі) наступним чином: 1 група із модельованим стрептозотоциновим ЦД (СЦД) та хронічним іммобілізаційним стресом (ХІС), 2 група із СЦД, 3 група із ХІС. СЦД моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозоточину (Патент України на корисну модель № 62966). Моделювання

ХІС проводили шляхом поміщення тварини в закритий пластиковий контейнер упродовж 5 годин на добу (Патент України на винахід №125623). 4-та (контрольна) група складалася із 30-ти здорових щурів (по 15 різного віку), яким не проводили жодних маніпуляцій. Матеріал забирали на 14-у, 28-у і 56-у добу від початку експерименту в 1-й, 2-й та 4-й групах і на 1-у, 14-у, 42-у добу модельованого ХІС у 3-й групі.

Насамперед слід звернути увагу на особливості структурної організації міокарда щурів перипубертатного віку та статевозрілих. За гістологічною організацією міокарда вони не відрізняються, проте площа кардіоміоцитів різних частин серця 2-міс щурів є вірогідно меншою за таку в 6-міс, а їхні ядра вірогідно більшими (у всіх випадках $p < 0,05$). За ультраструктурою більшість кардіоміоцитів 2-міс щурів є підвищеної електронної щільності внаслідок щільного упакування в саркоплазмі молодих мітохондрій, міофібрил та гранул глікогену. Між кардіоміоцитами 2-міс щурів спостерігаються попарне розташування міофібробластів та поодинокі фібробластів, тоді як у 6-міс візуалізуються переважно фібробласти. За даними морфометричного аналізу в 2-міс щурів площа просвіту артеріол і капілярів є більшою за такі 6-міс тварин (у всіх випадках $p < 0,05$) що вказує на вищу їхню пропускну здатність. Секреторні передсердні кардіоміоцити (СПК) за ультраструктурою подібні до 6-міс щурів, однак об'ємна щільність секреторних гранул (СГ) у різних відділах серця є вірогідно меншою за показники статевозрілих щурів. У вушках серця 2-міс щурів об'ємна щільність молодих і зрілих СГ майже удвічі більша за дифундуючі СГ, що вказує на превалювання процесів синтезу і накопичення передсердного натрійуретичного пептиду (ПНУП) у клітині над його виведенням. Натомість у 6-міс щурів об'ємна щільність молодих і зрілих СГ є еквівалентною до дифундуючих, і вказує на врівноважені процеси синтезу - накопичення із виведенням ПНУП із клітини.

У ранні терміни розвитку коморбідної патології і СЦД (14-28 доби) на тлі гіперглікемії, гіперкортизолемії та підвищених рівнів HbA1c у 2- та 6-міс щурів ми відмічали перші ознаки гіпоксії міокарда внаслідок порушеного його

кровопостачання. Насамперед ми виявляли спазм приносячих судин гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР) та гемореологічні порушення. У всіх трьох дослідних групах на 14-у добу відмічалось зменшення площі кардіоміоцитів та вмісту в них глікогенових включень, деструктивні зміни за типом вакуольної дистрофії.

У 1-й та 2-й групах щурів різного віку на 14-у добу експерименту відмічалось підвищення функціональної активності СПК, що підтверджується ультраструктурною перебудовою їхнього білок-синтезуючого апарату та збільшенням об'ємної щільності секреторних гранул (СГ) у 6-міс щурів в 1,3-1,7 раза, у 2-міс в 1,1-1,7 раза в основному за рахунок їхніх дифундуючих форм (у 6-міс – в 1,2-2,6 раза, у 2-міс в 1,3-2,2 раза) (у всіх випадках $p < 0,05$). У статевозрілих щурів 3-ї групи на 1-у добу впливу стресового чинника відбувався перерозподіл об'ємної щільності СГ у бік збільшення їхніх дифундуючих форм, тоді як загальна їхня об'ємна щільність вірогідно не змінювалась. Натомість у 2-міс щурів 3-ї групи об'ємна щільність СГ у досліджуваних частинах серця зменшувалась, за винятком правого передсердя, за рахунок молодих і зрілих на тлі збільшення дифундуючих їхніх форм, що може вказувати на активне виведення ПНУП із клітин.

На 56-у добу перебігу коморбідної патології та СЦД у міокарді щурів різних вікових груп спостерігався розвиток діабетичної мікроангіопатії, яка характеризувалась: гемореологічними порушеннями; зростанням індексу Вогенворта в артеріолах і капілярах за рахунок збільшення площі їхньої стінки, що знижувало пропускну здатність цих мікрогемосудин; вакуольною дистрофією ендотеліоцитів і міоцитів; потовщенням і проліферацією у вигляді окремих пластин базальної мембрани капілярів.

На тлі вираженої гіпоксії і метаболічних порушень у міокарді 6-міс тварин відмічались: лізис кардіоміоцитів, набряк строми від помірного до дифузного з явищами гісто-лейкоцитарної інфільтрації; поодинокі випадки геморагії міокарда; зменшення площі кардіоміоцитів у різних частинах серця від 16,4 % до 30,5 % (у всіх випадках $p < 0,05$); деструктивні зміни

кардіоміоцитів за типом вакуольної та балонної дистрофій, колікваційного та парціального некрозів з подальшим розвитком кардіосклерозу.

У 2-міс щурів із коморбідною патологією спостерігали різке порушення мікроциркуляції та гіпоксичне ураження міокарда, що на 56-у добу експерименту призводило до атрофії (зменшення площі кардіоміоцитів у різних частинах серця від 13,4 % до 29,7 % (у всіх випадках $p < 0,05$)), некроптозу, піроптозу, апоптозу, мікроінфарктів та фіброзу міокарда. У щурів із СЦД відмічався розвиток діабетичної кардіоміопатії, яка проявлялась колікваційним та парціальним некрозом кардіоміоцитів на тлі діабетичної мікроангіопатії.

Із збільшенням терміну експерименту до 56-ї доби у 1-й і 2-й групах тварин різного віку спостерігаються деструктивні зміни в СПК, що призводить до зменшення їхньої секреторної активності, порівняно з попереднім терміном дослідження, та підтверджується вірогідним зменшенням об'ємної щільності СГ. У 6-міс щурів зменшення СГ відбувається, в основному, за рахунок молодих і дифундуючих форм та вказує на порушення процесів синтезу та виведення ПНУП із клітин, натомість у 2-міс щурів – зменшувалась об'ємна щільність молодих і зрілих СГ, що вказує на порушення процесів синтезу і накопичення ПНУП.

Постійний вплив стресового чинника у 2-міс і 6-міс щурів 3-ї групи призводить до гіпертрофії кардіоміоцитів шлуночків серця, що підтверджується вірогідним збільшенням їхньої площі відповідно на 13,7 %–24,8 % та 11 %–11,1 % (у всіх випадках $p < 0,05$). Простежується вогнищевий фіброз, дистрофічно деструктивні зміни кардіоміоцитів за типом вакуольної дистрофії та піроптозу. На 56-у добу експерименту в тварин різного віку об'ємна щільність СГ в тому числі їхніх молодих і дифундуючих форм мала тенденцію до зменшення у різних частинах серця як порівняно з попереднім терміном дослідження, так і з контролем, що вказує на зниження процесів синтезу і виділення ПНУП з клітини.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше встановлені особливості структурної організації міокарда в постнатальному періоді

онтогенезу. Новими є дані про зміни міокарда та його гемомікроциркуляторного русла за умов СЦД у віковому аспекті, що дозволило встановити особливості розвитку і протікання діабетичної кардіоміопатії у щурів різного віку.

За допомогою комплексних методів дослідження вперше доведено що діабетична кардіоміопатія у 2-міс щурів на тлі впливу хронічного стресу має свої особливості протікання та характеризується: атрофією кардіоміоцитів та їхнім ураженням за типом некроптозу, піроптозу та апоптозу, мікроінфарктами та фіброзом міокарда, які відбуваються на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії.

Уперше показано, що незалежно від віку тварин постійний вплив стресового чинника призводить до гіпертрофії кардіоміоцитів шлуночків серця вогнищового постінфарктного фіброзу на тлі погіршення мікроциркуляції.

Пріоритетом дослідження є те, що вперше доведено, що хронічний стрес є тригером погіршення перебігу ЦД в щурів різного віку та призводить до ремоделювання серця за типом кардіоміопатії, яка характеризується: атрофією кардіоміоцитів, фіброзом міокарда, зниженням морфо-функціональної активності секреторних передсердних кардіоміоцитів, діабетичною мікроангіопатією.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати розкривають особливості патоморфологічних механізмів розвитку і протікання діабетичної кардіоміопатії у тварин різного віку в умовах хронічного стресу, що може бути використане, як теоретичне підґрунтя, для удосконалення існуючих та розробки нових патогенетичних методів лікування діабетичної кардіоміопатії з врахуванням вікового аспекту та коморбідної патології.

Ключові слова: цукровий діабет, частини серця, діабетична кардіоміопатія, вікові зміни, анатомія, вінцеві судини, морфометрія, серцева недостатність, серцево-судинні захворювання, ремоделювання, гемомікроциркуляторне русло, серцево-судинні фактори ризику, хронічний стрес, ендокринна система серця, постінфарктний кардіосклероз.

ANNOTATION

Vasyliuk V. M. Age-related peculiarities of morphological changes in the myocardium in experimental diabetes mellitus under chronic stress.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy, Specialty 222 “Medicine” (22 Health Care). – Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, 2025.

Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, 2025.

The medical and biological problem of diabetes mellitus (DM) is caused by its high prevalence and the development of cardiovascular complications, with mortality rates reaching 44% in patients with type 1 diabetes and 52% in patients with type 2 diabetes. In the scientific literature, a large number of studies are devoted to diabetic cardiomyopathy, which develops without subjective symptoms and occurs without specific clinical signs. Since the beginning of the war in Ukraine, the overwhelming majority of people have been under constant stress. Moreover, chronic stress leads to angina pectoris, heart attack, and stroke, which are more commonly diagnosed and more severe in patients with diabetes. Despite the large number of studies on the molecular mechanisms of heart damage in diabetes, researchers have not yet addressed the impact of diabetes and stress on the heart, both in adolescents and adults.

Therefore, the aim of our study was to establish age-related patterns of cardiac remodelling in experimental diabetes mellitus, under conditions of chronic stress and their combination.

For the study, 156 white male laboratory rats of 2 months (weighing 75-90 g) and 6 months (180-200 g) of age were used; they were divided into 4 groups. The experimental rats were divided into 3 groups of 42 animals (21 rats of different ages in each group) as follows: group 1 – with modelled streptozotocin-induced diabetes mellitus (SIDM) and chronic immobilisation stress (CIS), group 2 – with DM, group 3 – with CIS. SIDM was modelled by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (Ukrainian Patent for Utility Model No. 62966). CIS was modelled by

placing the animal in a closed plastic container for 5 hours a day (Patent of Ukraine for invention No. 125623). Group 4 (control group) consisted of 30 healthy rats (15 rats of different ages), which did not undergo any manipulations. The material was collected on the 14th, 28th and 56th day from the beginning of the experiment in groups 1, 2 and 4 and on the 1st, 14th and 42nd day of simulated CIS in group 3.

First of all, attention should be paid to the peculiarities of the structural organisation of the myocardium in peripubertal and mature rats. The histological organisation of the myocardium does not differ, but the area of cardiomyocytes in different parts of the heart of 2-month-old rats is significantly smaller than that of 6-month-old rats, and their nuclei are significantly larger (in all cases, $p < 0.05$). The ultrastructure of the majority of cardiomyocytes of 2-month-old rats is characterised by increased electron density due to dense packing of young mitochondria, myofibrils and glycogen granules in the sarcoplasm. Pairwise arrangement of myofibroblasts and single fibroblasts is observed between cardiomyocytes of 2-month-old rats, whereas in 6-month-old rats mainly fibroblasts are visualised. According to morphometric analysis, the luminal area of arterioles and capillaries in 2-month-old rats is larger than that of 6-month-old animals (in all cases, $p < 0.05$), indicating a higher throughput. Secretory atrial cardiomyocytes (SACs) do not differ in ultrastructure from those of 6-month-old rats, but the volume density of secretory granules (SGs) in different parts of the heart is significantly lower than in mature rats. In the auricles of the heart of 2-month-old rats, the volume density of young and mature SGs is almost twice as high as that of diffusing SGs, indicating the prevalence of the processes of synthesis and accumulation of atrial natriuretic peptide (ANP) in the cell over its excretion. In contrast, in 6-month-old rats, the volume density of young and mature SGs is equivalent to that of diffusing SGs, indicating balanced processes of synthesis and accumulation with excretion of ANP from the cell.

In the early stages of comorbid pathology and SIDM (14-28 days) against the background of hyperglycaemia, hypercortisolemia and elevated HbA1c levels in 2- and 6-month-old rats, we noted the first signs of myocardial hypoxia due to impaired blood supply. First of all, we detected spasms of the arteries of the

haemomicrocirculation and haemorheological disorders. In all three experimental groups, on day 14, a decrease in the area of cardiomyocytes and the content of glycogen inclusions in them, as well as destructive changes by the type of vacuolar dystrophy, were observed.

In rats of different ages of groups 1 and 2 on the 14th day of the experiment, an increase in the functional activity of SACs was observed, which is confirmed by the ultrastructural restructuring of their protein-synthesizing apparatus and an increase in the volume density of secretory granules (SGs) in 6-month-old rats by 1.3-1.7 times, in 2-month-old rats – 1.1-1.7 times mainly due to their diffusing forms (in 6-month-old rats – by 1.2-2.6 times, in 2-month-old rats – by 1.3-2.2 times) (in all cases $p < 0.05$). In sexually mature rats of group 3, on the 1st day of exposure to the stress factor, there was a redistribution of the volume density of SGs towards an increase in their diffusing forms, while their total volume density did not change significantly. On the contrary, in 2-month-old rats of group 3, the volumetric density of SGs in the studied parts of the heart decreased (except for the right atrium) due to their young and mature forms against the background of an increase in diffusing forms, indicating active processes of removal of ANP from cells.

On day 56 of the course of comorbid pathology and SIDM, in the myocardium of rats of different age groups the development of diabetic microangiopathy was observed, which was characterised by haemorheological disorders; increase in the Vogenworth index in arterioles and capillaries due to an increase in their wall area, which reduced the capacity of these microhaemovessels; vacuolar dystrophy of myocytes and endothelial cells; thickening and proliferation of the basement membrane of capillaries in the form of separate plates. Against the background of severe hypoxia and metabolic disorders in the myocardium of 6-month-old animals, the following were observed: cardiomyocyte lysis, moderate to diffuse stromal edema with histo-leukocyte infiltration; isolated cases of myocardial haemorrhage; reduction of cardiomyocyte area in different parts of the heart from 16.4% to 30.5% (in all cases, $p < 0.05$); destructive changes in cardiomyocytes such as vacuolar and balloon

dystrophy, liquefactive and partial necrosis with further development of cardiosclerosis.

In 2-month-old rats with comorbid pathology, a sharp disturbance of microcirculation and hypoxic myocardial damage were observed, which on day 56 of the experiment led to atrophy (reduction of cardiomyocyte area in different parts of the heart from 13.4% to 29.7% (in all cases, $p < 0.05$)), necroptosis, pyroptosis, apoptosis, microinfarctions and myocardial fibrosis. The development of diabetic cardiomyopathy was observed in rats with SIDM, which was manifested by liquefactive and partial necrosis of cardiomyocytes against the background of diabetic microangiopathy.

With the extension of the experiment to day 56, destructive changes in SACs were observed in animals of different ages from groups 1 and 2, leading to a decrease in their secretory activity compared to the previous period of the experiment and confirmed by a significant reduction in the volume density of SGs. In 6-month-old rats, the decrease in SGs occurs mainly due to young and diffusing forms and indicates a disruption of the processes of synthesis and excretion of ANP from cells, while in 2-month-old rats, the volume density of young and mature SGs decreased, indicating a disruption of the processes of synthesis and accumulation of ANP.

Continuous exposure of 2-month and 6-month-old rats of group 3 to stress factors leads to hypertrophy of cardiomyocytes of the heart ventricles, which is confirmed by a significant increase in their area by 13.7%-24.8% and 11%-11.1%, respectively (in all cases, $p < 0.05$). Focal fibrosis, dystrophic and destructive changes in cardiomyocytes by the type of vacuolar dystrophy and pyroptosis were observed. On day 56 of the experiment in animals of different ages, the volume density of SGs, including their young and diffusing forms, tended to decrease in different parts of the heart both in comparison with the previous study period and with the control, indicating a decrease in the processes of synthesis and release of ANP from the cell.

Scientific novelty of the results. The peculiarities of the structural organisation of the myocardium in the postnatal period of ontogenesis were established for the first time. New data on changes in the myocardium and its

haemomicrocirculation in SIDM's condition in the age aspect, which allowed to establish the peculiarities of the development and course of diabetic cardiomyopathy in rats of different ages.

With the help of complex research methods, it was first proved that diabetic cardiomyopathy in 2-month-old rats under chronic stress has its own peculiarities and is characterised by cardiomyocyte atrophy and their damage by necroptosis, pyroptosis and apoptosis, microinfarctions and myocardial fibrosis, which occur against the background of diabetic microangiopathy.

For the first time, it was shown that, regardless of the age of the animals, constant exposure to a stress factor leads to hypertrophy of cardiomyocytes of the ventricles of the heart with focal postinfarction fibrosis against the background of deterioration of microcirculation.

The priority of the study is that for the first time it was proved that chronic stress is a trigger for worsening of diabetes in rats of different ages and leads to cardiac remodelling by the type of cardiomyopathy, which is characterised by cardiomyocyte atrophy, myocardial fibrosis, decreased morphological and functional activity of secretory atrial cardiomyocytes, and diabetic microangiopathy.

Practical significance of the results. The obtained results reveal the peculiarities of pathomorphological mechanisms of development and course of diabetic cardiomyopathy in animals of different ages under chronic stress, which can be used as a theoretical basis for improving existing and developing new pathogenetic methods of treatment of diabetic cardiomyopathy, taking into account the age aspect and comorbidities.

Key words: diabetes mellitus, parts of the heart, diabetic cardiomyopathy, age-related changes, anatomy, coronary vessels, morphometry, heart failure, coronary artery disease, remodelling, haemomicrocirculatory channel, cardiovascular risk factors, chronic stress, cardiac endocrine system, postinfarction cardiosclerosis.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY, Kondrat AV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. Pol Merkur Lekarski. 2023;51(3):194-200. doi: <https://doi.org/10.36740/merkur202303102>. ISSN 1426-9686. PMID: 37589102.

(Василюком В. М. особисто проведено експеримент, забрано матеріал для дослідження, виконано морфометричні дослідження, здійснено опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження).

2. Vasyliuk VM, Khabchuk VS, Pavliak AY, Zhurakivska OY, Hrechyn AB. Morphologic characteristic of rat myocardium in comorbid pathology. Patologiâ.2023;20(2):175-81. ISSN 2306-8027. Available from: <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/280409>

(Василюком В. М. особисто проведено експеримент, забрано матеріал для дослідження, виконано морфометричні дослідження, здійснено опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження).

3. Vasyliuk VM, Zhurakivska OYa. Age characteristics of myocardial blood supply in comorbid pathology. Experimental and Clinical Medicine. 2023;92(4):6-16. <https://doi.org/10.35339/ekm.2023.92.4.vaz>

(Василюком В. М. особисто проведено експеримент, забрано матеріал для дослідження, виконано морфометричні дослідження, здійснено опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Skora JS, Vasyliuk VM, Vlasiuk TI. Structural rearrangement of the endocrine system of the heart in the early stages of diabetes mellitus in conditions of chronic stress. 4th International Wroclaw Scientific Meetings (09-10 October 2020). Wroclaw, 2020: 212-4. *(Василюком В. М. особисто проведено експериментальну частину роботи, забрано матеріал виконано опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження).*

5. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY. Morphological Changes of the Myocardium in Comorbid Pathology. International scientific conference “The concept of modern pharmacy and medicine in Ukraine and EU countries”. (Wloclawek Republic of Poland. July 9-10, 2021). Wroclaw, 2021: 71-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-26-113-8-19>. *(Василюком В. М. В. особисто проведено експериментальну частину роботи, забрано матеріал виконано опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження)*

6. Василюк ВМ, Жураківська ОЯ. Ультраструктурні зміни ендокринної системи серця нестатевозрілих щурів у віддалені терміни перебігу експериментального цукрового діабету в умовах хронічного стресу. Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)»; (8 жовтня 2021р. Полтава). Полтава. 2021: 22-4. *(Василюком В. М. В. особисто проведено експериментальну частину роботи, забрано матеріал виконано опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження)*

7. Василюк ВМ, Жураківська ОЯ, Жураківська ОВ. Ультраструктурні зміни ендокринної системи серця нестатевозрілих щурів у ранні терміни перебігу стрептозотоцинового цукрового діабету. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції»; (14 квітня 2021. Полтава). Полтава. 2022: 22-3 *(Василюком В. М. В. особисто проведено експериментальну частину роботи, забрано матеріал виконано опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження)*

8. Василюк ВМ. Морфологічна характеристика гемомікроциркуляторного русла міокарда за умов хронічного стресу. Матеріали XIII науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», (26 - 28 жовтня 2022 року, м. Тернопіль). Тернопіль: 2022:12-3.

9. Vasyliuk V. M., Zhurakivska OYa. Morphological changes of the hemomicrocirculatory flow of the myocardium in case of comorbid pathology. International scientific conference “Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects” (November 3–4, 2022, Riga, the Republic of Latvia). Riga, Latvia: “Baltija Publishing”, 2022: 62-5. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-260-9-17> (*Василюком В. М. В. особисто проведено експериментальну частину роботи, забрано матеріал виконано опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження*)

10. Василюк ВМ, Жураківська ОВ. Морфологічні зміни мілкарда при цукровому діабеті в умовах хронічного стресу. Збірник наукових робіт шостої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю “Теорія та практика сучасної морфології ” (9-11 листопада 2022 року, м. Дніпро, Україна). Дніпро. 2022: 32-4. (*Василюком В. М. В. особисто проведено експериментальну частину роботи, забрано матеріал виконано опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження*)

Наукові праці, які додатково висвітлюють матеріали дисертації:

11. Міськів ВА, Жураківська ОЯ, Палійчук ІВ, Іванців ОР, Себро ОГ, Василюк ВМ, Федорак ЛВ, Багайлюк ЛБ, Ткачук ЮЛ, Палійчук ВІ, винахідники. Івано-Франківський національний медичний університет, володілець. Спосіб моделювання хронічного стресу в експериментальних тварин різних вікових груп. Патент України на винахід №125623. 04.05.2022. (*Василюком В. М. В. особисто проведено експериментальну частину роботи, забрано матеріал виконано опис щодо змін серця при впливі хронічного іммобілізаційного стресу*).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН СЕРЦЯ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	24
1.1. Клінічні і морфологічні аспекти діабетичної кардіоміопатії ..	24
1.2. Вікові особливості змін міокарда при стресі.....	30
1.3. Вікові особливості патоморфологічних змін міокарда при цукровому діабеті за умов стресу.....	34
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	37
2.1. Загальна характеристика дослідження	37
2.2. Гістологічні та гістохімічні методи дослідження.....	39
2.3. Електронно-мікроскопічний метод дослідження	39
2.4. Морфометричні методи дослідження	40
2.5. Статистичні методи дослідження.....	40
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У МІОКАРДІ ЩУРІВ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ	42
3.1. Гісто-ультраструктурні зміни міокарда статевозрілих щурів при коморбідній патології, стрестозотоциновому цукровому діабеті та хронічному іммобілізаційному стресі.....	42
3.2. Особливості морфо-функціональної перебудови секреторних передсердних кардіоміоцитів при цукровому діабеті, стресі та їхньому поєднанні	59
3.3. Особливості морфологічної перебудови гемомікроциркуляторного русла міокарда статевозрілих щурів за умов коморбідної патології.....	69
3.4. Зміни показників вуглеводного обміну та стресу за умов	

змодельованих патологій.....	79
------------------------------	----

РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У МІОКАРДІ ЩУРІВ ПЕРИПУБЕРТАТНОГО ВІКУ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ..... 84

- | | |
|---|-----|
| 4.1. Особливості морфо-функціональних змін міокарда щурів перипубертатного віку при поєднаному впливі цукрового діабету і стресу | 84 |
| 4.2. Вікові особливості ультраструктурної перебудови секреторних передсердних кардіоміоцитів при змодельованих патологіях..... | 102 |
| 4.3. Особливості морфологічної перебудови гемомікроциркуляторного русла міокарда 2-міс щурів за умов коморбідної патології, стрептозотоцинового цукрового діабету та хронічного іммобілізаційного стресу..... | 111 |
| 4.4. Зміни маркерів цукрового діабету та стресу в крові 2-міс щурів за умов змодельованих патологій | 124 |

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 129

ВИСНОВКИ 146

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 150

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 151

ДОДАТКИ 175

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВЖК – вільні жирні кислоти
ГІМ – гострий інфаркт міокарда
ДКМП – діабетична кардіоміопатія
ІВ – індекс Вогенворта
ІХС – ішемічна хвороба серця
КПГ – кінцеві продукти глікації
ЛВ – ліве вушко
ЛП – ліве передсердя
ЛШ – лівий шлуночок
ОС – окисний стрес
ПВ – праве вушко
ПНУП – передсердний натрійуретичний пептид
ПП – праве передсердя
ПШ – правий шлуночок
СН – серцева недостатність
СПК – секреторні передсердні кардіоміоцити
СЦД – стрептозотоциновий цукровий діабет
ХІС – хронічний іммобілізаційний стрес
ЦД – цукровий діабет
ЯЦВ – ядерно-цитоплазматичне відношення
NO – оксид азоту
TNF – туморнекротичний фактор

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Поширеність цукрового діабету (ЦД) постійно зростає протягом останнього десятиліття, створюючи значний тягар для глобальної громадської охорони здоров'я [1, 2]. Вагоме місце серед ускладнень ЦД посідає діабетична кардіоміопатія (ДКМП), яка часто протікає без суб'єктивної симптоматики та специфічних клінічних ознак [3, 4, 5]. Серцево-судинні захворювання, такі як інфаркт міокарда та інсульт, у 2-4 рази частіше зустрічаються у пацієнтів із ЦД 1. Більш того, порівняно з людьми без діабету, у тих, хто страждає на ЦД 1 типу, рівень смертності в 2-5 разів вищий [6, 7]. ЦД часто призводить до серцево-судинних ускладнень при цьому в пацієнтів із ЦД 1 типу смертність сягає 44%, при ЦД 2 типу – 52% [8, 9]. За даними наукових джерел, майже третина пацієнтів, госпіталізованих із серцевою недостатністю СН, хворіють на ЦД [10, 11, 12]. У пацієнтів із СН і ЦД, незалежно від фенотипу СН на 50-90 % вищий ризик смертності від серцево-судинних захворювань [13, 14, 15].

24 лютого 2022 року в Україні почалась війна з росією. Постійні обстріли всієї території нашої країни та окупація частини областей призвела до того, що більшість населення перебуває в умовах постійного стресу. Окремі наукові дослідження демонструють залежність серцево-судинних дисфункцій від важкості, частоти та тривалості впливу стресового фактору [16, 17]. В останні роки багато дослідників зосередилися на психосоціальних аспектах ЦД та припустили взаємозв'язок між психічними розладами та діабетом. Кілька досліджень показали, що депресія у пацієнтів з ЦД пов'язана з гіршими наслідками для здоров'я через погане дотримання схем лікування [18]. Пацієнти з ЦД і супутньою депресією частіше помирають від серцево-судинних та інших захворювань [19, 20]. Низка досліджень показала, що люди з ЦД і супутньою депресією мають вищі показники смертності від усіх причин і смертності від серцево-судинних захворювань [21, 22] відносно тих, у кого немає депресії. Незважаючи на значні епідеміологічні дослідження, що демонструють зв'язок

між депресією та розвитком серцево-судинних захворювань, патофізіологічні, патоморфологічні механізми, які пов'язують депресію з несприятливими серцево-судинними подіями, залишаються недостатньо вивченими і зрозумілими. Поза увагою дослідників залишились питання впливу ЦД і стресу на серце у підлітковому віці.

Враховуючи вищевикладене проведення експериментального наукового дослідження для встановлення вікових закономірностей морфологічних змін міокарда при цукровому діабеті за умов хронічного стресу є актуальним і перспективним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційне дослідження виконане відповідно до плану Івано-Франківського національного медичного університету і є фрагментом двох науково-дослідних робіт кафедри анатомії людини: “Морфо-функціональна характеристика деяких органів нервової, ендокринної, травної та статевий систем при цукровому діабеті в умовах хронічного стресу” (№ державної реєстрації 0119U003551) та “Особливості патоморфогенезу деяких органів нервової та репродуктивної систем при цукровому діабеті та його корекції в умовах хронічного стресу” (№ державної реєстрації 0121U113918). У межах цих робіт автор провів дослідження морфо-функціональних змін серця при коморбідній патології, ЦД та стресі.

Мета дослідження: встановлення вікових закономірностей ремоделювання серця при експериментальному цукровому діабеті, за умов хронічного стресу та їхнього поєднання.

Завдання дослідження:

1. Дослідити структурну організацію міокарда білих щурів-самців 6-міс за умов фізіологічної норми, при коморбідній патології, на етапах розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету (СЦД) та хронічного іммобілізаційного стресу (ХІС)

2. Встановити вікові особливості морфологічної організації міокарда білих інтактних щурів-самців 2-міс віку в контролі на етапах розвитку та перебігу змодельованих патологій.

3. Прослідкувати вікові особливості морфо-функціональних змін ендокринної системи серця в контролі, при СЦД, ХІС та їхньому поєднанні.

4. Дати комплексну оцінку вікових змін гісто- ультраструктури гемомікроциркуляторного русла міокарда в контролі, при коморбідній патології, СЦД та ХІС.

5. Вивчити вікові особливості змін вуглеводного обміну та кортизолу в щурів різних вікових груп в контролі та на етапах змодельованих патологій.

Об'єкт дослідження – вікові особливості патоморфогенезу діабетичної та стресової кардіоміопатій.

Предмет дослідження – особливості структурної організації міокарда щурів різного віку в контролі, при стрептозотоцин-індукованому ЦД, в умовах хронічного стресу та при поєднанні даних патологій.

Методи дослідження: експериментальний – для моделювання СЦД, ХІС та коморбідної патології у щурів; гістологічний – для з'ясування структурної організації міокарда в динаміці перебігу СЦД, ХІС та їхнього поєднання; електронномікроскопічний – для вивчення вікових особливостей ультраструктурних змін в міокарді за умов змодельованих патологій; біохімічний – для встановлення в крові рівня глюкози, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), кортизолу в щурів різного віку за умов змодельованих патологій; морфометричний – для кількісної оцінки структурних змін у досліджуваних об'єктах; статистичний аналіз – для інформативності та об'єктивності отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше встановлені особливості структурної організації міокарда в постнатальному періоді онтогенезу. Новими є дані про зміни міокарда та його гемомікроциркуляторного русла при експериментальному ЦД у віковому аспекті, що дозволило

встановити особливості розвитку і протікання діабетичної кардіоміопатії у щурів різного віку.

За допомогою комплексних методів дослідження вперше доведено що діабетична кардіоміопатія у 2-міс щурів на тлі впливу хронічного стресу має свої особливості протікання та характеризується: атрофією кардіоміоцитів та їхнім ураженням за типом некроптозу, піроптозу та апоптозу, мікроінфарктами та фіброзом міокарда, які відбуваються на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії.

Уперше показано, що незалежно від віку тварин постійний вплив стресового чинника призводить до гіпертрофії кардіоміоцитів шлуночків серця вогнищового фіброзу на тлі погіршення мікроциркуляції.

Пріоритетом дослідження є те, що вперше доведено, що хронічний стрес є тригером погіршення перебігу ЦД в щурів різного віку та призводить до ремоделювання серця за типом кардіоміопатії, яка характеризується: атрофією кардіоміоцитів, фіброзом міокарда, зниженням морфо-функціональної активності секреторних передсердних кардіоміоцитів, діабетичною мікроангіопатією.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати розкривають особливості патоморфологічних механізмів розвитку і протікання діабетичної кардіоміопатії у тварин різного віку в умовах хронічного стресу, що може бути використане, як теоретичне підґрунтя, для удосконалення існуючих та розробки нових патогенетичних методів лікування діабетичної кардіоміопатії з врахуванням вікового аспекту та коморбідної патології.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес і науково-дослідну роботу морфологічних кафедр вищих навчальних закладів України, зокрема у: Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (затв. 09.12.24), у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова (затв. 11.12.24), Тернопільському державному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (затв. 23.12.24), Харківському національному

медичному університеті МОЗ України (затв. 23.01.25) Івано-Франківському національному медичному університеті (затв. 27.11.24, 05.12.24, 09.01.25, 29.01.25, 19.02.25).

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно проаналізована література, що стосується обраної теми дисертаційного дослідження, проведено патентно-інформаційний пошук, написано огляд літератури та виявлено рівень світової зацікавленості даною проблематикою. Здобувач самостійно виконав: експеримент, який включав моделювання стрептозоточин-індукованого ЦД, ХІС та коморбідної патології у щурів різного віку; забір матеріалу для біохімічних, гістологічних, гістохімічних та електронномікроскопічних досліджень. Дисертантом самостійно проведено морфометричні дослідження із статистичною обробкою отриманих результатів. Здобувачем самостійно написано всі розділи дисертаційної роботи, відредаговано й оформлено роботу. Разом із науковим керівником було сформульовано основні наукові гіпотези та висновки виконаного дисертаційного дослідження. У наукових працях, опублікованих в співавторстві викладено дані отримані здобувачем під час виконання наукового дослідження, а участь автора є визначальною.

Апробація результатів дисертації. Наукові положення дисертаційної роботи оприлюднені на: 4th International Wroclaw Scientific Meetings (Poland, 2020); International scientific conference "The concept of modern pharmacy and medicine in Ukraine and EU countries" (Poland, 2021); всеукраїнській міждисциплінарна науково-практична конференції з міжнародною участю «УМСА - століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)»(Полтава, 2021); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції» (Полтава, 2022); XIII науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», (Тернопіль, 2022 року); International scientific conference "Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects" (Riga, Latvia, 2022); шостій всеукраїнській науково-практичній

конференції з міжнародною участю "Теорія та практика сучасної морфології " (Дніпро, Україна, 2022).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 11 робіт, зокрема 3 статті (3 - у співавторстві), з них 2 - у фахових наукових виданнях України, 1 стаття входить до наукометричної бази Web of Science, 1 - у закордонному виданні (Польща), що входить до наукометричної бази Scopus; 7 тез у матеріалах конференцій; отримано патент на винахід.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація побудована за традиційною схемою, викладена на 188 сторінках (121 сторінка основного тексту), і складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел, який включає 221 найменування (із них 17 – кирилицею, 204 – латиницею), додатків. Рукопис дисертації ілюстровано 68 рисунками, 19 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН СЕРЦЯ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ (Огляд літератури)

1.1. Клінічні і морфологічні аспекти діабетичної кардіоміопатії.

На даний час ЦД займає позиції, що лідирують серед інших захворювань ендокринної системи та є головною медико-соціальною проблемою систем охорони здоров'я різних країн світу. Це пов'язано із значною поширеністю його у світі (близько 10,5 % серед осіб віком від 20 до 79 років у 2021 році) [2], невпинним ростом захворювання [8] та розвитком ускладнень [9, 23, 24]. Ускладнення ЦД залишаються основною причиною втрати працездатності та смерті таких хворих, а серцево-судинні захворювання є основною причиною смерті [25, 26, 27]. Слід зазначити, що ЦД є незалежним фактором ризику СН та ДКМП [5, 25, 28]. Дані широкомасштабних епідеміологічних досліджень підтвердили тісний зв'язок між діабетом і СН. Фремінгемське дослідження, яке було проведено в 1970-х роках, показало, що чоловіки з ЦД мали в 2 рази, а жінки – в 5 разів, вищий ризик розвитку СН, ніж люди без діабету, незважаючи на інші фактори ризику [29]. На даний час в клінічних випробуваннях ліків від СН було продемонстровано, що від 32% до 43% пацієнтів із хронічною СН мали супутній ЦД [13, 30]. Звіт із загальнонаціонального реєстру США (NHANES 2005-2016) продемонстрував, що серед пацієнтів із СН третина мали ЦД, при цьому ЦД незалежно пов'язаний із 1,7-2- кратним підвищенням ризику розвитку СН [14]. У пацієнтів із СН і ЦД, незалежно від фенотипу СН на 50-90% вищий ризик смертності від серцево-судинних захворювань [14, 15, 13].

Діабетична кардіоміопатія є одним із ускладнень ЦД і включає в себе дисфункцію шлуночків за відсутності інших серцево-судинних захворювань [28]. ДКМП небезпечна тим, що жодних специфічних клінічних симптомів на ранніх стадіях розвитку не спостерігається, тому і відповідного лікування не проводиться [25, 31]. ДКМП характеризується поступовим прогресуванням

симптомів СН та шкідливим ремоделюванням серця, що призводить до фіброзу, діастолічної та систолічної дисфункції за відсутності ішемічної хвороби серця та гіпертензії [28, 31, 27]. Найбільш типовими патогенними особливостями ДКМП є порушення метаболізму глюкози та ліпідів, глікозилювання білків, окисного стресу ОС, запалення, серцевого ремоделювання та серцевої дисфункції [31]. Вважається, що ОС відіграє важливу роль у розвитку ДКМП та виникає внаслідок порушення метаболізму глюкози і ліпідів у кардіоміоцитах. При ЦД метаболізм кардіоміоцитів змінюється на використання, як енергетичної субстанції, жирних кислот, а не глюкози [26 32]. В основу цих метаболічних змін закладені два механізми. По-перше, при гіперглікемії і гіперінсулінемії активується рецептор проліфератор активації пероксисом (PPAR α), що підвищує транслокацію кластера диференціації 36 (CD36) до сарколеми, внаслідок чого зростає поглинання жирних кислот кардіоміоцитами [33]. По-друге, порушення чутливості кардіоміоцитів до інсуліну призводять до зменшення транслокації транспортера глюкози 4 (GLUT4), через який інсулін забезпечує поглинання глюкози клітинами [31, 32]. Таким чином, при ЦД у кардіоміоцитах відбувається збільшене поглинання вільних жирних кислот (ВЖК) та окислення глюкози. В подальшому утворюються кардіотоксичні ліпідні проміжні продукти внаслідок дисбалансу між поглинанням і окисленням ВЖК, що призводить до накопичення активних форм кисню і оксиду азоту [34 35]. Два останніх беруть участь у ОС та призводять до пошкодження білків, мітохондрій, ендоплазматичної сітки через різні сигнальні шляхи, такі як PI3K/АКТ, PPAR α [36]. Всі вищеперечислені механізми сприяють надмірному окисленню ВЖК, що призводить до зниження ефективності виробництва АТФ [37]. Низький рівень АТФ також сприяє серцевій дисфункції [38 39]. Активні форми кисню, такі як супероксид і перекис водню, які можуть реагувати з оксидом азоту (NO) з утворенням пероксинітрит-аніону, який є безпосередньо цитотоксичним і знижує біодоступність NO, додатково сприяючи розвитку запалення, мітохондріальної дисфункції, та індукує ремоделювання позаклітинного матриксу, що сприяє розвитку фіброзу [26].

Численні дослідження показали, що прогресування ДКМП пов'язане з хронічним запаленням і загибеллю серцевих клітин, що призводить до серцевої недостатності [40]. Прогресування ДКМП може бути пов'язано із геном NLRP3 та опосередковується через IL-1 β and IL-18, що вказує на загибель кардіоміоцитів шляхом піроптозу [41, 42]. В експериментальних дослідженнях було показано, що супресія гена NLRP3 полегшує серцеве запалення та фіброз, та покращує функціональну здатність серця у діабетичних щурів [43]. В дослідженнях *in vitro* на клітинах H9c2 показано, що збільшення експресії NLRP3, ASC, caspase-1 та IL-1 β відбувалося залежно від концентрації глюкози, підтверджуючи, що глюкоза є потужним активатором запалення через NLRP3 [43, 44, 45]. Подальше дослідження показало, що загибель кардіоміоцитів є смертельною подією в прогресуванні ДКМП, що призводить до втрати скоротливих одиниць [46]. Дослідники вважають, що загибель кардіоміоцитів через піроптоз, передує ремоделюванню та дисфункції серця, індукується пошкодженням мітохондрій та серцевою ліпотоксичністю [46]. Блокування експресії NLRP3 у клітинах H9c2 призводить до зниження білкової експресії caspase-1 та IL-1 β при високому вмісті глюкози, а також зменшує загибель кардіоміоцитів [43].

В іншому дослідженні було показано, що гіперглікемія при ЦД 2-го типу призводить до збільшення мітохондріального дихання в ендотеліальних клітинах, що призводить до підвищення активних форм кисню в клітинах і окисного стресу. Низка прозапальних цитокінів, таких як IL-6, IL-18 і трансформуючий фактор росту клітин β (TGF- β), а також нуклеотид-зв'язувальні доменоподібні рецепторні білки (NLRP) є важливими у розвитку запального процесу, що характеризує ДКМП [45].

Діабет негативно впливає на різні типи клітин серця, включаючи ендотеліальні клітини, фібробласти і кардіоміоцити [47, 48].

Найбільш поширеними формами патогенного ремоделювання серця при ДКМП є гіпертрофія та фіброз міокарда [31, 49, 50]. Патогенетичні і морфологічні аспекти фіброзу серця при ДКМП є складними і включають в

себе такі молекулярні механізми як: ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, трансформуючий фактор росту β , NO, ендотелін, фактор росту судин (VGF), Ca^{2+} та тканинні інгібітори металопротеїназ (TIMPs) [49]. Гіперглікемія індукує фенотипічний зсув в ендотеліальних клітинах та набуття ними властивостей мезенхімальних клітин. Такі клітини можуть функціонувати в пошкоджених клітинах як фібробласти і здатні синтезувати колаген, проте вони є незрілими [51]. Також до міокардіального фіброзу при ДКМП можуть призводити різні патогенетичні шляхи, які активуються через трансформуючий фактор росту β , Rho/ROCK і Notch і є добре відомими регуляторами ендотеліально-мезенхімальної трансформації [52].

Fabiola Marino і ін. (2023) у своєму дослідженні по ремоделюванню діабетичної кардіоміопатії провели експерименти на мишах, яким моделювали стрептозотоциновий ЦД 1-го і 2-го типу. Вони довели що експериментальний ЦД 1-го і 2-го типу по-різному впливають на функцію лівого шлуночка та роботу міокарда. Зокрема у мишей із ЦД 1-го типу діагностувалась діабетична кардіоміопатія із серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду, тоді як у мишей із ЦД 2-го типу розвивалась кардіоміопатія із серцевою недостатністю при збереженій фракції викиду. У мишей із ЦД 1-го типу була збільшена кількість кардіоміоцитів з апоптозом порівняно із тими, що мали ЦД- 2-го типу. Окрім того, кардіоміоцити у мишей із стрептозотоциновим ЦД 1-го типу показали збільшену гіпертрофію разом із підвищеним серцевим окислювальним стресом і реактивним фіброзом та підвищене пошкодженням ДНК порівняно з такими у мишей із ЦД 2-го типу. У дослідженні також було показано значно знижену регенерацію кардіоміоцитів у мишей із ЦД 1-го типу порівняно з такими ЦД 2-го типу. Таким чином, автори прийшли до висновку, що ремоделювання серця, ключовий процес, який лежить в основі серцевої недостатності, класично визначається на основі триваючої серцевої смерті та реактивної гіпертрофії міоцитів та інтерстиціального фіброзу. Ці клітинні модифікації присутні як у мишачих моделях із ЦД-1 го, так ЦД 2-го типу, індукованих стрептозотоцином. Однак рівні цих патологічних клітинних змін

були значно вищими у мишей із ЦД 1-го типу, що може пояснити, як пов'язана з ЦД 1-го типу кардіоміопатія зменшує фракцію викиду, тоді як стрептозотоцин-індукована модель ЦД 2-го типу викликає поширену діастолічну кардіоміопатію [50].

За даними наукової літератури, кінцеві продукти глікозилювання зв'язуються із своїми специфічними рецепторами на ендотеліальних клітинах, міоцитах, макрофагах і активують утворення реактивних форм кисню через NF-κB. Це призводить до роз'єднання ендотеліальної оксид-синтетази і зниження рівня NO, викликаючи мікросудинні ускладнення. Кінцеві продукти глікозилювання зшивають білки позаклітинного матриксу, що порушує релаксацію міокарда. Окрім того, високі концентрації кінцевих продуктів глікозилювання викликають дизрегуляцію профіброзних сигналів, таких як, ангіотензин II і трансформуючого фактора росту клітин β, що призводить до дисбалансу між матричними металопротеїназами та їх тканинними інгібіторами, що в кінцевому результаті також сприяє фіброзу серця. В додаток до цього кінцеві продукти глікозилювання можуть сприяють диференціації фібробластів в міофібробласти, які також можуть синтезувати колаген [3]. При ДКМП ОС спричиняє підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} та зменшення саркоплазматичного поглинання Ca^{2+} , які викликають гіпертрофію кардіоміоцитів і також сприяють фіброзу [3, 49]. Гіперглікемія збільшує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що веде до зростання концентрації ангіотензину II, судинного опору та секреції альдостерону, як наслідок – гіпертрофія кардіоміоцитів, гіпертензія та проліферація серцевих фібробластів. Тут доречно також згадати і про цитотоксичність ангіотензину II, який може викликати некроптоз [53]. Крім того, гіперглікемія індукує надмірне утворення активних форм кисню, що також може ініціювати запальну реакцію та викликати прогресуюче пошкодження мітохондрій і некроптоз кардіоміоцитів у діабетичному серці [54].

Діабетична мікроангіопатія серця є серйозним ускладненням ЦД [1]. Коронарна мікроциркуляція відіграє вирішальну роль у регулюванні

коронарного кровотоку, щоб відповідати метаболічним потребам тканин і організму, і може бути порушена у пацієнтів з ЦД [55].

Як відомо при ЦД, кінцеві продукти глікації (КПГ) відіграють вирішальну роль у розвитку судинного ураження через запалення та індукцію окисного стресу. КПГ через кисневі радикали, такі як супероксид-аніони та гідроксильні радикали, викликають скорочення гладком'язових клітини судин та призводять до вазоконстрикції [56]. Утворення кисневих радикалів та порушенням антиоксидантного захисту внаслідок колапсу мітохондрій призводить до порушення кровотоку у мікроциркуляторному руслі хворих на ЦД [1]. Підвищення окислювального стресу та посилення запальних реакцій (підвищення в крові рівнів цитокінів, факторів запалення) є партнерами в спричиненні діабетичної судинної дисфункції, особливо з точки зору ускладнень мікроциркуляторного русла [56]. Більш того, при ЦД відмічається підвищена експресія TNF- α в сітківці та шкірні діабетичних гризунів [57], а рецептора TNFR в клубочках нирки та сітківці пацієнтів з діабетом [58]. Блокада TNF-шляху полегшує лейкостаз і капілярну дегенерацію на рівні мікроциркуляторного русла і покращує когнітивні функції при судинній деменції у щурів, спричиненій діабетом [59].

В окремих дослідженнях було показано що КПГ порушують вироблення NO, що призводить до деградації ендотеліального глікокаліксу, руйнує міжендотеліальні з'єднання шляхом зниження білків клітинного з'єднання, таких як, конексинів та клаудинів, підвищує експресію інтегрину підвищує аномальну проникність ендотелію [60, 61] активують ендотеліоцити призводячи до експресії протромботичних факторів та ініціації каскаду коагуляції, що сприяє утворенню мікротромбів та прогресуванню судинного ураження [56].

КПГ взаємодіють із клітинними рецепторами, такими як RAGE, призводячи до вироблення активних форм кисню шляхом активації ядерного фактора карра-В (NF- κ B). Цей патогенетичний механізм включає розвиток запальних процесів у судинній стінці шляхом активації прозапальних

цитокінів, хемокінів і молекул адгезії [62]. КПП сприяють проліферації та міграції гладком'язових клітин судин, що призводить до утворення неоінтими та ремоделювання артерій при діабеті [63]. КПП індукують активацію мітоген-активованих протеїнкіназ (MAPKs) і посилюють регуляцію факторів росту, таких як тромбоцитарний фактор росту (PDGF) і трансформуючий фактор росту β (TGF- β), які стимулюють проліферацію та міграцію міоцитів [64]. Більш того, КПП посилюють адгезію гладком'язових клітин до позаклітинного матриксу шляхом регуляції експресії інтегринів [64].

Важливим фактором порушення мікроциркуляції при ЦД є гіперглікемія та ендотеліальна дисфункція. Остання призводить до адгезії моноцитів до ендотеліальної стінки з наступним хемотаксисом у субендотеліальний простір. При цьому задіяний каскад цитокінів таких як IL-1 β , IL-1 залежні IL-6, IL-8 і TNF- α [65]. Індуковані цитокіни можуть пошкодити судинну стінку, порушуючи гістогематичний бар'єр з подальшим розвитком периваскулярного набряку. Ключовим посередником цих явищ є васкулярний ендотеліальний фактор росту (VEGF, який може бути безпосередньо індукований через гіпоксію, IL-1 β , IL-6, інсулін, інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) і фактор росту фібробластів (FGF) [66]. Таким чином, дані автори підкреслюють важливість цитокінів у цьому процесі та механізми надмірної експресії VEGF при діабетичній мікроангіопатії [66].

1.2. Вікові особливості змін міокарда при стресі

Все більше досліджень вказують на те, що депресія є одним із визначальних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань та їхніх наслідків [67, 68, 69]. Кілька проспективних досліджень на здорових людях продемонстрували прогностичну роль депресії або її симптомів у розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС [70]. Більш того доведено що депресія є важливим патогенетичним фактором розвитку інфаркту міокарда [71, 72, 73], раптової серцевої смерті і серцевих аритмій [74]. Від 31% до 45% пацієнтів із ІХС, у тому числі зі стабільною ІХС, нестабільною стенокардією або інфарктом

міокарда, страждають від клінічно значущих симптомів депресії [69]. Фактично, два окремих систематичних огляди встановили, що діагностована депресія є значущим і незалежним фактором ризику розвитку серцевих захворювань з відносним ризиком 1,6 у пацієнтів з депресією порівняно з тими особами, які ніколи не страждали на неї [75, 76].

Доведено, що депресія в залежності від тяжкості може негативно впливати на серцево-судинні патофізіологічні процеси через аномалії вегетативної нервової системи, розбалансування імунологічних механізмів та атеросклероз, що призводить до несприятливих результатів [73].

Окремі наукові дослідження демонструють залежність серцево-судинних дисфункцій від важкості, частоти та тривалості впливу стресового фактору [16, 17].

Згідно досліджень Steptoe A. і Kivimäki M. хронічний стрес провокує виникнення ІХС, а короткочасний емоційний стрес є пусковим механізмом серцевих подій у людей із прогресуючим атеросклерозом [77]. За даними їхніх досліджень, люди, які зазнають стресу, пов'язаного з роботою, а також соціально ізольовані або самотні особи, мають підвищений ризик розвитку ІХС [17, 77, 78]. В основі цих подій лежать запальні, вегетативні та гемостатичні механізми, за допомогою яких короткочасний психологічний стрес провокує гострий інфаркт міокарда [77]. Своїми дослідженнями дані автори показали, що у пацієнтів із ІХС гострий психологічний стрес викликає транзиторну ішемію міокарда, а тривалий стрес може збільшити ризик повторних подій ІХС та смертності [77].

У науковій літературі добре описана стресова кардіоміопатія Такоцубо, яка визначається як стрес-специфічний коронарний синдром або транзиторна верхівкова балонна кардіоміопатія лівого шлуночка (ЛШ) спричинена стресом або синдром розбитого серця [79, 80, 81]. Дана кардіоміопатія має раптовий початок і проявляється дисфункцією ЛШ у відповідь на сильний емоційний або фізіологічний стрес [82, 83, 84]. За клінічними ознаками вона проявляється стенокардію або походить на гострий інфаркт міокарда. Типові ішемічні зміни

можна спостерігати на ЕКГ при підвищенні серцевих ферментів [85 86]. За даними літератури, на кардіоміопатію Такоцубо припадає до 2 % випадків госпіталізації з приводу гострого коронарного синдрому [86, 87]. При кардіоміопатії Такоцубо зміни ЕКГ є подібними до гострого інфаркту міокарда, а саме, підйом сегмента ST або інверсія зубця T. Основною відмінністю кардіоміопатії Такоцубо від інфаркту міокарда, крім відсутності коронарної оклюзії, є можливість відновлення шлуночкової дисфункції та змін ЕКГ [84]. Кардіоміопатія Такоцубо характеризується транзиторною дисфункцією медіального та апікального сегментів ЛШ. Вона може давати рецидиви протягом кількох місяців або років, що призводять до серйозних ускладнень, включаючи аритмію, гострий серцевий шок і розрив серця. Однак рецидиви трапляються рідко, і кардіоміопатія Такоцубо зазвичай є зворотнім функціональним розладом [80, 86]. Дана кардіоміопатія характеризується запальним інфільтратом макрофагів міокарда, змінами в розподілі субгруп моноцитів і підвищенням системних прозапальних цитокінів. Зокрема через п'ять місяців після поставленого діагнозу кардіоміопатії Такоцубо спостерігалось стійке підвищення концентрації ІЛ-6 у сироватці крові та зниження проміжних моноцитів CD14 ++ /CD16 + , що вказує на розвиток хронічного запального процесу [84, 88].

Патоморфологічна картина міокарда при даній кардіоміопатії характеризується дифузним стоншенням міокарда, яке більш виражене на верхівці та передньо-бічній стінці ЛШ, міжшлуночкової перегородки та правого шлуночка ПШ, змішаного з інтерстиційним фіброзом, крововиливами та нейтрофільною інфільтрацією [81 89]. Слід зазначити, що гістологічні зміни міокарда при стрес-специфічному коронарному синдромі або кардіоміопатії Такоцубо відрізняються від таких при ішемічному некрозі серця, оскільки включають тільки некроз смуги скорочення, нейтрофільну інфільтрацію і фіброз, які виникають внаслідок токсичної дії катехоламінів на міокард [86, 90]. Зокрема, автори припускають, що катехоламіни призводять до кардіотоксичності внаслідок перевантаження високих внутрішньоклітинних

концентрацій Ca^{2+} у кардіоміоцитах, що викликає дисфункцію шлуночків у вигляді кардіоміопатії [91, 92].

В експериментах на тваринах, що піддавались впливу хронічного стресу було задокументовано зміну базової частоти серцевих скорочень [93]. При цьому частота серцевих скорочень залежить від типу хронічного стресу. Так, тахікардія у стані спокою була задокументована після впливу хронічного стресу, та ХІС у поєднанні із хронічною соціальною ізоляцією у лугових полівок [94]. Було встановлено, що тахікардія в стані спокою, викликана обома моделями, не залежала від тривалості протоколу проте залежала від віку тварин [94, 95]. Окрім того, підвищення ЧСС та артеріального тиску при різних моделях хронічного стресу не залежить від штаму щура [95].

Досліджуючи різні експериментальні моделі хронічного стресу, науковці зауважили, що окремі з них викликають глибокі зміни серцевої функції при відсутності початкових змін ЧСС. Зокрема, повторювані епізоди іммобілізаційного та соціального стресів викликали дезадаптивну гіпертрофію серця, накопичення фіброзної тканини в міокарді ЛШ, зниження рефрактерності міокарда та порушення провідності за умови підвищеної сприйнятливості до серцевих аритмій [96, 97]. Також повідомлялося про порушення циркадного ритму серця після повторного впливу соціального стресу [96].

Hideharu Hayashi дослідив, що іммобілізаційний стрес може призвести до раптової смерті у щурів [98]. Як виявилось за умов іммобілізаційного стресу виникає перерозподіл Cx43 (Connexin-43 у вставних дисках, що призводить до раптової аритмічної смерті щурів. Unuma та ін. дійшли висновку, що транслокація Cx43 у вставних дисках відбувається через $\alpha 1$ -адренорецепторний шлях незалежно від ішемії міокарда [99]. У роботі Unuma та ін. показали що β -адреноблокатори, але не α -адреноблокатори інгібували передчасні шлуночкові скорочення і шлуночкову тахікардію/фібриляцію індуковану іммобілізаційним стресом [99]. Вони також показали, що блокатори $\alpha 1$ -адренорецепторів знижували рівень експресії Cx43 у вставних дисках, але не нижче базального

рівня. Автори припускають, що зниження вставних дисків до субнормального рівня і затримка шлуночкової провідності необхідні для індукції шлуночкової тахікардії/фібриляції. З іншого боку, катехоламіни сприяють спонтанному вивільненню іонів кальцію з саркоплазматичної сітки, тим самим викликаючи затримку постдеполяризації та тригерну активність, що може лежати в основі шлуночкової тахікардії/фібриляції при серцевих захворюваннях. Підвищення рівня катехоламінів в міокарді щурів із стресом підтримує гіпотезу про те, що стрес індукує шлуночкову тахікардію/фібриляцію, коли такі субстрати аритмії, не пов'язані з вставними дисками і виникають при субнормальному міжклітинному зв'язку [99]. Доведено, що у пацієнтів із інфарктом міокарда, гіпертрофією серця та СН, Sx43 зазнає ремоделювання (зменшення або перерозподіл у вставних дисках, і цей механізм лежить в основі аритмогенезу при ішемії та СН [98].

1.3. Вікові особливості патоморфологічних змін міокарда при цукровому діабеті за умов стресу

Госпіталізація через серцево-судинні захворювання приблизно втричі вища, а смертність вдвічі вища серед пацієнтів із ЦД 1 типу порівняно з популяцією без діабету [100, 101]. В останні роки багато дослідників зосередилися на психосоціальних аспектах ЦД та припустили взаємозв'язок між психічними розладами та діабетом. Кілька досліджень показали, що депресія у пацієнтів з ЦД пов'язана з гіршими наслідками для здоров'я через погане дотримання схем лікування [18]. Пацієнти з ЦД і супутньою депресією частіше помирають від серцево-судинних та інших захворювань [20, 102]. Популяційні дослідження показують, що люди з ЦД 2 типу частіше страждають від депресії порівняно з тими, хто не має, а у людей із депресією вищий ризик розвитку ЦД [103, 104]. Низка досліджень показала, що люди з ЦД і супутньою депресією мали вищі показники смертності від усіх причин і смертності від серцево-судинних захворювань [21, 22] відносно тих, у кого не було депресії. Крім того, пацієнти з ЦД більше схильні до депресії після серцево-судинних

захворювань, що незалежно призводить до підвищення ризику рецидиву ІХС [22]. У мета-аналізі виявлено підвищення ризику смертності від серцево-судинних захворювань на 39% при наявності депресії у людей з ЦД [105]. Окрім того, кожний 3-й пацієнт із ЦД 1-го типу має психічне захворювання або відхилення [20, 106]. Вае N. та ін. (2022) підраховали, що ризик фібриляції передсердь у корейських пацієнтів із ЦД 2 типу та психічними розладами, включаючи депресію, безсоння, тривогу, біполярний розлад та шизофренію удвічі вищий, порівняно з пацієнтами з ЦД без психічних розладів [20]. У іншому дослідженні було доведено, що ризик серцево-судинних захворювань підвищується удвічі у пацієнтів з ЦД 2 типу та депресією порівняно з тими, хто не має депресії [19]. Kim та ін. (2024) продемонстрували збільшення смертності від серцево-судинних захворювань приблизно на 50 %, ІХС на 36,8%, а інсульту в 1,3 раза у людей із ЦД і супутньою депресією [106].

Досить цікавими є статистичні дані, які демонструють різницю у віковому аспекті у пацієнтів із ЦД та психіатричною коморбідністю [106, 107, 108]. Люди з шизофренією або біполярним розладом і ЦД мали значно підвищений ризик смерті після поправки на вік і стать, із співвідношеннями ризику для шизофренії 1,84 і для біполярного розладу 1,51 порівняно з тими, хто страждав лише діабетом. Це свідчить про те, що ЦД або прогресує швидше, або гірше контролюється у цих осіб, або що вони мають вищий рівень супутньої патології, тому і вищий ризик померти від інших причин [107]. Більш того упродовж 11-річного дослідження було показано, що люди з шизофренією та біполярним розладом мають значно підвищений ризик розвитку гострого інфаркту міокарда (ГІМ) порівняно з людьми без серйозних психічних захворювань. При цьому середній вік ГІМ також був значно нижчим в обох когортах пацієнтів, ніж у групах порівняння. Гендерна зміна спостерігалася у людей із шизофренією, причому зв'язок ризику особливо сильний у жінок [108]. Спостерігалася вікова зміна, причому молодша група людей з біполярним розладом демонструвала більший ризик розвитку ГІМ [107,109].

Отже, незважаючи на значні епідеміологічні та клінічні дослідження щодо розвитку діабетичної кардіоміопатії, залишаються недостатньо вивченими і зрозумілими патоморфологічні механізми, які пов'язують стрес із несприятливими серцево-судинними подіями та демонструють зв'язок між депресією та розвитком серцево-судинних захворювань у хворих із ЦД. Поза увагою науковців залишились питання розвитку діабетичної кардіоміопатії на тлі стресу у пубертатному віці.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика дослідження

Експериментальне наукове дослідження на тваринах проведено в «Центрі біоелементології» та «Навчально-науковій лабораторії морфологічного аналізу» Івано-Франківського національного медичного університету, у клініко-діагностичній лабораторії «Медлюкс».

Для дослідження використано 156 білих лабораторних щурів-самців 2-міс (масою 75-90 г) та 6-міс (180-200 г) віку, що поділялися на 4 групи (табл. 2.1).

Таблиця 2.1.

Розподіл тварин по групах і термінах експерименту

Групи тварин		Термін спостереження, доби						Загальна кількість тварин
		14 доба		28 доба		56 доба		
		6-міс	2-міс	6-міс	2-міс	6-міс	2-міс	
1 група СЦД+ХІС		7	7	7	7	7	7	42
2 група СЦД		7	7	7	7	7	7	42
3 група ХІС	Термін експерименту	1 доба		14 доба		42 доба		42
	Кількість тварин	7	7	7	7	7	7	
4 група (контроль)		5	5	5	5	5	5	30
Всього щурів		26	26	26	26	26	26	156

Перша дослідна група із експериментальною коморбідною патологією (42 щури) включала в себе модельований СЦД та хронічний іммобілізаційний стрес (ХІС). Друга дослідна група – це щури із СЦД. Третя дослідна група – це щури із ХІС. Четверта група (контрольна, інтактна) – це інтактні тварини, яким не

проводили жодних маніпуляцій.

СЦД моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину («SIGMA» США), який розводили в 0,1 М цитратному буфері з рН 4,5 із розрахунку 6-міс щурам – 6 мг/100 г, 2-міс – 7 мг/100г відповідно до запатентованої методики (Патент України на корисну модель № 62966) [110, 111].

Моделювання ХІС проводили шляхом поміщення тварини в закритий пластиковий контейнер упродовж 5 годин на добу (Патент України на винахід №125623) [112].

Коморбідна патологія у 1-й групі тварин включала моделювання СЦД і, починаючи із 14-ї доби експерименту, доєднували модель ХІС.

Забір матеріалу в 1-й, 2-й і 4-й групах здійснювали на 14-у , 28-у і 56-у добу від початку експерименту. У 3-й групі на 1-у, 14-у та 42-у доби від початку експерименту.

Щоб мінімізувати вплив добового ритму та біологічної активності на метаболізм щурів, матеріал забирали вранці натще, між 8:00-9:00, до годування. Для щоденного моніторингу рівня глюкози у віварних умовах використовували портативний глюкометр «Accu-Chek Active» (компанії «Roche Diagn. GH» Німеччина) зі стандартним набором тест-смужок, отримуючи краплю крові з хвостової вени щура шляхом нанесення поверхневих насічок у ділянці хвоста. Одразу після евтаназії тварин кров забирали у пробірки для біохімічних досліджень. У центрі біоелементології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» проводили визначення глюкози глюкозооксидазним методом, використовуючи набір реактивів виробництва фірми «ГЛЮКОЗА – ФКД» (Україна). Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) і кортизолу було визначено у клініко-діагностичній лабораторії «Медлюкс».

Експерименти на щурах проводили з дотриманням усіх етичних вимог та відповідно до положення Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи (86/609/ЄЕС 1986), Закону України «Про захист тварин

від жорстокого поводження» від 15 грудня 2009 року та наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. (експертний висновок комісії з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету протокол № 148/24 від 03.12.2024 р.).

2.2. Гістологічні та гістохімічні методи дослідження

Отриманий матеріал серця фіксували впродовж 24 годин в 10 % нейтральному забуференому розчині формальдегіду. Після фіксації кожне серце розрізали навпіл, формуючи зріз з відносно високою площею передсердь і шлуночків серця. Після фіксації і зневоднення досліджувані тканини заливалися парафіном. На санному мікротомі отримували серійні зрізи, які забарвлювали гематоксиліном та еозином; за Хартон із дозabarвленням за Ван-Гізеном для виявлення еластичних компонентів у стінці мікрогемосудин; трихром за Массоном для диференціації сполучної тканини і м'язів [113, 114]. Для виявлення вмісту глікогену в кардіоміоцитах їх забарвлювали за Шабадашем та оцінювали кількість глікогену в кардіоміоцитах на мікрофотографіях гістологічних зрізів за якісною характеристикою: відсутня (-), незначна (+), помірна (++) та виражена (+++) [114]. Світлова мікроскопія проводилася за допомогою мікроскопу Leica DM 750 з використанням об'єктивів $\times 20$, $\times 40$, $\times 63$ та фотодокументувалась за допомогою цифрової CCD – камери із розширенням 1200x1600 і збереженням фотографій у форматі tif.

2.3. Електронно-мікроскопічний метод дослідження

Для електронно-мікроскопічного дослідження дотримано загальноприйнятих правил швидкості забору матеріалу, а саме: висікання та атравматичності.

Шматочки міокарда, розміром 1x1x1 мм, фіксували в 2% розчині чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері з рН 7,4 упродовж 2 годин. У подальшому матеріал промивали у 0,1 М фосфатному буфері з рН 7,4 з наступною дегідратацією в етиловому спирті зростаючих концентрацій.

Проводку, приготування блоків, ультратонкі зрізи та їх контрастування здійснювали за загальноприйнятою методикою [114]. Вивчення матеріалу проводили на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К («Selmi», Україна).

2.4. Морфометричні методи дослідження

Для морфометричних досліджень використовувалися фотографії гістологічних зрізів, забарвлених гематоксилін-еозином, за Хартом із дозabarвленням за Ван-Гізоном, трихром за Массоном, за Шабадашем (поле зору світлового мікроскопа Leica DM 750 фотографували за допомогою цифрової CCD – камери із розширенням 1200x1600 і зберігали у форматі tif.). Морфометрію здійснювали за допомогою програми ImageJ версії 1.47t. Визначали: площу профільного поля кардіоміоцитів, їхніх ядер та ядерно-цитоплазматичне відношення (ЯЦВ). Вимірювали площу профільного поля артеріол, капілярів, венул, їхніх стінок і просвіту. В артеріолах, капілярах і венулах визначали індекс Вогенворта (ІВ) за формулою [115]:

$$W = S_o / S_{пр} \times 100 \quad (2.1),$$

де S_o – площа стінки судини (мкм^2); $S_{пр}$ – площа просвіту судини (мкм^2).

Виміри об'ємної щільності різних типів секреторних гранул (СГ) проводили на оцифрованих електронних мікрофотографіях. Для вимірювання об'ємної щільності досліджуваних структур використовували універсальну вимірювальну міліметрову сітку з довжиною тест-ліній 1 мм за формулою [116]:

$$V_i = (P_i / P_t) \times 100 \quad (2.2),$$

де V_i - об'ємна щільність досліджуваного об'єкта, P_i – кількість точок усередині досліджуваного об'єкта, P_t – загальна кількість точок тест-системи.

2.5. Статистичні методи дослідження

Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою статистичного пакета StatSoft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 12.

Для статистичного аналізу проводили перевірку нормальності розподілу

кількісних ознак із використанням критерію Колмогорова-Смірнова з поправкою Ліллієфорса і критерію Шاپіро-Уїлкса, а також за допомогою гістограми з лінією очікування нормальної функції розподілу. Для перевірки наявності різниці між показниками незалежних груп (наприклад, дорослі та 2-міс щури) використовували U критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney), при дослідженні залежних груп – критерій Вілкоксона [117, 118]. Слід зазначити що у 6-міс щурів контрольної групи ми не виявили статистичних відмінностей кількісних параметрів у різні терміни експерименту, тому для нівелювання групової відмінності в подальшому наводилась загальна вибірка. Вибіркові параметри, наведені далі в таблицях і тексті, мають такі позначення: М–вибіркова середня, SD– стандартне відхилення, n – об'єм вибірки (чисельність групи, яка аналізується), p – досягнутий рівень статистичної значущості.

РОЗДІЛ 3

**ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У МІОКАРДІ ЩУРІВ
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ****3.1. Гісто-ультраструктурні зміни міокарда статевозрілих щурів при
коморбідній патології, стрептозотоциновому цукровому діабеті та
хронічному іммобілізаційному стресі**

На гістологічних препаратах інтактної групи щурів чітко простежуються три шари в міокарді шлуночків та два в міокарді передсердь (рис. 3.1 а). Більшість кардіоміоцитів міокарда мають овальну форму та помірне наповнення гранулами глікогену (рис. 3.1 б).

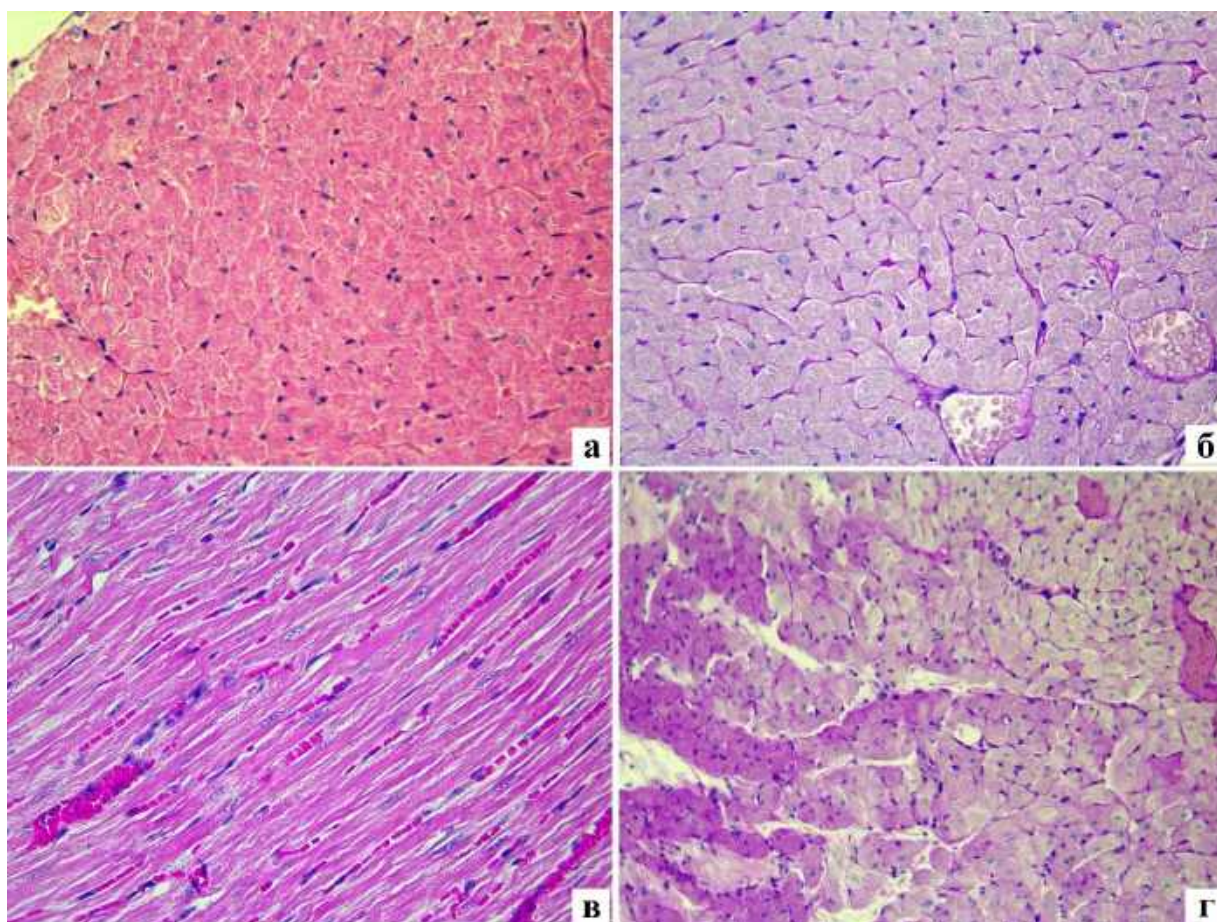


Рис. 3.1. Міокард інтактних щурів (а, б). Повнокров'я мікрогемосудин (в) та зменшення включень глікогену (г) в міокарді 1-ї групи щурів на 14-у добу експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином (а, в), за Шабадашем (б, г). Мікрофотографії. Зб.: а-в) x400.

На 14-у добу експерименту у 1-й і 2-й дослідних групах відмічається гіперемія різних відділів міокарда, що зумовлено посиленням його кровопостачання та наявністю еритроцитарних складів у мікрогемосудинах (рис. 3.1 в). При цьому міокард щурів 3-ї групи на гістологічному виглядає як і в інтактної групи тварин (рис. 3.2 б). У всіх 3-ох дослідних групах щурів відмічались зміни в наповненості гранулами глікогену від помірної до слабкої (див. рис. 3.1 г, 3.2 а-б).

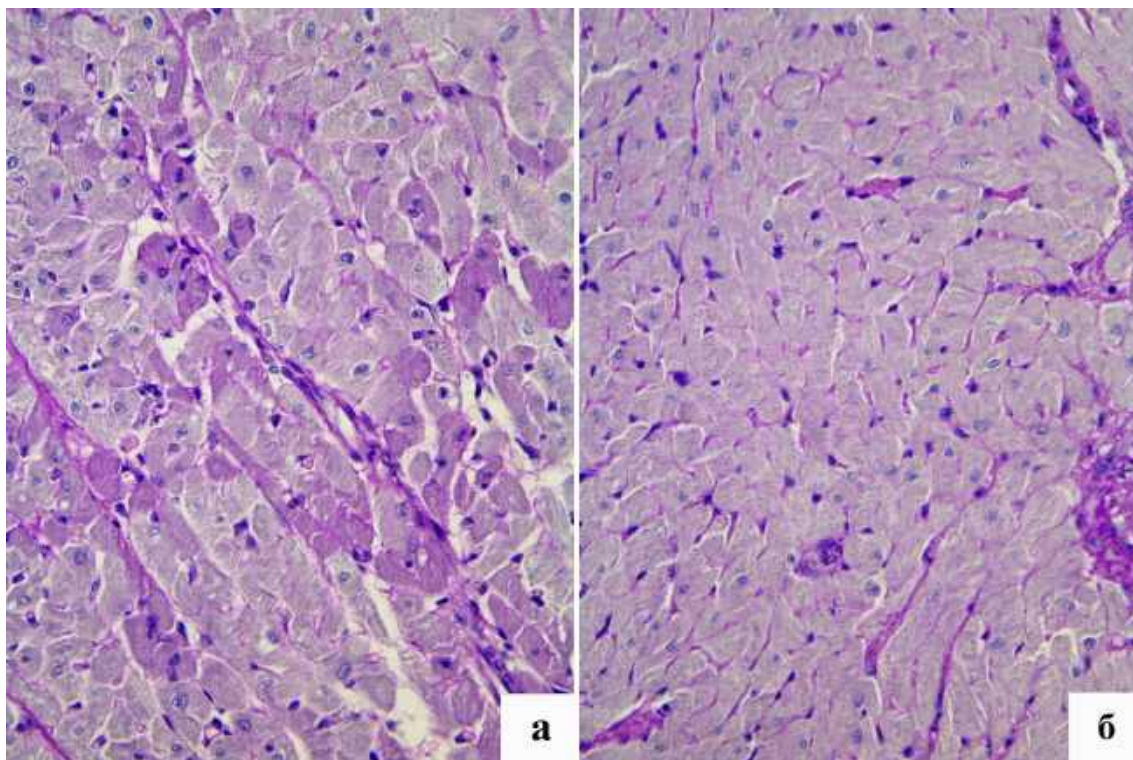


Рис. 3.2. Зменшення та нерівномірність наповнення кардіоміоцитів включеннями глікогену в 2-й групі (а) на 14-у добу та в 3-й (б) – на 1-у добу експерименту. Забарвлення за Шабдашем (а, б). Мікрофотографії. Зб.: а,б)х400.

За даними морфометричного аналізу в цей термін спостереження площа кардіоміоцитів шлуночків вірогідно зменшується у всіх дослідних групах порівняно з інтактними показниками у 1-й групі на 12,6-17 %, у 2-й – на 11,8-12,9 %, у 3-й на 8,1-17,1 % (табл. 3.1). При цьому у 1-й групі площа кардіоміоцитів ЛШ є статистично значуще меншою порівняно з 3-ю групою, проте вірогідно не відрізняється від показників 2-ї групи. Площа ж кардіоміоцитів ПШ статистично вірогідно не відрізняється між досліджуваними

групами. Площа ядер кардіоміоцитів шлуночків у цей термін спостереження між різними групами тварин вірогідно не відрізняється. Такі зміни призводять до зростання ЯЦВ у кардіоміоцитах ПШ щурів досліджуваних груп порівняно з інтактними. Між досліджуваними групами ми не знайшли суттєвих відмінностей при статистичному аналізі вимірів кардіоміоцитів шлуночків за винятком того, що площа кардіоміоцитів ЛШ 1-ї групи є суттєво меншою порівняно з 3-ю.

Таблиця 3.1

Морфометричний аналіз кардіоміоцитів шлуночків щурів на 14 -у добу досліджуваних патологій ($M \pm SD$)

Група тварин	Ділянка міокарда	Морфометричні показники кардіоміоцитів		
		Площа клітини (мкм ²)	Площа ядра (мкм ²)	ЯЦВ (%)
1 група	ЛШ	309,73 $\pm$ 19,46*	19,92 $\pm$ 1,19	6,43 $\pm$ 0,15
	ПШ	231,54 $\pm$ 14,73*	17,78 $\pm$ 0,92	8,32 $\pm$ 0,23*
2 група	ЛШ	312,49 $\pm$ 19,81*	19,72 $\pm$ 1,21	6,73 $\pm$ 0,14
	ПШ	242,93 $\pm$ 18,70*	17,78 $\pm$ 0,92	8,01 $\pm$ 0,19*
3 група	ЛШ	325,43 $\pm$ 13,81* ^β	18,93 $\pm$ 1,26	5,82 $\pm$ 0,16
	ПШ	230,93 $\pm$ 17,56*	17,24 $\pm$ 0,86	8,07 $\pm$ 0,17*
4 група	ЛШ	354,28 $\pm$ 19,26	19,65 $\pm$ 1,04	5,56 $\pm$ 0,18
	ПШ	278,69 $\pm$ 18,63	17,34 $\pm$ 1,59	6,22 $\pm$ 0,19

Примітки:

- 1) * $p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з інтактною групою;
- 2) ^β $p < 0,05$ – вірогідність показників між 1 і 2 групою;
- 3) ^α $p < 0,05$ – вірогідність показників між 1 і 3 групою.

Більш виражені зміни морфометричного аналізу простежуються у кардіоміоцитах передсердь (табл. 3.2). Так площа кардіоміоцитів передсердь у дослідних групах вірогідно зменшується порівняно з інтактними показниками у 1-й групі на 20,2-24 %, у 2-й – на 17,3-16,1 %, у 3-й на 9,4-14,9 %. При цьому

площа ядер кардіоміоцитів має тенденцію до зменшення, що призводить до вірогідного зростання ЯЦВ (див. табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Морфометричний аналіз кардіоміоцитів передсердь щурів на 14 -у добу досліджуваних патологій (M± SD)

Група тварин	Ділянка міокарда	Морфометричні показники кардіоміоцитів		
		Площа клітини (мкм ²)	Площа ядра (мкм ²)	ЯЦВ (%)
1 група	ЛП	134,71±5,03*	11,25±1,02*	9,13±0,81*
	ПП	126,29±8,79*	11,09±0,99*	9,67±0,97*
2 група	ЛП	139,68±8,96*	11,56±1,05*	9,06±1,03*
	ПП	139,42±8,59* ^β	11,08±0,99*	8,66±0,84* ^β
3 група	ЛП	143,66±8,72* ^α	11,33±0,95*	8,59±0,84*
	ПП	150,57±9,61* ^α	11,72±0,87* ^α	8,46±0,64* ^α
4 група	ЛП	168,83±8,05	12,02±0,66	7,68±0,46
	ПП	166,27±16,12	11,93±1,20	7,75±0,61

Примітки:

- 1) * $p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з інтактною групою;
- 2) ^β $p < 0,05$ – вірогідність показників між 1 і 2 групою;
- 3) ^α $p < 0,05$ – вірогідність показників між 1 і 3 групою.

На ультраструктурному рівні просвіти мікрогемосудин заповнені еритроцитарними складжами. У кардіоміоцитах відмічається каріопікноз, в інших – каріорексис. Найбільш варіабельні зміни простежуються в мітохондріях від дезорганізації та деструкції їхніх крист до вираженого їхнього набряку та руйнування внутрішньої перетинки (рис. 3.3 а-б). Вогнищево відмічається руйнування складових компонентів вставних дисків (рис. 3.3 б). У кардіоміоцитах шлуночків нерідким явищем є сегментарні контрактири міофібрил. Вище описані зміни кардіоміоцитів в однаковій мірі виявляються у 1-й і 2-й досліджуваних групах. Проте у 1-ї досліджуваній групі були

кардіоміоцити, в яких субсарколемально і біля ядра визначаються цілі поля великих за розмірами електронносвітлих мітохондрій з дезорганізованими і частково зруйнованими кристами. Зміни міокарду щурів 3-ї групи виражаються у появі мітохондрій з дезорганізованими кристами та просвітленим матриксом.

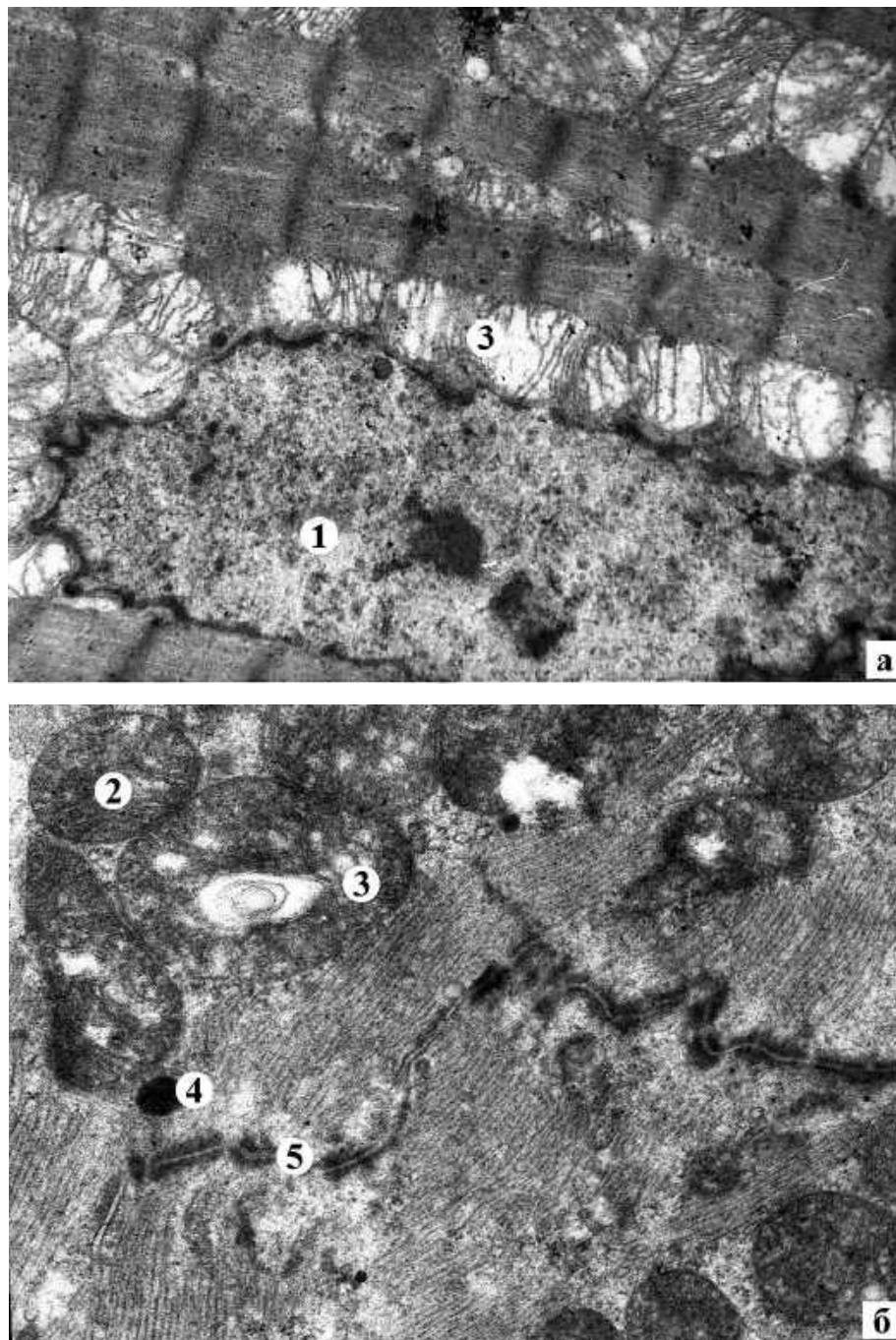


Рис. 3.3. Субмікроскопічні зміни кардіоміоцитів ЛШ (а) та ЛП (б) 1-ї групи щурів на 14-у добу експерименту. Електронні мікрофотографії. Зб.: а)х8000, б)х9600.

Позначення: 1 – ядро кардіоміоцита, 2 – збережені мітохондрії, 3 – деструктивно змінені мітохондрії, 4 – лізосома, 5 – вставний диск.

На 28-у добу перебігу коморбідної патології у 1-ї групи щурів спостерігається виражена гіперемія міокарда з помірним ступенем інтерстиційного дифузного набряку (рис. 3.4 а). Окремі кардіоміоцити зберігають слабку наповненість гранулами глікогену на одному із полюсів (рис. 3.4 б), зустрічаються кардіоміоцити з вакуольною дистрофією і некрозом. Значна частина міокарда є розволоненою внаслідок внутрішньо- та позаклітинного набряку. Деякі м'язові волокна фрагментовані, а ядра кардіоміоцитів неправильної форми та зміщені на периферію клітини (рис. 3.4).

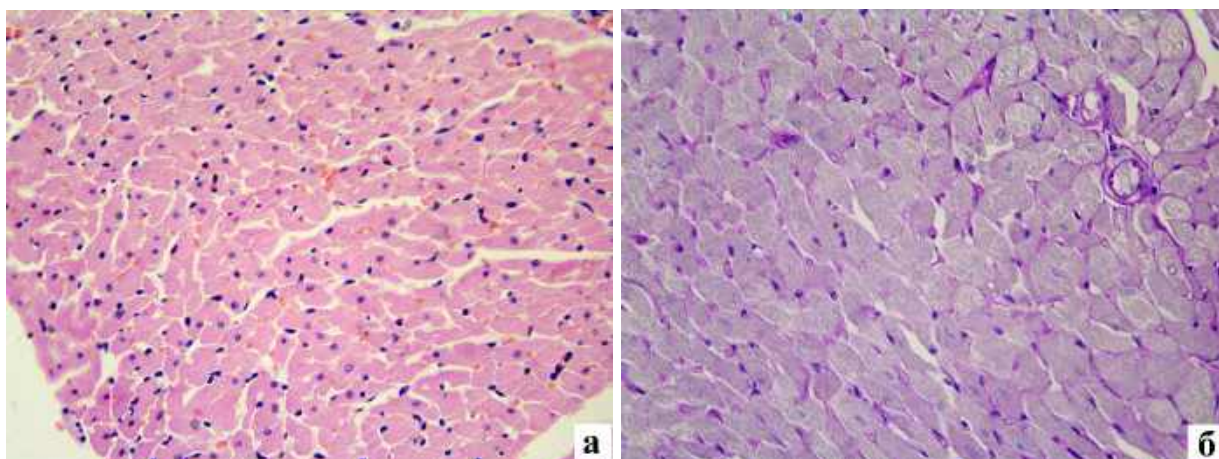


Рис. 3.4. Гіперемія, інтерстиційний набряк та діapedез еритроцитів (а), вакуольна дистрофія окремих кардіоміоцитів та слабе периферійне наповнення гранулами глікогену кардіоміоцитів ЛШ серця щурів із коморбідною патологією. Забарвлення гематоксилін-еозином (а), за Шабдашем (б). Мікрофотографії. Зб.: а)х200, б)х400.

У цей термін спостереження у міокарді щурів 2-ї групи спостерігаються аналогічні зміни: значна гіперемія міокарда внаслідок еритроцитарних складжів у мікрогемосудинах (рис. 3.5 а); розволонення окремих шарів міокарда та вакуольна дистрофія кардіоміоцитів (рис. 3.5 б).

У щурів 3-ї групи простежується помірний інтерстиційний набряк кардіоміоцитів та розволонення окремих шарів міокарда (рис. 3.6). При цьому слід зазначити що кровопостачання міокарда є збереженим а окремі артеріоли є спазмованими.

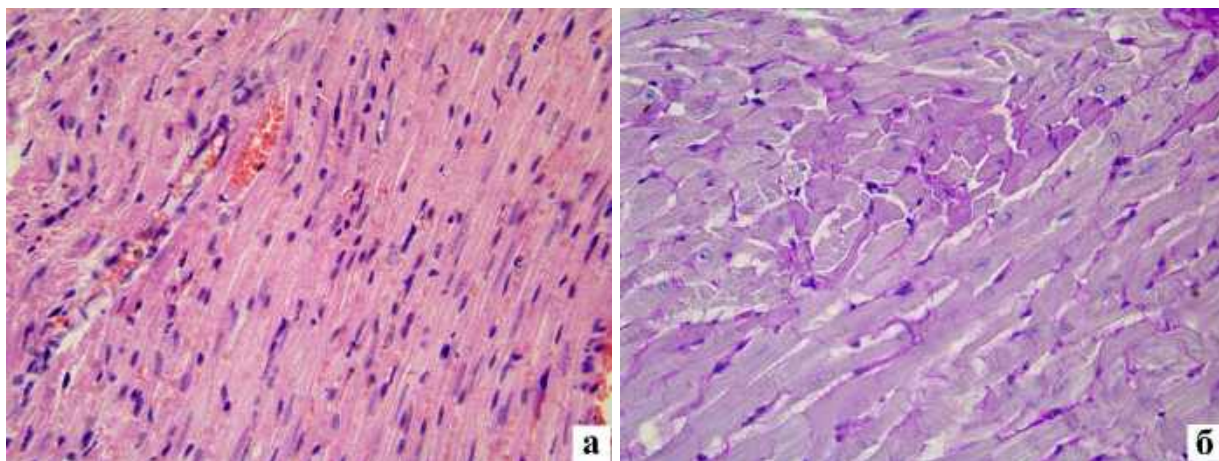


Рис. 3.5. Гіперемія, периваскулярний набряк у ЛШ (а), вакуольна дистрофія окремих кардіоміоцитів та слабе периферійне наповнення гранулами глікогену кардіоміоцитів ЛШ серця щурів із СЦД. Забарвлення гематоксилін-еозином (а), за Шабдашем (б). Мікрофотографії. Зб: а, б)х400.

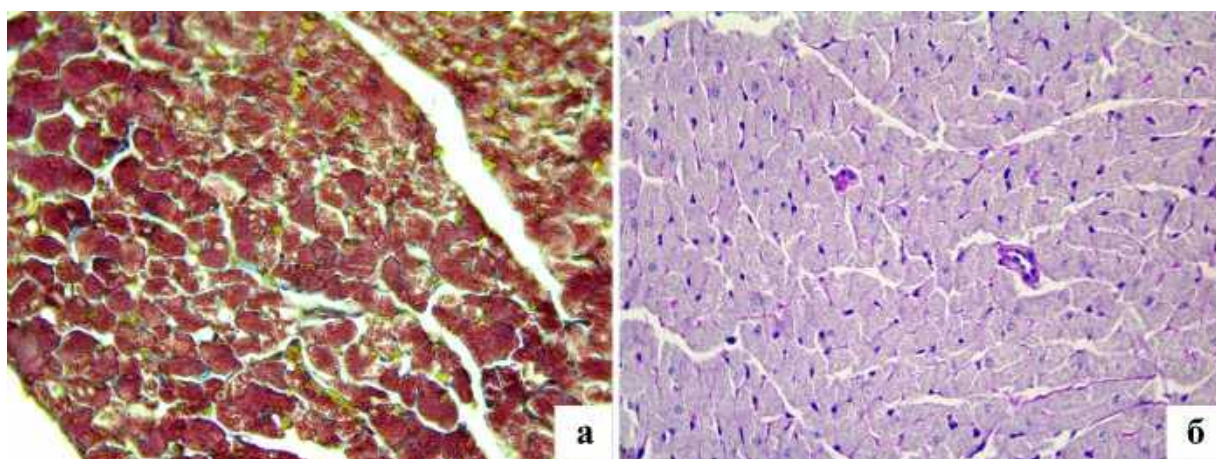


Рис. 3.6. Помірний інтерстиційний та внутрішньоклітинний набряки кардіоміоцитів ЛШ серця щурів на 14-у добу перебування в умовах хронічного стресу. Забарвлення трихром за Массоном (а), за Шабдашем (б). Мікрофотографії. Зб: а, б)х400.

На 28-му дні експерименту у щурів 1-ї та 3-ї груп спостерігається достовірне збільшення площі кардіоміоцитів порівняно з показниками попереднього етапу дослідження, досягнувши рівня контрольних значень (табл. 3.3). При цьому площа ядер кардіоміоцитів щурів 1-ї групи суттєво зменшується, що веде до зменшення їхнього ЯЦВ, тоді як у 3-й групі ці

показники достовірно не змінюються. У 2-й групі щурів площа кардіоміоцитів суттєво не змінюється порівняно з попереднім терміном спостереження і залишається меншою за інтактні показники.

Таблиця 3.3

Морфометричний аналіз кардіоміоцитів шлуночків щурів на 28 -у добу досліджуваних патологій (М± SD)

Група тварин	Ділянка міокарда	Морфометричні показники кардіоміоцитів		
		Площа клітини (мкм ²)	Площа ядра (мкм ²)	ЯЦВ (%)
1 група	ЛШ	357,02±10,86 [#]	18,56±0,71 [#]	5,49±0,002 [#]
	ПШ	282,34±5,25 ^{*#}	16,76±1,14 [#]	6,32±0,05 ^{*#}
2 група	ЛШ	310,08±11,51 ^{* β}	19,34±1,08 ^β	6,65±0,002 ^{* β}
	ПШ	236,13±9,51 [*]	17,45±1,12	7,99±0,006 ^{* β}
3 група	ЛШ	350,98±16,68 [#]	19,30±1,35 ^α	5,83±0,004 ^α
	ПШ	278,98±8,19 [#]	16,91±0,94	6,46±0,004 [#]
4 група	ЛШ	354,28±19,26	19,65±1,04	5,56±0,18
	ПШ	278,69±18,63	17,34±1,59	6,22±0,19

Примітки:

- 1) * $p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з інтактною групою;
- 2) [#] $p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з попереднім терміном дослідження в межах однієї групи тварин;
- 3) ^β $p < 0,05$ – вірогідність показників між 1 і 2 групою в межах одного терміну експерименту;
- 4) ^α $p < 0,05$ – вірогідність показників між 1 і 3 групою в межах одного терміну експерименту.

У даний термін спостереження морфометричний аналіз кардіоміоцитів передсердь, на відміну від шлуночків, продемонстрував спільні тенденції змін у різних досліджуваних групах. Зокрема, площа кардіоміоцитів зростала порівняно з попереднім терміном дослідження і в окремих групах досягала

інтактних показників (табл. 3.4). При цьому площа ядер суттєво не змінювалась як порівняно з попередніми параметрами в кожній досліджуваній групі, так і з показниками контролю, що в більшості випадків призводило до зменшення ЯЦВ.

Таблиця 3.4

Морфометричний аналіз кардіоміоцитів передсердь щурів на 28-у добу досліджуваних патологій (M± SD)

Група тварин	Ділянка міокарда	Морфометричні показники кардіоміоцитів		
		Площа клітини (мкм ²)	Площа ядра (мкм ²)	ЯЦВ (%)
1 група	ЛП	151,43±9,78* [#]	12,19±1,12 [#]	8,81±1,14*
	ПП	140,14±9,29* [#]	11,31±0,97*	8,81±0,82* [#]
2 група	ЛП	159,40±10,30* ^{β#}	11,16±0,91* ^β	7,58±0,95 ^{β#}
	ПП	158,59±9,60 ^{β#}	11,23±1,01*	7,62±0,57 ^{β#}
3 група	ЛП	173,74±11,23 ^{α#}	11,33±0,95 ^α	7,00±0,67* ^{α#}
	ПП	163,97±10,47 ^{α#}	11,94±1,10 ^α	7,89±0,93 ^α
4 група	ЛП	168,83±8,05	12,02±0,66	7,68±0,46
	ПП	166,27±16,12	11,93±1,20	7,75±0,61

Примітки:

- 1) * $p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з інтактною групою;
- 2) [#] $p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з попереднім терміном дослідження в межах однієї групи тварин;
- 3) ^β $p < 0,05$ – вірогідність показників між 1 і 2 групою в межах одного терміну експерименту;
- 4) ^α $p < 0,05$ – вірогідність показників між 1 і 3 групою в межах одного терміну експерименту.

Найбільш виражені ультраструктурні зміни кардіоміоцитів на даному етапі експерименту простежуються у міокарді 1-ї групи щурів. У

кардіоміоцитах виявляються: розволокнення та вогнищевий лізис міофіламентів; каріопікноз і каріолізис; поява первинних і вторинних лізосом; набряк цистерн саркоплазматичної сітки, різного ступеня деструктивні зміни мітохондрій аж до утворення вакуоль; підсарколемний набряк та значне просвітлення саркоплазми кардіоміоцитів (рис. 3.7).

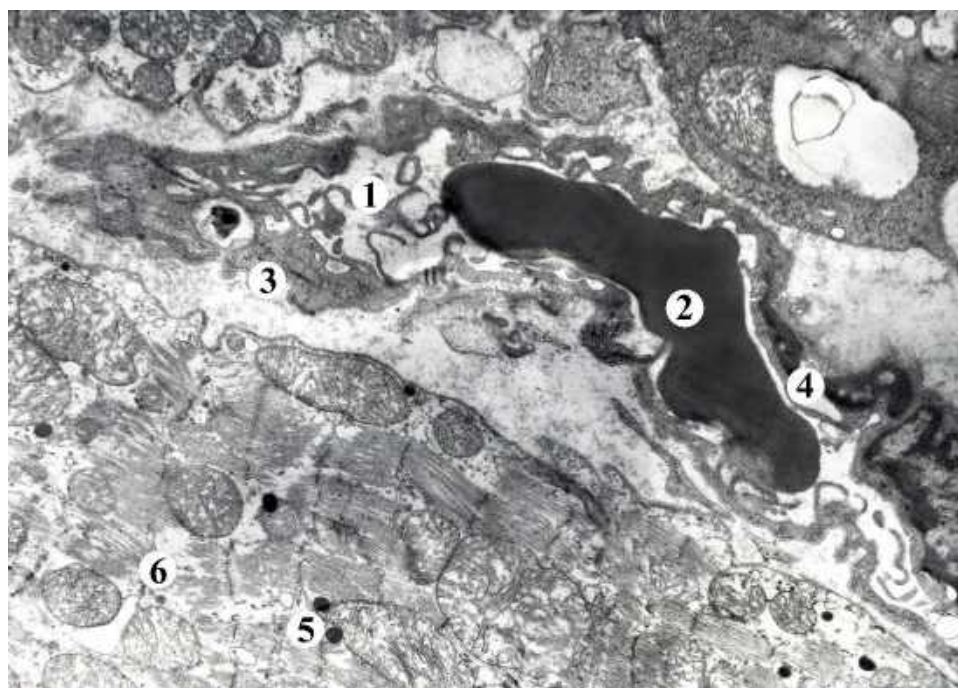


Рис. 3.7. Явища мікроангіопатії та колікваційний некроз кардіоміоцитів ЛШ щурів із коморбідною патологією на 28 добу експерименту. Електронна мікрофотографія. Зб.: x 4800.

Позначення: 1 – мікроклазматоз, 2 – еритроцит, 3 – проліферація базальної мембрани, 4 – вакуоля, 5 – первинна лізосоми, 6 – лізис міофібрил.

Кардіоміоцити серця щурів 2-ї дослідної групи мають саркоплазму помірної електронної щільності із незначним підсарколемальним набряком. Вставні диски зберігають свою ступінчасту структуру, проте в окремих місцях зруйновані. Сарколема розпушена, місцями утворює пальцеподібні інвагінації в середину клітини. Z-лінії міофібрил фрагментовані, потовщені. Ядра набряклі, слабкої електронної щільності з маргінально розташованим гетерохроматином. В одних кардіоміоцитах виявляємо розшарування міофіламентів у саркомерах,

, в інших – сегментарні контрактири міофібрил. У підсарколемальному просторі та вздовж міофібрил виявляємо мітохондрії з матриксом різного ступеня щільності та руйнуванням крист. Окремі з них перетворюються у вакуолі внаслідок повного руйнування внутрішньої перетинки (рис. 3.8).

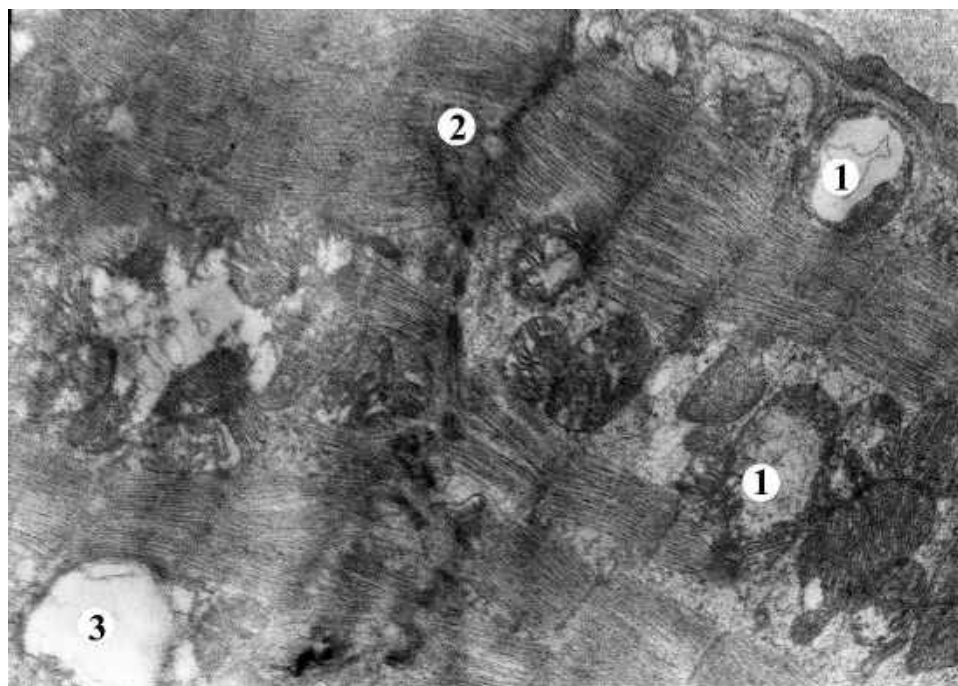


Рис. 3.8. Деструктивні зміни мітохондрій та сегментарні контрактири міофібрил в кардіоміоциті ЛШ щурів на 28-у добу розвитку СЦД. Електронна мікрофотографія. Зб.: x 9600.

Позначення: 1 – деструктивно змінена мітохондрія, 2 – сегментарні контрактири міофібрил, 3 – вакуоля.

У щурів із хронічним стресом на 14-у добу експерименту в більшості кардіоміоцитів спостерігалися каріопікноз і каріорексис (рис. 3.9). При цьому в саркоплазмі кардіоміоцитів як і у інтактних тварин виявляються глікогенові включення, тоді як у 1-й та 2-й дослідних групах гранули глікогену є поодинокими. Як і у попередніх дослідних групах найбільш виражених змін зазнають мітохондрії. При цьому слід зазначити, що більшість останніх мають звичайну будову – помірної електроннооптичної щільності матрикс та

правильне і щільне розташування крист. В окремих мітохондріях виявляється дезорганізація та вогнищеве руйнування внутрішньої мембрани.

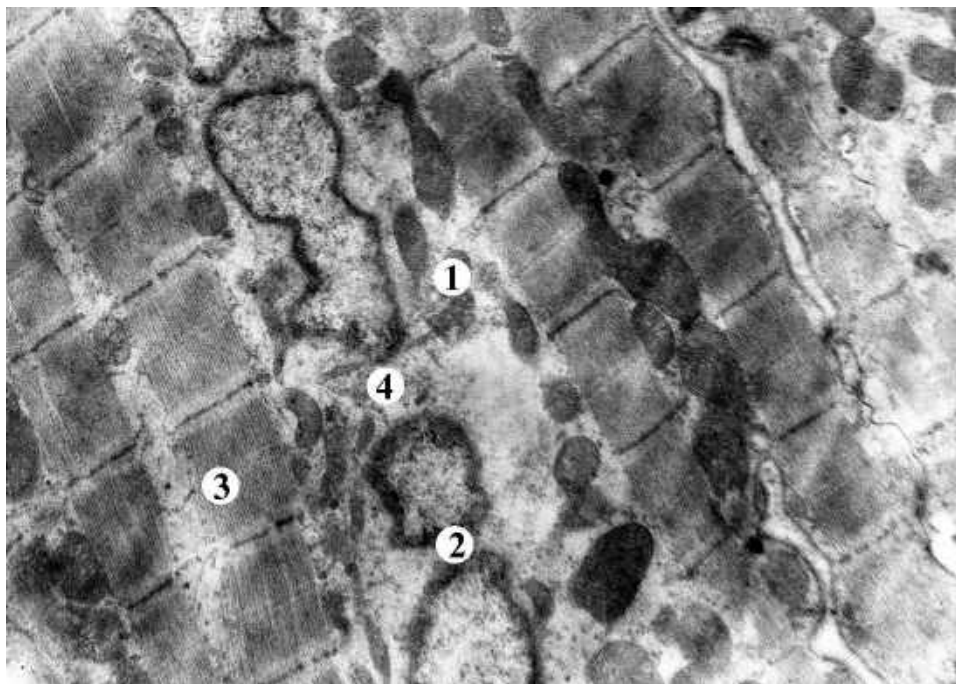


Рис. 3.9. Каріопікноз і каріорексис в кардіоміоциті ЛШ щурів із ХІС на 28-у добу експерименту. Електронна мікрофотографія. Зб.: x 4800.

Позначення: 1 – деструктивно змінена мітохондрія, 2 – каріорексис, 3 – міофібрили, 4 – комплекс Гольджі.

На 56-у добу експерименту в 1-й і 2-й групах на гістологічному рівні подекуди відмічались явища лізису кардіоміоцитів, набряку строми від помірного до дифузного з явищами гісто-лейкоцитарної інфільтрації (рис. 3.10 а, 3.11 а). Ці явища були більш вираженими у 1-й групі тварин (рис. 3.10 а). Такі зміни вказують на асептичне запалення, яке може бути наслідком інфаркту міокарда зумовленого розвитком діабетичної мікроангіопатії. У 60 % тварин 1-ї групи на тлі вираженої гіперемії (рис. 3.10 в) спостерігались явища дифузного кардіосклерозу (рис. 3.10 г). У кардіоміоцитах забарвлених за Шабдашем виявлялась мала або повна відсутність включень глікогену (рис. 3.10 г). Провідні кардіоміоцити зазнавали змін за типом вакуольної і балонної дистрофій (рис. 3.10 г). У щурів 1-ї і 2-ї груп рідко зустрічались ознаки геморагії (рис. 3.11 б).

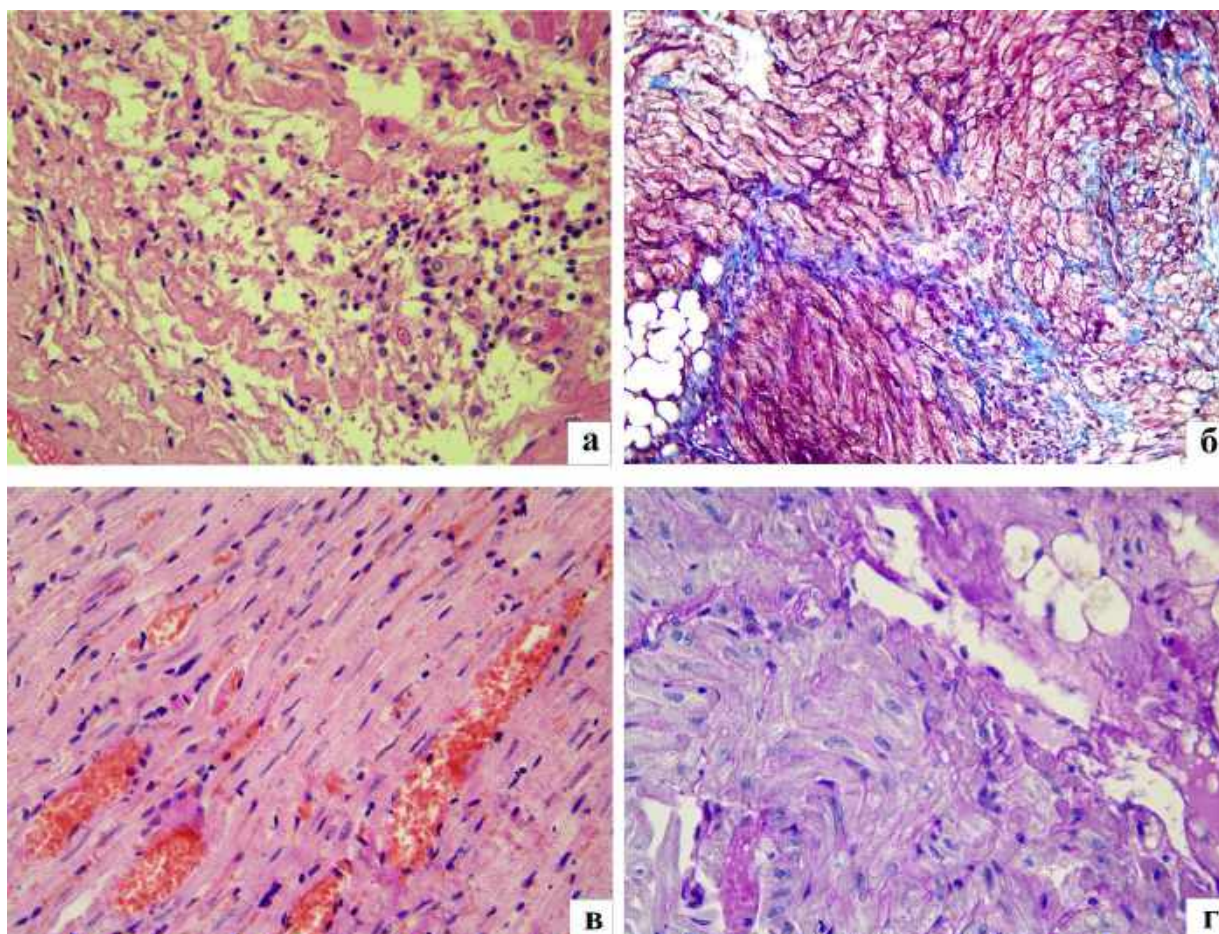


Рис. 3.10. Інтерстиційний набряк, гісто-лейкоцитарна інфільтрація та лізис окремих кардіоміоцитів щурів (а), еритроцитарні складжі в гемомікроциркуляторному руслі (в), вогнищевий кардіосклероз (б, г) міокарда щурів із коморбідною патологією на 56 добу експерименту. Гістологічні препарати ЛШ (а, в) ПП (б) та ПШ (г) серця. Забарвлення гематоксилін-еозином (а, в), трихром за Массоном (б), за Шабдашем (г) Мікрофотографії. Зб.: а, в-г) x400; б) x200.

У щурів із хронічним стресом на 42 добу експерименту відмічалась гіпертрофія кардіоміоцитів, незначне розростання сполучнотканинних волокон а подекуди і виражений вогнищевий фіброз (рис. 3.12 а). Місцями відмічалось слабке та помірне наповнення кардіоміоцитів глікогеном, проте більшість клітин не відрізнялась від інтактних показників (рис. 3.12 б), на відміну від кардіоміоцитів 1-ї і 2-ї груп які продемонстрували слабку або повну відсутність включень глікогену.

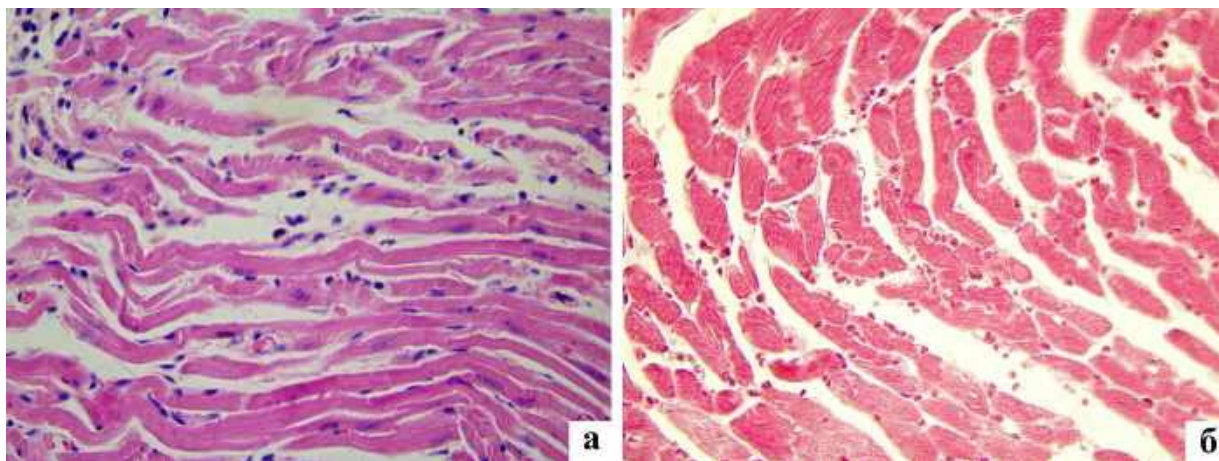


Рис. 3.11. Інтерстиційний набряк, гісто-лейкоцитарна інфільтрація, лізис окремих кардіоміоцитів ЛШ (а), явища геморагії у ЛП (б) щурів 2-ї групи на 56-у добу розвитку СЦД. Забарвлення гематоксилін-еозином (а), трихром за Массоном (б). Мікрофотографії.Зб.: а-б) x400.

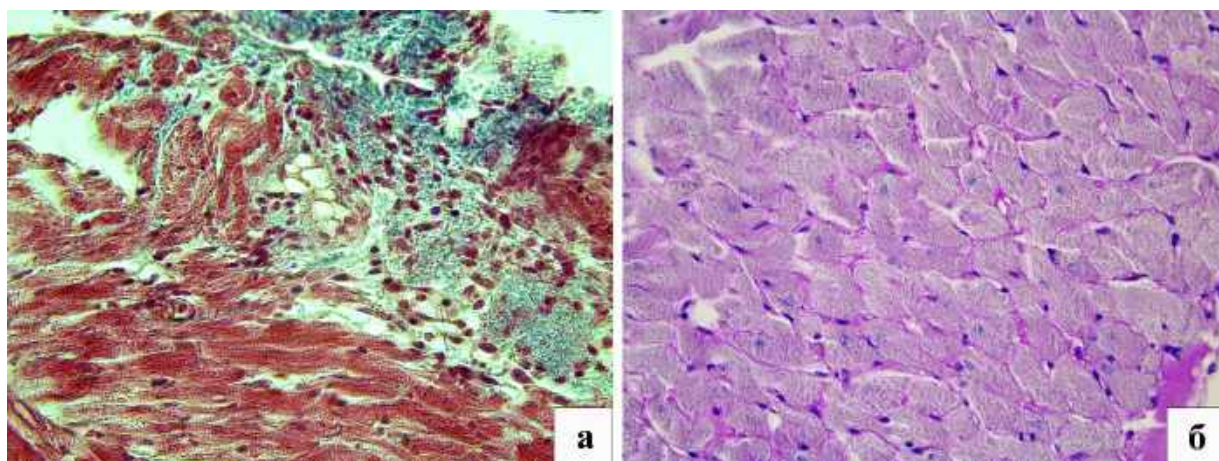


Рис. 3.12. Вогнищевий фіброз міокарда ЛШ (а) та помірна наповненість гранулами глікогену кардіоміоцитів (б) щурів 3-ї групи на 42 добу перебування в умовах ХІС. Забарвлення трихром за Массоном (а), за Шабадашем (б). Мікрофотографії. Зб.: а) x200; б) x400.

За даними морфометричного аналізу у 1-й та 2-й дослідних групах площа кардіоміоцитів шлуночків та їх ядер вірогідно зменшувалась як порівняно з інтактними показниками, так і з показниками попереднього терміну дослідження, що вказує на атрофію цих клітин (табл. 3.5.). При цьому площа кардіоміоцитів шлуночків щурів із коморбідною патологією була найменшою

серед всіх досліджуваних груп. Натомість, у щурів які зазнавали хронічного стресу відмічалась гіпертрофія кардіоміоцитів шлуночків на 10-11,1 %, що при незмінній площі ядра призводило до зменшення ЯЦВ (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Морфометричний аналіз кардіоміоцитів шлуночків щурів на 56 -у добу досліджуваних патологій ($M \pm SD$)

Група тварин	Ділянка міокарда	Морфометричні показники кардіоміоцитів		
		Площа клітини (мкм ²)	Площа ядра (мкм ²)	ЯЦВ (%)
1 група	ЛШ	259,73 $\pm$ 20,46 ^{*#}	16,53 $\pm$ 1,24 ^{*#β}	6,36 $\pm$ 0,15 ^{*#}
	ПШ	201,54 $\pm$ 16,73 ^{*#}	15,63 $\pm$ 1,25 ^{*#β}	7,75 $\pm$ 0,12 ^{*#}
2 група	ЛШ	278,31 $\pm$ 19,13 ^{*β #}	17,98 $\pm$ 1,86 ^{*#}	6,46 $\pm$ 0,14 [*]
	ПШ	219,61 $\pm$ 20,34 ^{*β #}	16,93 $\pm$ 0,53 ^{*#}	7,89 $\pm$ 0,17 ^{β}
3 група	ЛШ	393,71 $\pm$ 13,92 ^{α #}	19,39 $\pm$ 1,03	5,18 $\pm$ 0,24 ^{α #}
	ПШ	309,24 $\pm$ 15,21 ^{*α #}	17,03 $\pm$ 1,20 ^{α}	5,82 $\pm$ 0,09 ^{α #}
4 група	ЛШ	354,28 $\pm$ 19,26	19,65 $\pm$ 1,04	5,56 $\pm$ 0,18
	ПШ	278,69 $\pm$ 18,63	17,34 $\pm$ 1,59	6,22 $\pm$ 0,19

Примітки:

- 1) * $p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з інтактною групою;
- 2) # $p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з попереднім терміном дослідження в межах однієї групи тварин;
- 3) β $p < 0,05$ – вірогідність показників між 1 і 2 групою в межах одного терміну експерименту;
- 4) α $p < 0,05$ – вірогідність показників між 1 і 3 групою в межах одного терміну експерименту.

У передсердях 1-ї і 2-ї досліджуваних груп морфометрична характеристика кардіоміоцитів зазнає аналогічних змін як і в шлуночках. Площа клітин та їхніх ядер зменшується порівняно з контрольними показниками і

попереднім терміном дослідження (табл. 3.6). При цьому ЯЦВ кардіоміоцитів зменшується і значуще не відрізняється від інтактних показників. На 42-у добу постійного хронічного стресу в міокарді передсердь 3-ї групи щурів простежується вірогідне збільшення площі кардіоміоцитів, порівняно з попереднім терміном дослідження. При цьому вони вірогідно не відрізняються від показників контрольної групи тварин і є більшими за аналогічні показники і 1-ї і 2 досліджуваних груп (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Морфометричний аналіз кардіоміоцитів передсердь щурів на 56-у добу досліджуваних патологій (M± SD)

Група тварин	Ділянка міокарда	Морфометричні показники кардіоміоцитів		
		Площа клітини (мкм ²)	Площа ядра (мкм ²)	ЯЦВ (%)
1 група	ЛП	121,37±8,08*	10,44±0,82*	9,44±0,88
	ПП	115,52±8,03*	10,11±0,80*	9,66±1,15*
2 група	ЛП	141,13±9,39* ^β	11,11±0,81* ^β	8,47±0,64* ^β
	ПП	131,80±9,00* ^β	10,99±0,87* ^β	8,47±0,72* ^β
3 група	ЛП	178,11±10,22 ^α	11,99±0,92 ^α	7,21±0,007 ^α
	ПП	170,55±7,90 ^α	11,67±0,96 ^α	7,34±0,007 ^α
4 група	ЛП	168,83±8,05	12,02±0,66	7,68±0,46
	ПП	166,27±16,12	11,93±1,20	7,75±0,61

Примітки:

- 1) *p<0,05 – вірогідність показників порівняно з інтактною групою;
- 2) #p<0,05 – вірогідність показників порівняно з попереднім терміном дослідження в межах однієї групи тварин;
- 3) ^β p<0,05 – вірогідність показників між 1 і 2 групою в межах одного терміну експерименту;
- 4) ^α p<0,05 – вірогідність показників між 1 і 3 групою в межах одного терміну експерименту.

На ультраструктурному рівні у щурів 1-ї і 2-ї груп міокард серця зазнає виражених гіпоксичних змін на тлі вираженої мікроангіопатії. Так, у кардіоміоцитах простежуються: каріолізис, підсарколемальний набряк, вакуольна та балонна дистрофії, лізис і розволокнення міофібрил. Такі зміни були найбільш вираженими у 1-й групі тварин (рис. 3.13 а-б). При цьому у цій же групі в міокарді тварин зустрічалися кардіоміоцити з колікваційним і парціальним некрозами (рис. 3.13 б). Подекуди в міокарді візуалізувались зруйновані кардіоміоцити з подальшим розвитком кардіосклерозу (рис. 3.13 в).

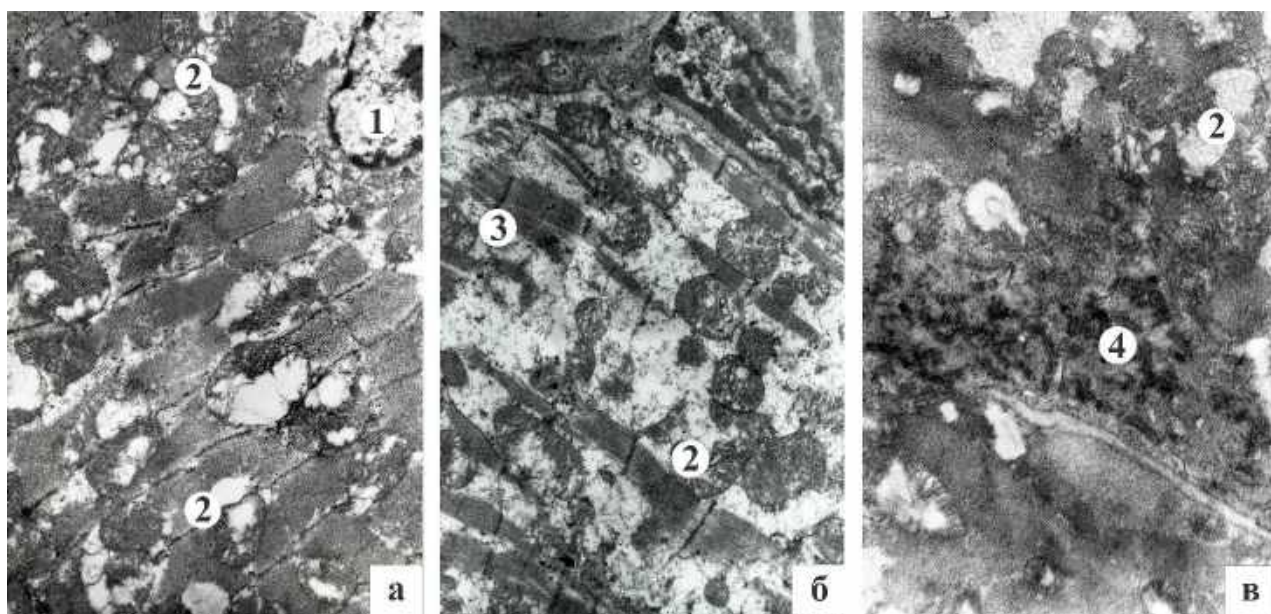


Рис. 3.13. Кардіоміоцити з колікваційним (а) і парціальним (б) некрозами, явища кардіосклерозу (в) у міокарді щурів 1-ї групи на 56 добу перебігу коморбідної патології. Електронні мікрофотографії. Зб.: а, б) x6400; в) x8000.

Позначення: 1 – ядро кардіоміоцита, 2 – деструктивно змінена мітохондрія, 3 – лізис міофібрил, 4 – кардіосклероз.

У 2-й групі тварин у кардіоміоцитах міокарда переважали явища вакуольної і балонної дистрофій, рідше колікваційного некрозу (рис. 3.14 а). Поряд з кардіоміоцитами з вираженими деструктивними змінами візуалізувались і збережені клітини, проте у всіх кардіоміоцитах спостерігалися більш або менш виражені зміни.

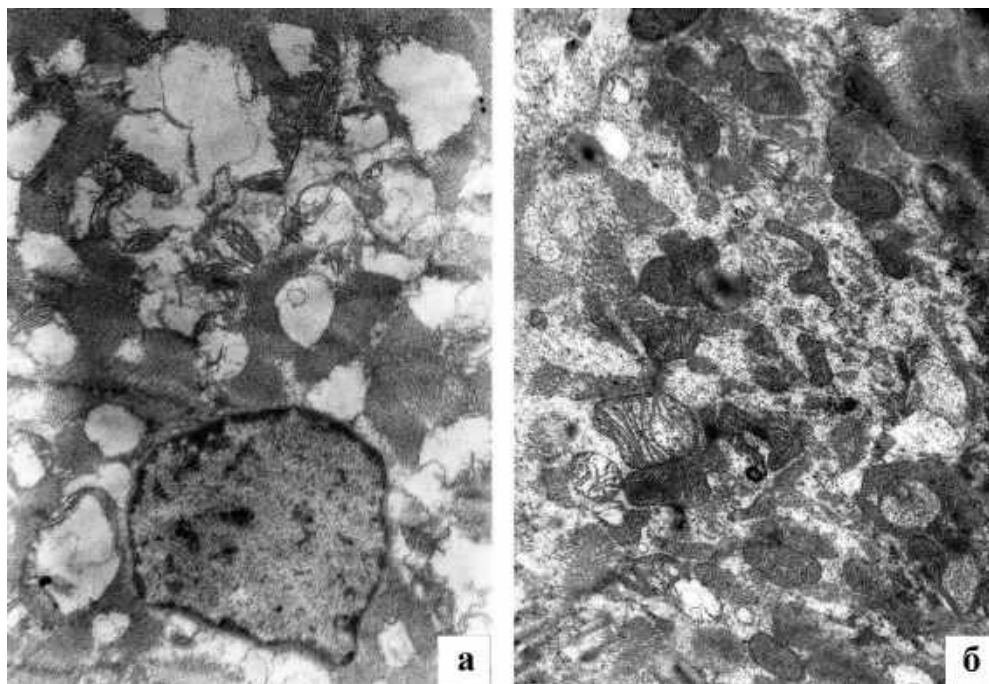


Рис. 3.14. Кардіоміоцити із балонною дистрофією ЛШ щурів 2-ї групи на 56 добу перебігу СЦД (а). Кардіоміоцити з ліпідними включеннями та молодими мітохондріями у міокарді ЛШ щурів 3-ї групи на 42 добу перебування в умовах ХІС (б). Електронні мікрофотографії. Зб.: а, б) х6400.

У міокарді щурів 3-ї групи більшість кардіоміоцитів є з ознаками гіпертрофії внутрішньоклітинних органел. Зокрема, простежуються мітохондрії на різних стадіях дозрівання, які характеризуються різною формою, розмірами та електронною щільністю матриксу (рис. 3.14 б). Поряд із молодими візуалізуються деструктивно-змінені мітохондрії та вакуолі. Саркоплазма помірно заповнена гранулами глікогену, містить ліпідні краплі та лізосоми.

3.2. Особливості морфо-функціональної перебудови секреторних передсердних кардіоміоцитів при цукровому діабеті, стресі та їхньому поєднанні

На тлі гіперглікемії у 1 і 2 досліджуваних групах щурів спостерігається підвищення морфо-функціональної активності секреторних передсердних кардіоміоцитів (СПК) різних відділів серця (рис. 3.15 б-е), що підтверджується: гіпертрофію і гіперплазію комплексу Гольджі (рис. 3.15 е); гіперплазією і

гіпертрофією цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки; збільшенням об'ємної щільності СГ в них (табл. 3.7).

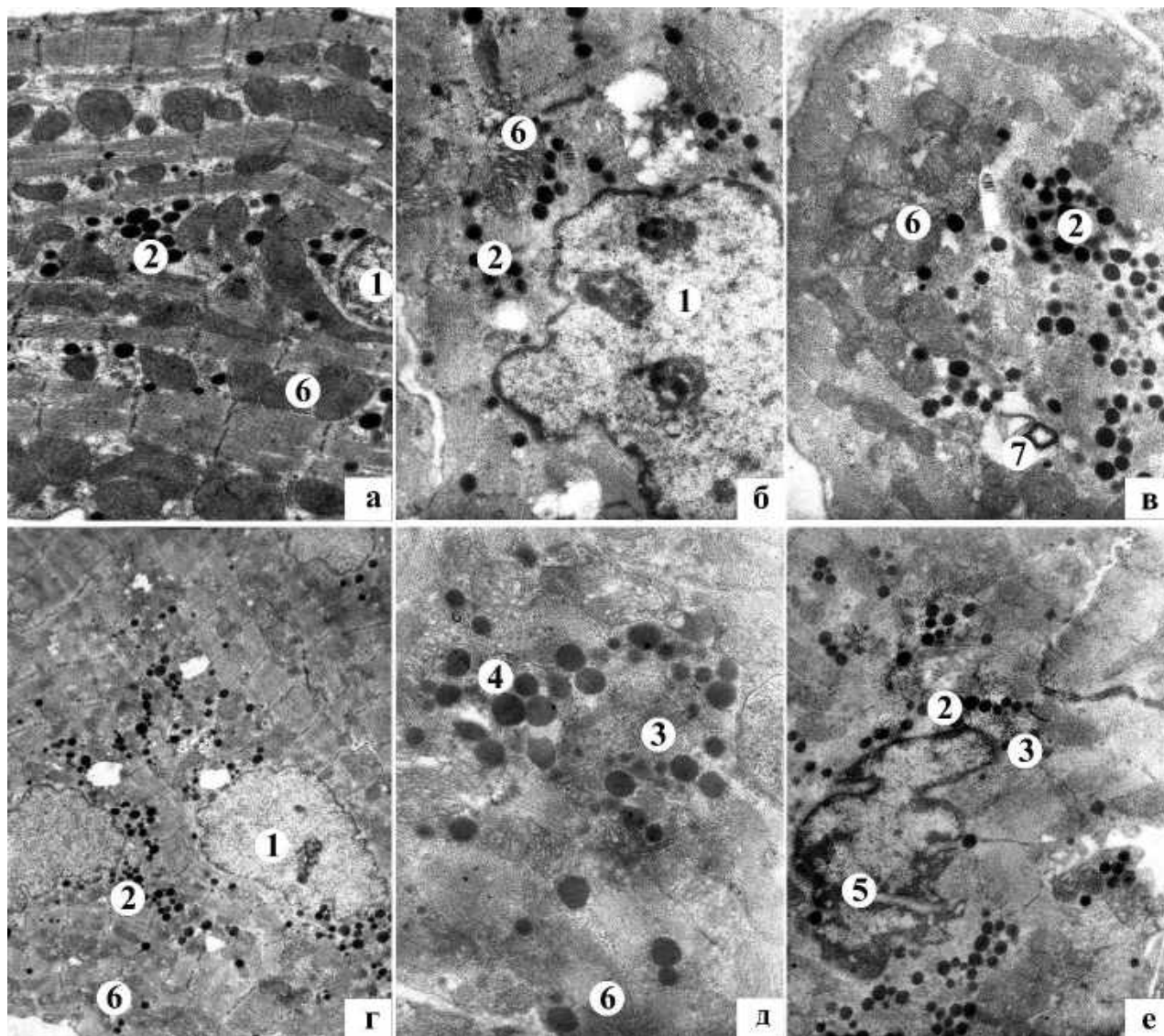


Рис. 3.15. Особливості ультраструктури СПК інтактних щурів (а), 1-ї (б-в), 2-ї (г-д) та 3-ї (е) дослідних груп на 14-у добу експерименту. Електронні мікрофотографії. Зб.: а)х6400; б, в)х9600; г)х4000; д)х12000; е)х8000.

Позначення: 1 – ядро кардіоміоцита, 2 – СГ, 3 комплекс Гольджі, 4 – гранулярна ендоплазматична сітка, 5 – каріорексис, 6 – мітохондрія, 7 – мієліноподібне включення.

**Морфометричний аналіз змін об'ємної щільності СГ різних типів у
СПК вушок і передсердь серця на 14 добу експерименту ($M \pm SD$, %)**

Група тварин	Ділянка міокарда	СГ 1-го типу	СГ 2-го типу	СГ 3-го типу	Всього
1 група	ПВ	2,58 $\pm$ 0,17*	2,92 $\pm$ 0,21	7,87 $\pm$ 0,32*	13,37 $\pm$ 1,08*
	ЛВ	1,07 $\pm$ 0,11*	1,29 $\pm$ 0,12*	3,06 $\pm$ 0,14*	5,42 $\pm$ 0,29*
	ПП	1,53 $\pm$ 0,07*	1,29 $\pm$ 0,12*	4,05 $\pm$ 0,28*	6,87 $\pm$ 0,27*
	ЛП	0,97 $\pm$ 0,08	0,96 $\pm$ 0,09	2,89 $\pm$ 0,21*	4,82 $\pm$ 0,17*
2 група	ПВ	2,21 $\pm$ 0,17*	3,24 $\pm$ 0,21*	6,31 $\pm$ 0,32*	11,76 $\pm$ 0,82*
	ЛВ	0,95 $\pm$ 0,11	1,03 $\pm$ 0,08	2,94 $\pm$ 0,16*	4,92 $\pm$ 0,58*
	ПП	1,65 $\pm$ 0,09*	1,36 $\pm$ 0,08	3,81 $\pm$ 0,23*	6,82 $\pm$ 0,43*
	ЛП	0,91 $\pm$ 0,08	0,94 $\pm$ 0,12	2,81 $\pm$ 0,17*	4,66 $\pm$ 0,31*
3 група	ПВ	1,92 $\pm$ 0,11	2,66 $\pm$ 0,17	4,26 $\pm$ 0,21*	8,84 $\pm$ 0,43*
	ЛВ	1,09 $\pm$ 0,09	0,63 $\pm$ 0,09*	2,57 $\pm$ 0,14*	4,29 $\pm$ 0,29
	ПП	1,14 $\pm$ 0,11	0,92 $\pm$ 0,11*	3,23 $\pm$ 0,23*	5,29 $\pm$ 0,32
	ЛП	0,78 $\pm$ 0,09	0,65 $\pm$ 0,09*	2,02 $\pm$ 0,13*	3,45 $\pm$ 0,26
4 група	ПВ	1,85 $\pm$ 0,11	3,12 $\pm$ 0,24	3,06 $\pm$ 0,19	8,03 $\pm$ 0,31
	ЛВ	0,91 $\pm$ 0,09	1,03 $\pm$ 0,08	2,28 $\pm$ 0,12	4,22 $\pm$ 0,17
	ПП	1,04 $\pm$ 0,07	1,37 $\pm$ 0,12	2,84 $\pm$ 0,14	5,25 $\pm$ 0,28
	ЛП	0,84 $\pm$ 0,08	0,92 $\pm$ 0,09	1,48 $\pm$ 0,17	3,24 $\pm$ 0,19

Примітки: * $p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з контрольною групою.

Об'ємна щільність СГ у 1-й і 2-й досліджуваних групах зростає за рахунок збільшення їхніх всіх типів, проте найбільший відсоток складають дифундуючі СГ. Однак, у щурів із коморбідною патологією простежується тенденція до переважання процесів виділення ПНУП з клітини, на що вказує більший відсоток об'ємної щільності СГ 3-го типу у різних відділах серця, порівняно з 2-ю групою (табл. 3.7). Натомість у щурів, які піддавались одноразовій дії стресу, ми не відмічали достовірне збільшення об'ємної щільності секреторних гранул СГ, крім ПВ, проте у всіх відділах серця відмічався перерозподіл СГ різного типу в бік збільшення дифундуючих форм і зменшення зрілих (табл. 3.7), що вказує на активні процеси синтезу і виведення ПНУП з клітини.

Більшість СГ локалізується у периферійних відділах саркоплазми (рис. 3.15 б-е), тоді як у інтактної групи тварин вони розташовуються навколо ядра

(рис. 3.15 а). У СПК щурів із коморбідною патологією відмічається дискомплексція мітохондріальних крист, та їхнє часткове руйнування з подальшим утворенням вакуолей (рис. 3.15 б) подекуди зустрічаються мітохондрії з мієліноподібними включеннями (рис. 3.15 с). У 2-ї групи тварин відмічається збільшення дифундуючих СГ, які утворюють скупчення біля ядра, між міофібрилами і підсарколемально. При цьому кількість СГ у сусідніх кардіоміоцитах є досить варіабельною від високого ступеня їхнього наповнення СГ до поодиноких СГ в саркоплазмі, що вказує на активні процеси синтезу, та виділення ними ПНУП (рис. 3.15 д-е). Більш того у кардіоміоцитах 1-ї і 2-ї дослідних груп виявляли набряк та просвітлення ядер, розширення перинуклеарного простору. У щурів зі стресом ми відмічали специфічні ознаки змін СПК, а саме каріопікноз і каріорексис, підвищення електронної щільності саркоплазми, сегментарні контрактири міофібрил, реорганізацію мітохондріальних крист, що може вказувати на початкові ознаки апоптозу в цих клітинах.

На 28-у добу експерименту у щурів із коморбідною патологією відмічаються поліморфні зміни у СПК. В одних клітинах на тлі деструктивних змін комплексу Гольджі та руйнування цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки відмічається значне зменшення чисельності СГ (рис. 3.16 а), в інших на тлі вакуольної дистрофії СГ нагромаджуються в різних відділах клітини в тому числі і субсарколемально (рис. 3.16 б). У третіх – білок-синтезуючий апарат є збереженим, а в навколядерній зоні спостерігається нагромадження молодих і зрілих СГ. У цей термін експерименту зустрічаються дегранульовані СПК із вираженими деструктивно-дистрофічними змінами.

За даними морфометрії об'ємна щільність СГ в СПК вірогідно зменшується порівняно з попереднім етапом дослідження за рахунок СГ 3-го типу та молодих, тоді як кількість зрілих СГ залишається незмінною (табл. 3.8). У ЛВ загальна кількість СГ та їхні типи залишаються вищими за інтактні показники (див. табл. 3.8), що вказує на інтенсивні процеси синтезу і виділення ПНУП із клітини.

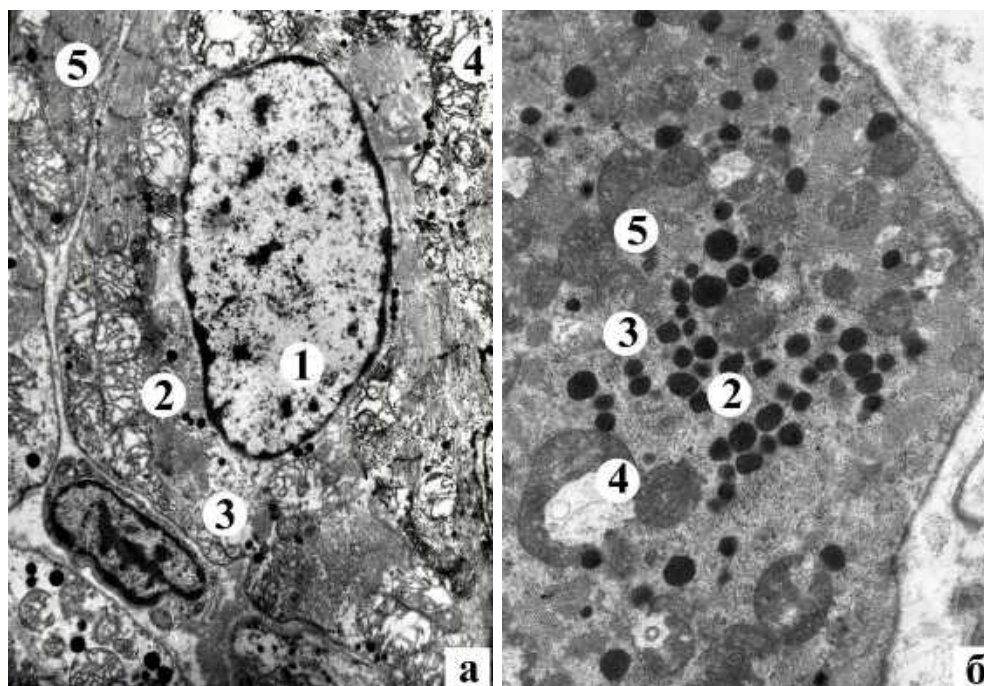


Рис. 3.16. Особливості ультраструктурної секреторної активності СПК ЛВ серця щурів 1-ї групи на 28-у добу експерименту. Електронні мікрофотографії. Зб.: а)х4800; б) х8000.

Позначення: 1 – ядро кардіоміоцита, 2 – СГ, 3 – гранулярна ендоплазматична сітка, 4 – деструктивно-змінена мітохондрія, 5 – мітохондрії із збереженою ультраструктурою.

У СПК 2-ї групи щурів ми спостерігаємо активні процеси синтезу, нагромадження і виділення ПНУП з клітини, що підтверджується даними морфометричного аналізу (табл. 3.8). У СПК як і у звичайних робочих кардіоміоцитах відмічаються дистрофічно деструктивні зміни, що проявляються деструкцією мітохондріальних крист, вогнищевим лізисом міофібрил та їхніми сегментарними контрактурами, каріолізисом, підсарколемальним набряком (рис. 3.17 а). За даними морфометричного аналізу їхня секреторна активність зростає порівняно з попереднім етапом дослідження, що підтверджується зростанням об'ємної щільності СГ у різних відділах серця за рахунок збільшення їхніх молодих форм (табл. 3.8). Така перебудова СПК свідчить про посилені процеси синтезу ПНУП в клітинах.

Об'ємна щільність різних типів секреторних гранул у секреторних передсердних кардіоміоцитах щурів на 28-у добу експерименту (M±SD, %)

Група тварин	Ділянка міокарда	СГ 1-го типу	СГ 2-го типу	СГ 3-го типу	Всього
1 група	ПВ	2,71±0,13* [#]	3,13±0,18	4,05±0,14* [#]	9,89±0,16* [#]
	ЛВ	0,74±0,06* [#]	1,03±0,07 [#]	2,46±0,11* [#]	4,23±0,24 [#]
	ПП	0,81±0,05 [#]	1,14±0,08	3,14±0,15* [#]	5,09±0,17* [#]
	ЛП	0,61±0,04* [#]	0,71±0,05 [#]	2,15±0,11* [#]	3,47±0,18 [#]
2 група	ПВ	3,65±0,13* [#]	4,28±0,18*	5,42±0,21*	13,35±0,24* [#]
	ЛВ	1,03±0,07* [#]	1,21±0,08*	3,16±0,14*	5,4±0,17* [#]
	ПП	1,64±0,06	1,69±0,07*	3,87±0,14*	7,2±0,23* [#]
	ЛП	1,13±0,04* [#]	1,02±0,08*	2,83±0,17*	4,98±0,25*
3 група	ПВ	1,90±0,12	2,65±0,09*	3,98±0,22* [#]	8,53±0,32* [#]
	ЛВ	1,12±0,04	0,89±0,02 [#]	2,54±0,05* [#]	4,55±0,18
	ПП	1,24±0,08*	1,03±0,09*	2,93±0,12*	5,2±0,21
	ЛП	0,82±0,04	0,75±0,05*	1,93±0,12*	3,5±0,26 [#]
4 група	ПВ	1,85±0,11	3,12±0,24	3,06±0,19	8,03±0,31
	ЛВ	0,91±0,09	1,03±0,08	2,28±0,12	4,22±0,17
	ПП	1,04±0,07	1,37±0,12	2,84±0,14	5,25±0,28
	ЛП	0,84±0,08	0,92±0,09	1,48±0,17	3,24±0,19

Примітки:

- 1) *p < 0,05 – вірогідність показників порівняно з контрольною групою.
- 2) [#]p < 0,05 – вірогідність показників порівняно з попереднім терміном дослідження в межах однієї групи тварин.

У щурів 3-ї групи ультраструктура СПК на 14-у добу іммобілізаційного стресу є найбільш збереженою, порівняно з іншими дослідними групами (рис. 3.17 б). Ядра їхні округлої форми розташовуються в центрі клітини і містять дифузно розсіяні гранули хроматину. Ядерна оболонка утворює незначні інвагінації. Біля ядра можна побачити гіпертрофований комплекс Гольджі і чисельні СГ-1-го типу, які локалізуються в міжканальцевій гіалоплазмі. На периферії клітини і субсарколемально розташовані скупчення СГ 2-го і 3-го типів (рис. 3.17 б). Порівняно з попереднім етапом спостереження об'ємна щільність СГ статистично значуще не змінюється і залишається більшою за показники контролю (табл.3.8).

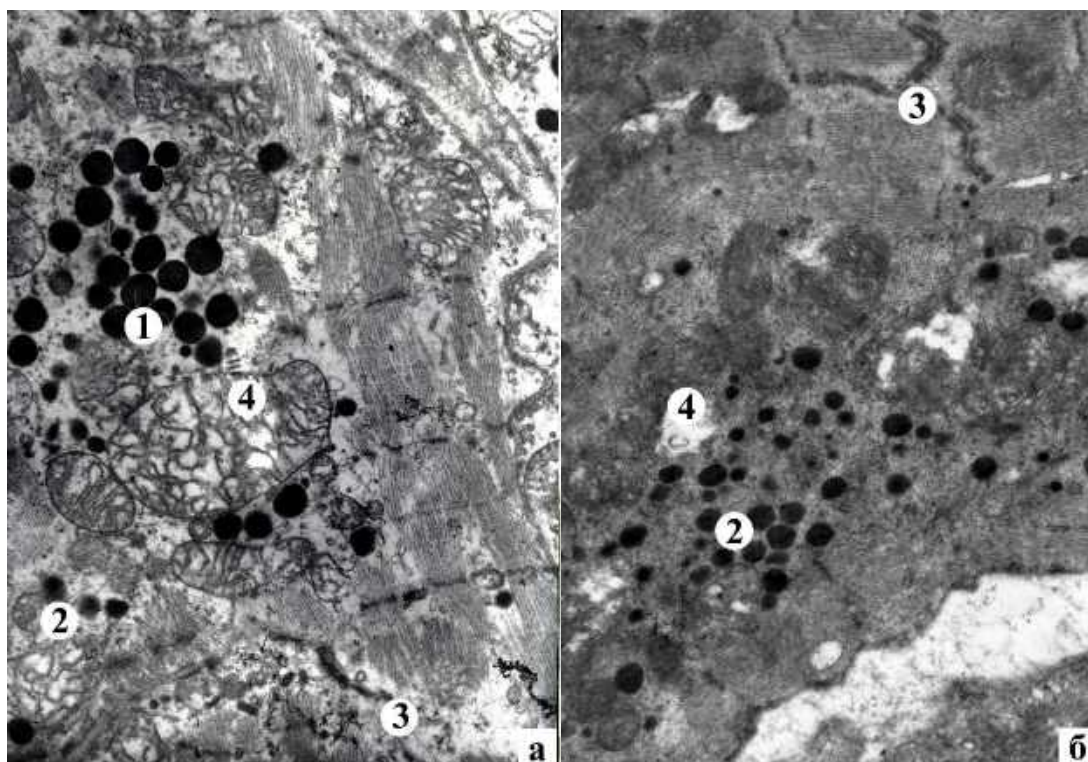


Рис. 3.17. Деструкція мітохондрій та вогнищевий лізис міофібрил у СПК ПП 2-ї групи щурів на 28-у добу експерименту (а). Дистрофічні зміни мітохондрій та нагромадження СГ різних типів у периферійних відділах СПК ЛВ на 14-у добу ХІС (б). Електронні мікрофотографії. Зб.: а, б) x8000.

Позначення: 1 – зрілі СГ, 2 – дифундуючі СГ, 3 – вставний диск, 4 – деструктивно-змінена мітохондрія.

У 1-й і 2-й групах тварин на 56-у добу експерименту відмічається виражена гіперемія міокарду пересердь і їхніх вушок. На ультраструктурному рівні у СПК 1-ї і 2-ї дослідних груп простежується каріолізис, розволокнення і лізис міофібрил, міжміофібрилярний та підсарколемальний набряки, руйнування внутрішньої мембрани мітохондрій з подальшим утворенням вакуоль, руйнування структурних компонентів гранулярної ендоплазматичної сітки і комплексу Гольджі. У цілому пошкодження СПК відбувається за типом вакуольної, балонної та гідропічної дистрофій з подальшим розвитком парціального некрозу (рис. 3.18 а-в). Поряд відмічаються СПК з явищами колікваційного некрозу (рис. 2 г). Такі зміни були найбільш вираженими у 1-й групі тварин.

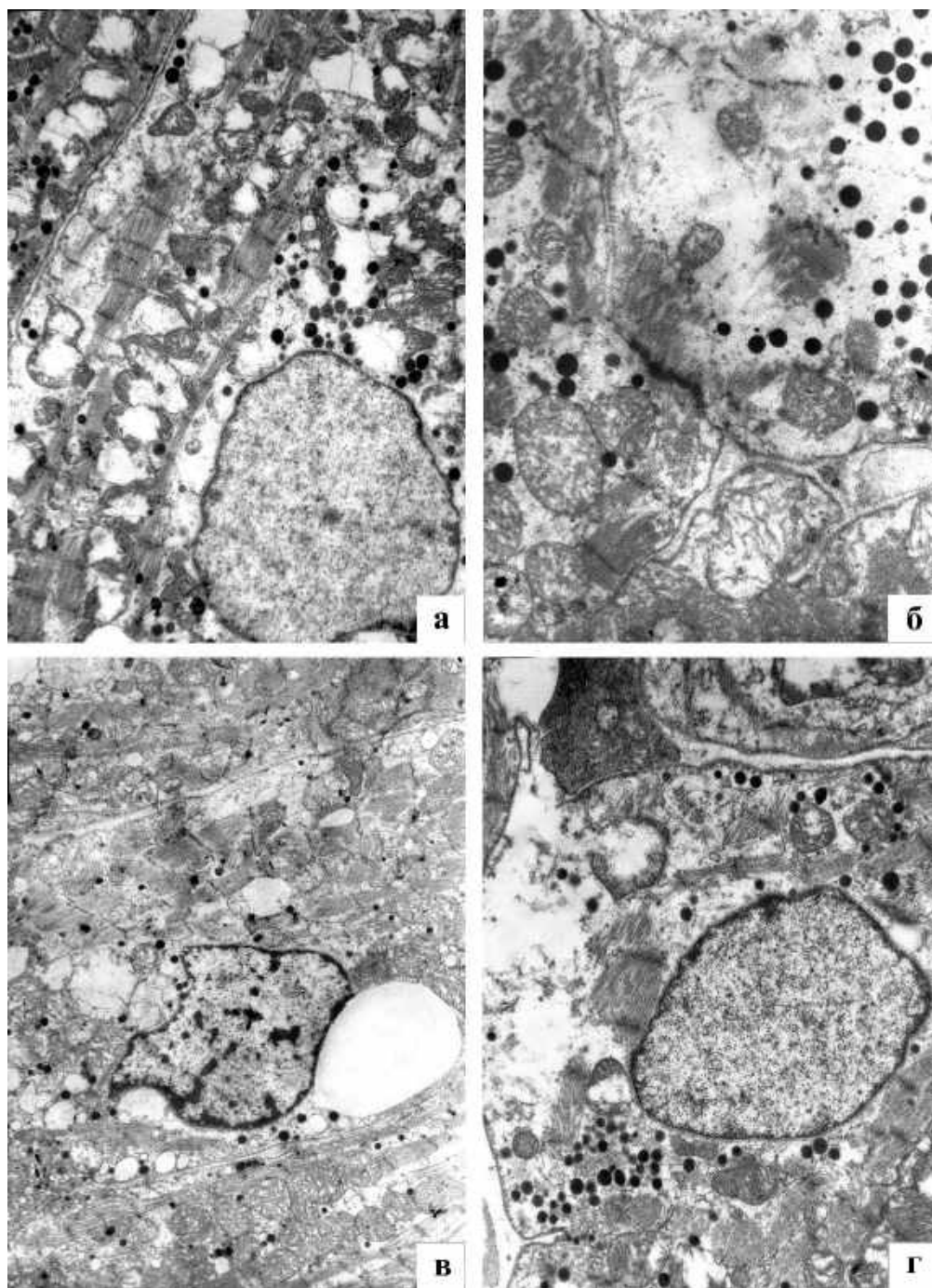


Рис. 3.18. Особливості ультраструктурної перебудови передсердь і вушок 1-ї (а-б) та 2-ї (в-г) дослідних груп на 56-у добу експерименту: вакуольна дистрофія СПК (а), гідропічна дистрофія СПК (б), балонна дистрофія СПК (в), колікваційний некроз СПК (г). Електронні мікрофотографії. Зб.: а)х4800; б, г)х6400; в)х8200.

У 3-й групі тварин у СПК найбільш виражених змін зазнавали мітохондрії. Вони набрякали, мали дезорганізовані, зруйновані кристи та

електронно світлий матрикс. Такі зміни приводили до трансформації їх у вакуолі, які розташовувалися підсарколемально у вигляді скупчень. Характерним для СПК 3-ї групи тварин були каріопікноз, каріорексис, розширення каналців комплексу Гольджі і цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, навколоядерний набряк (рис. 3.19).

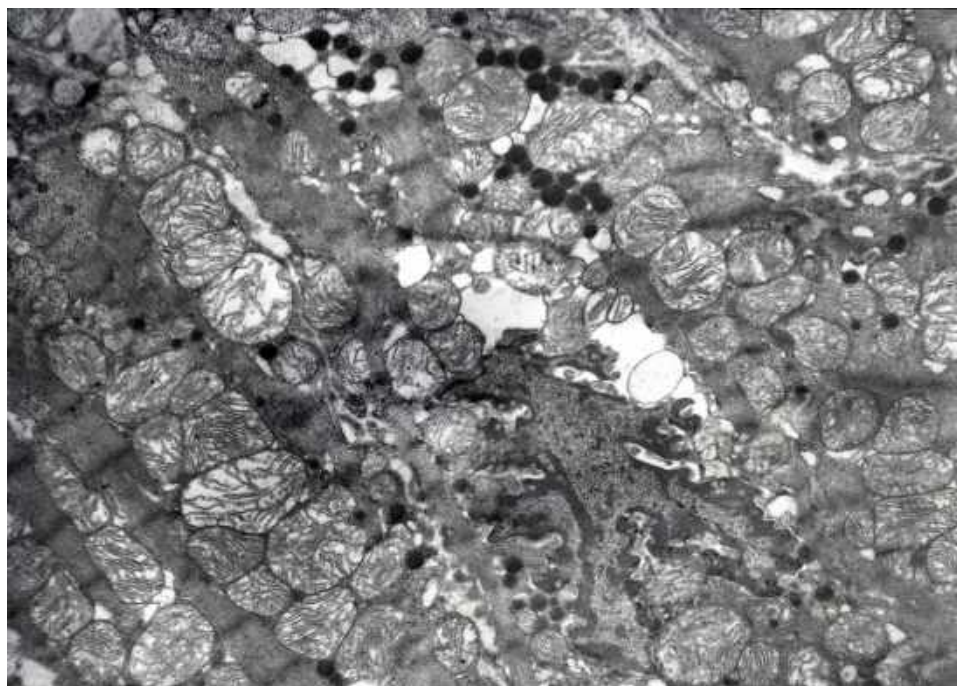


Рис. 3.19. Каріопікноз у СПК ЛВ серця щура 3-ї групи на 42-у добу експерименту. Електронна мікрофотографія. Зб.: x4800.

Функціональна активність СПК різних ділянок серця на 56-у добу експерименту в різних ділянках міокарда суттєво зменшується порівняно з 28-ю добою спостереження і інтактними показниками. Однак прослідковуються певні закономірності у зміні секреторного процесу в СПК.

Так у 1-3-й дослідних групах ми відмічали зменшення об'ємної щільності СГ за рахунок їхніх молодих і дифундуючих форм (табл. 3.9). При цьому кількість зрілих змінювалась по-різному в різних експериментальних групах. Порівняно з інтактними показниками об'ємна щільність СГ вірогідно зменшувалась у всіх експериментальних групах тварин.

У 1 і 2 групах об'ємна щільність всіх типів СГ мала тенденцію до зменшення (табл. 3.9), що вказує на порушення процесів синтезу, накопичення та виведення ПНУП з клітини.

Таблиця 3.9

Об'ємна щільність різних типів секреторних гранул у секреторних передсердних кардіоміоцитах щура на 56-у добу експерименту ($M \pm SD$, %)

Група тварин	Ділянка міокарда	СГ 1-го типу	СГ 2-го типу	СГ 3-го типу	Всього
1 група	ПВ	$1,08 \pm 0,17^{* \#}$	$2,60 \pm 0,24^{* \#}$	$2,07 \pm 0,12^{* \#}$	$5,75 \pm 1,12^{\#}$
	ЛВ	$0,58 \pm 0,09^{* \#}$	$0,62 \pm 0,11^{* \#}$	$1,92 \pm 0,43^{\#}$	$3,12 \pm 0,29^{* \#}$
	ПП	$0,62 \pm 0,08^{* \#}$	$0,78 \pm 0,09^{* \#}$	$2,58 \pm 0,28^{* \#}$	$3,98 \pm 0,27^{* \#}$
	ЛП	$0,57 \pm 0,08^{* \#}$	$0,56 \pm 0,09$	$1,42 \pm 0,21^{\#}$	$2,55 \pm 0,17^{* \#}$
2 група	ПВ	$1,36 \pm 0,78^{* \#}$	$2,98 \pm 0,89^{* \#}$	$2,19 \pm 0,32^{* \#}$	$6,53 \pm 1,27^{* \#}$
	ЛВ	$0,95 \pm 0,16^{* \#}$	$0,86 \pm 0,91^{\#}$	$2,53 \pm 0,57^{* \#}$	$4,34 \pm 0,21^{\#}$
	ПП	$0,83 \pm 0,05^{* \#}$	$0,71 \pm 0,08^{* \#}$	$2,47 \pm 0,19^{* \#}$	$4,01 \pm 0,17^{* \#}$
	ЛП	$0,52 \pm 0,08^{* \#}$	$0,87 \pm 0,08^{*}$	$1,36 \pm 0,11^{* \#}$	$2,75 \pm 0,18^{* \#}$
3 група	ПВ	$0,92 \pm 0,11^{* \#}$	$2,36 \pm 0,17^{*}$	$3,76 \pm 0,21^{* \#}$	$7,04 \pm 0,43^{* \#}$
	ЛВ	$0,71 \pm 0,09^{* \#}$	$1,14 \pm 0,09^{\#}$	$2,14 \pm 0,28^{\#}$	$3,99 \pm 0,29^{\#}$
	ПП	$0,86 \pm 0,09^{* \#}$	$0,92 \pm 0,12^{*}$	$2,61 \pm 0,42^{* \#}$	$4,39 \pm 0,32^{* \#}$
	ЛП	$0,61 \pm 0,09^{* \#}$	$0,80 \pm 0,09^{* \#}$	$1,55 \pm 0,13^{\#}$	$2,96 \pm 0,29^{* \#}$
4 група	ПВ	$1,85 \pm 0,11$	$3,12 \pm 0,24$	$3,06 \pm 0,19$	$8,03 \pm 0,31$
	ЛВ	$0,91 \pm 0,09$	$1,03 \pm 0,08$	$2,28 \pm 0,12$	$4,22 \pm 0,17$
	ПП	$1,04 \pm 0,07$	$1,37 \pm 0,12$	$2,84 \pm 0,14$	$5,25 \pm 0,28$
	ЛП	$0,84 \pm 0,08$	$0,92 \pm 0,09$	$1,48 \pm 0,17$	$3,24 \pm 0,19$

Примітки:

- 1) $*p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з контрольною групою.
- 2) $^{\#}p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з попереднім терміном дослідження в межах однієї групи тварин.

У тварин із ХІС об'ємна щільність СГ, в тому числі їхніх молодих і дифундуючих типів мала тенденцію до зменшення у різних ділянках серця як порівняно з попереднім терміном дослідження, так і з контролем (табл. 3.9). Проте слід зазначити, що об'ємна щільність СГ в різних відділах серця цієї групи тварин була найвищою серед всіх досліджуваних груп і в ПП вірогідно не відрізнялась від контрольних показників.

3.3. Особливості морфологічної перебудови гемомікроциркуляторного русла міокарда статевозрілих щурів за умов коморбідної патології

Міокард інтактних статевозрілих 6-міс щурів добре кровопостачається (рис. 3.1 а), а особливістю його судинного русла є наявність синусоїдів для швидкого скиду венозної крові (рис. 3.1 б).

На 14 добу експерименту в 1-й і 2-й дослідних групах ми виявляли повнокрів'я капілярів, венул і вен (рис. 3.1в, 3.20 а) та наявність еритроцитарних складжів. У тварин всіх досліджуваних груп у приносній ланці гемомікроциркуляторного русла більшість судин мають щілиноподібний простір внаслідок їхнього спазму (рис. 3.20 б).

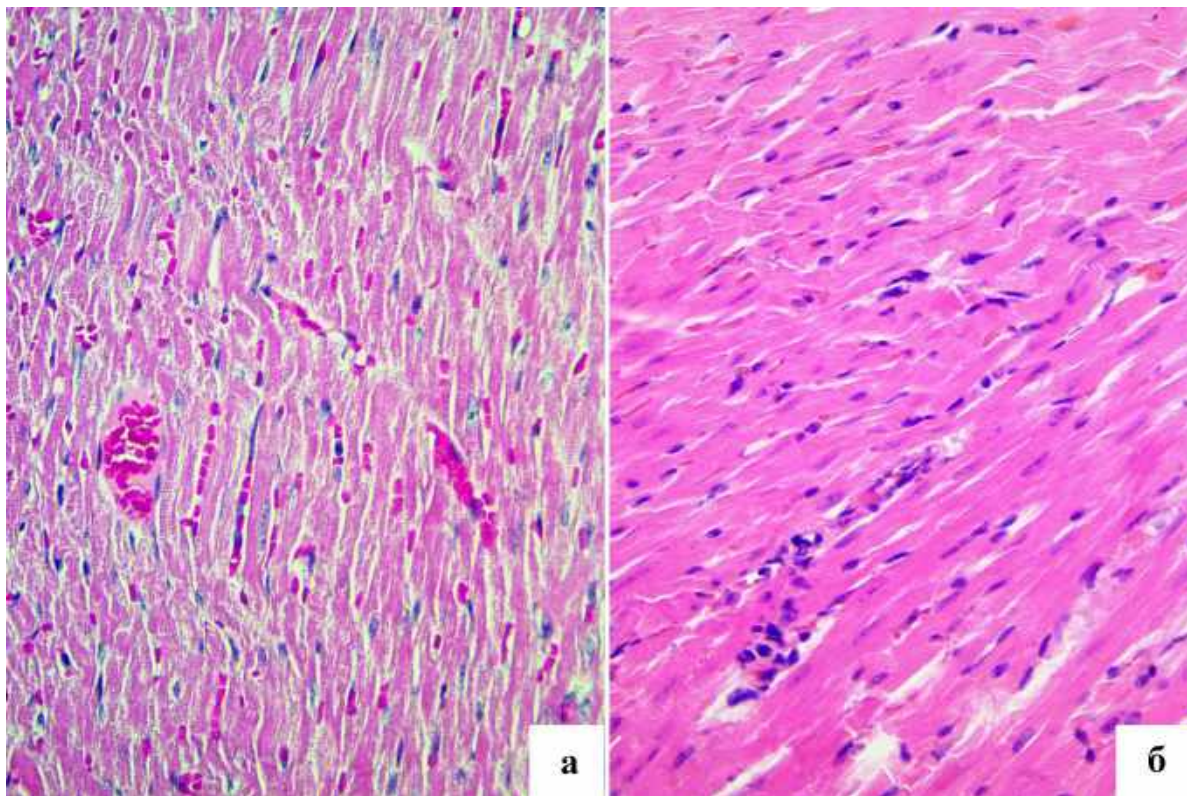


Рис. 3.20. Еритроцитарні складжі в капілярах і венулах ЛШ серця 1-ї групи щурів (а). Спазм окремих артеріол у міокарді ПШ щурів 3-ї групи на 1 добу стресу (б). Забарвлення гематоксилін і еозин (а, б). Мікрофотографії. Зб.: а, б) х400.

Такі гістологічні зміни підтверджуються даними морфометричного аналізу. У тварин всіх дослідних груп площа артеріол вірогідно зменшується, за

рахунок зменшення площі їхнього просвіту, що призводить до зростання ІВ та до зменшення їхньої пропускної здатності (табл. 3.10). Вірогідних змін морфометричних параметрів у обмінній і ємнісних ланках гемомікроциркуляторного русла у даний термін дослідження не спостерігалось (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Морфометрична характеристика судин гемомікроциркуляторного русла
міокарда щурів на 14-у добу експерименту**

Група тварин	Досліджу- вані мікро- гемо- судини	Площа судини (мкм ²)	Площа просвіту (мкм ²)	Площа стінки (мкм ²)	ІВ (%)
1 група	артеріола	234,12±20,31*	46,58±7,26* ^α	187,54±11,28	402,62±39,15* ^α
	капіляр	19,11±1,48	8,93±0,95	10,18±1,07	114,11±9,47
	венула	395,75±65,54	203,28±32,43	192,47±35,17	34,65±7,84
2 група	артеріола	241,48±189,12*	56,35±7,89*	185,13±12,39	328,53±27,64*
	капіляр	19,06±1,23	8,68±1,04	10,38±1,32	119,58±10,25
	венула	382,46±41,65	198,99±14,78	183,47±29,95	91,98±10,96
3 група	артеріола	281,29±19,31* [#]	66,76±7,29* [#]	214,53±14,71 [#]	321,34± 16,04* [#]
	капіляр	18,93±1,06	8,67±1,03	10,26±1,42	118,34±9,56
	венула	366,83±39,91	191,37±23,92	175,46±21,48	92,39±11,62
4 група	артеріола	331,23±21,34	98,24±7,35	232,99±13,57	237,16±21,04
	капіляр	18,56±1,17	8,42±1,14	10,44±1,35	123,99±11,48
	венула	414,17±70,24	212,27±31,67	201,89±39,74	94,69±7,54

Примітка:

- 1) *p < 0,05 – вірогідність показників порівняно з контролем;
- 2) ^αp < 0,05 – вірогідність показників між 1-ю і 2-ю групами;
- 3) [#]p < 0,05 – вірогідність показників між 1-ю і 3-ю групами.

На ультраструктурному рівні у 1-й і 2-й групах у мікрогемосудинах з'являються еритроцитарні складжі, адгезія еритроцитів і тромбоцитів до люменальної поверхні ендотеліоцитів (рис. 3.21 а-б). У цих групах тварин також виявляються зміни у ендотеліоцитах капілярів і артеріол у вигляді вакуольної дистрофії (рис. 3.21 б).

У щурів 3-ї групи окремі капіляри мають щілиноподібної форми просвіт, потовщену гомогенізовану базальну мембрану (рис. 3.21 в). Люменальна поверхня ендотеліоцитів нерідко утворює різної довжини і форми випини в просвіт судини, що призводить до мікроклазматозу (рис. 3.21 в). Такі зміни в морфологічній будові капілярів усіх досліджуваних груп призводять до погіршення кровотоку, а як наслідок до гемічної гіпоксії тканин.

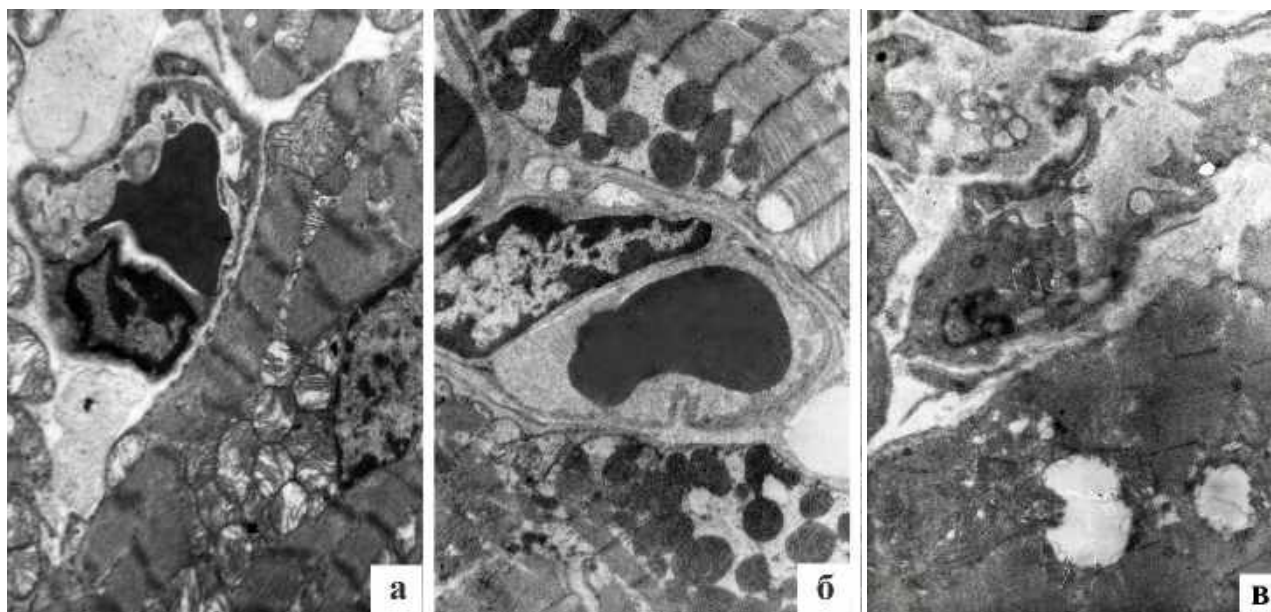


Рис. 3.21. Адгезія еритроцитів, мікроклазматоз та навколокапілярний набряк у міокарді ЛШ 1-ї групи щурів (а). Каріопікноз в ендотеліоциті та адгезія еритроцита у капілярі ПШ 2-ї групи щурів (б). Виражені явища мікроклазматозу в капілярі ЛШ щура 3-ї групи (в). Електронні мікрофотографії. Зб.: а, б) х6400; в) х8000.

Через 28 діб від початку експерименту на гістологічних препаратах 1-ї і 2-ї дослідної груп візуалізується підвищена гіперемія міокарда внаслідок заповнення мікрогемосудин еритроцитарними складжами (рис. 3,4 а, 3,5 а), тоді

як у 3-ї групі тварин міокард має слабкі ознаки інтерстиційного набряку, а просвіти мікрогемосудин заповнені у більшості випадків плазмою (рис. 3.6 а).

У щурів із СЦД і ХІС у цей термін спостереження розлади мікроциркуляції в міокарді проявляються звуженням приносної і обмінної та розширенням ємнісної ланок (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Морфометрична характеристика судин гемомікроциркуляторного русла міокарда щурів на 28-у добу розвитку коморбідної патології

Група тварин	Досліджувані мікрогемосудини	Площа судини (мкм ²)	Площа просвіту (мкм ²)	Площа стінки (мкм ²)	ІВ (%)
1 група	артеріола	267,28±20,16* [#]	53,76±4,29*	213,52±18,47* [#]	397,17±16,21*
	капіляр	28,42±1,89* [#]	10,52±1,07*	17,9±1,05* [#]	170,15±8,34* [#]
	венула	463,74±79,17* [#]	260,28±38,43* [#]	203,47±52,73	78,33±16,97* [#]
2 група	артеріола	298,64±20,19* [#]	65,32±5,89*	233,32±14,25 [#]	357,19±25,34*
	капіляр	25,12±2,11* [#]	10,18±1,07*	14,94±1,15* [#]	146,75±13,41* [#]
	венула	388,17±37,56	199,14±16,09	189,04±27,47	95,06±12,31
3 група	артеріола	326,18±30,11	89,17±9,12	237,02±18,53	265,81±16,08
	капіляр	19,22±2,54	8,03±1,25	11,19±1,07	139,35±12,04
	венула	372,04±64,18	196,75±33,7	175,29±34,66	89,57±12,99
4 група	артеріола	331,23±21,34	98,24±7,35	232,99±13,57	237,16±21,04
	капіляр	18,56±1,17	8,42±1,14	10,44±1,35	123,99±11,48
	венула	414,17±70,24	212,27±31,67	201,89±39,74	94,69±7,54

Примітки:

- 1) * $p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з контролем;
- 2) [#] $p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з попереднім терміном експерименту в межах однієї дослідної групи.

Венозна ланка гемомікроциркуляторного русла переповнена еритроцитарними складжами, мікротромбами та змішаними клітинними агрегатами (рис. 3. 22 а). В ендотеліюцитах капілярів і артеріол міокарда 1-ї дослідної групи виявляються каріопікноз, руйнування мембранних органел, з'являються різного розміру вакуолі, зменшується чисельність мікропіноцитозних пухирців (рис. 3.22 б). Люменальна поверхня ендотеліюцитів утворює випини в просвіт судин. Внутрішня еластична мембрана артеріол втрачає звивистість внаслідок плазматичної її просякання. В окремих міоцитах артеріол візуалізуються дрібні вакуолі.

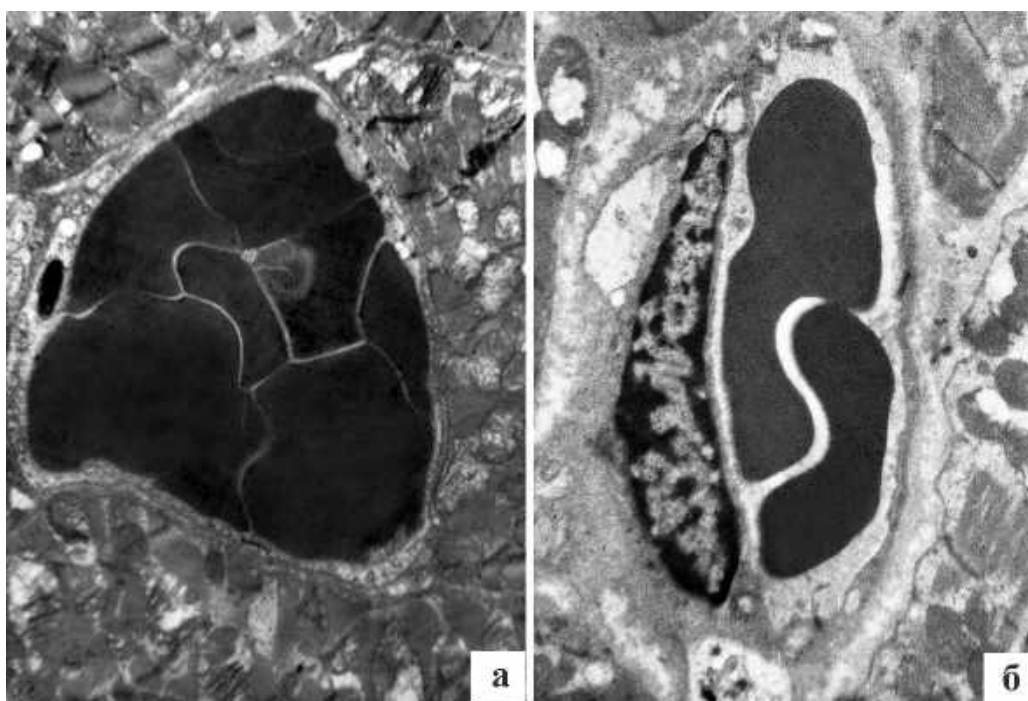


Рис. 3.22. Еритроцитарний складж у просвіті закапілярної судин (а), вакуольна дистрофія ендотеліюцита (б) щурів 1-ї дослідної групи на 28-у добу розвитку коморбідної патології. Електронні мікрофотографії. Зб.: а, б) x6400; в) x8000.

Позначення: 1 – еритроцитарні складжі, 2 – вакуоля, 3 – мікроклазматоз.

У щурів із СЦД у цей термін спостереження площа артеріол зменшується порівняно з контролем, проте збільшується порівняно з попереднім терміном спостереження (табл. 3.11). Площа їхнього просвіту порівняно з попереднім етапом дослідження статистично значуще не змінюється і залишається меншою за

інтактні показники, тоді як площа стінки наближається до контрольної групи, що зумовлює збільшення ІВ у 1,5 раза порівняно з контролем.

У 1-й і 2-й дослідних групах відмічаємо загальні закономірності змін морфометричних параметрів капілярів. Спостерігається збільшення площі стінки площі капіляра за рахунок збільшення площі їхньої стінки, що при незмінній площі їх просвіту призводить до зростання ІВ (див. табл. 3.11).

На ультраструктурному рівні у гемомікроциркуляторному руслі щурів 2-ї групи, як і 1-ї спостерігаються гемореологічні порушення та ознаки діабетичної мікроангіопатії. У капілярах можна зустріти ендотеліоцити із апоптичними тільцями (рис. 3.23 а). При цьому навколядерна та периферійна зони ендотеліоцитів є значно потовщеними. Базальна мембрана чітко не контурується по всьому периметру капіляра, місцями потовщена і розпушена. Перицити набряклі із дистрофічними змінами внутрішньоклітинних органел.

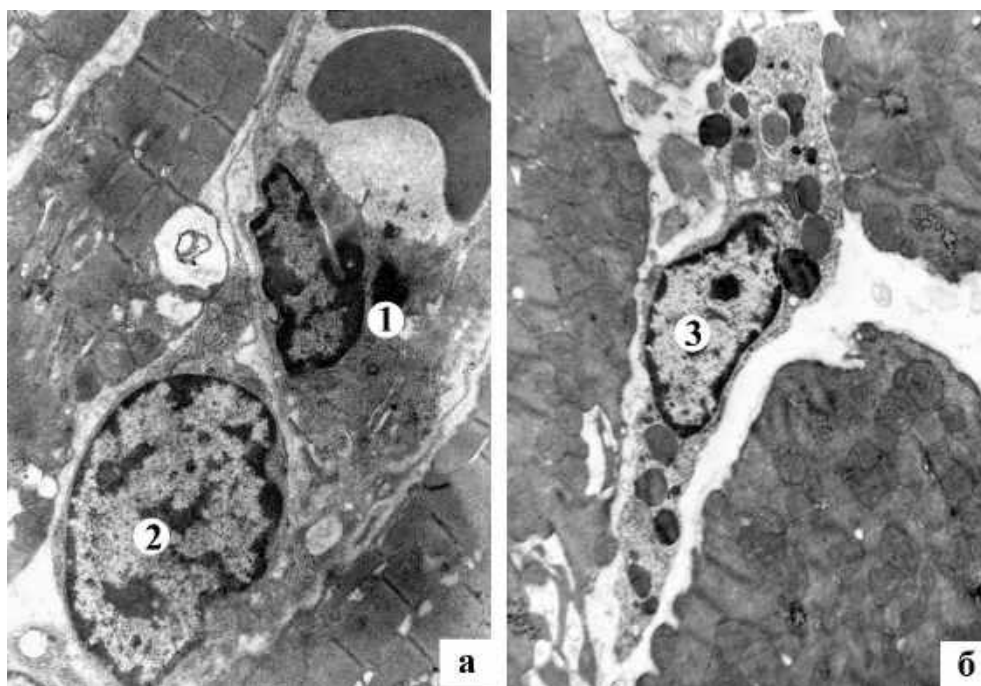


Рис. 3.23. Вакуольна дистрофія ендотеліоцита і перицита капіляра ЛШ 2-ї групи щурів на 28-у добу розвитку СЦД (а). Дегрануляція мастоцита 3-ї групи щурів на 14 добу ХІС (б). Електронні мікрофотографії. Зб.: а, б)х4800.

Позначення: 1 – апоптозне тільце в ендотеліоциті, 2 – ядро перицита, 3 – ядро мастоцита.

Мікрогемосудини міокарда 3-ї групи щурів мають збережену ультраструктуру. Проте виявляються каріопікноз і каріорексис та інвагінації каріолеми ядер ендотеліоцитів. Базальна мембрана капілярів у окремих ділянках є потовщеною. У деяких ендотеліоцитах спостерігаються деструкція та розпад крист мітохондрій, розширення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, поява вакуоль. У просвіті капілярів виявляються виражені явища мікроклазматозу внаслідок випинів і відшарувань люменальної поверхні плазмолем ендотеліоцитів. У навколосудинній сполучній тканині виявляються мастоцити з гранулами різної електронної щільності, що вказує на активні процеси виділення з них секрету (рис. 3.23 б).

На 56 добу експерименту в 1-й і 2-й групах тварин продовжується виявлятися повнокров'я в усіх мікрогемосудинах (рис. 3.24) внаслідок переповнення їх еритроцитарними складжами, мікротромбами. При цьому площа усіх судин гемомікроциркуляторного русла збільшується порівняно з контрольними показниками, що веде до зростання ІВ у 1-й і 2-й досліджуваних групах в артеріолах як порівняно з інтактними показниками, так і з попереднім терміном досліду (табл. 3.12).

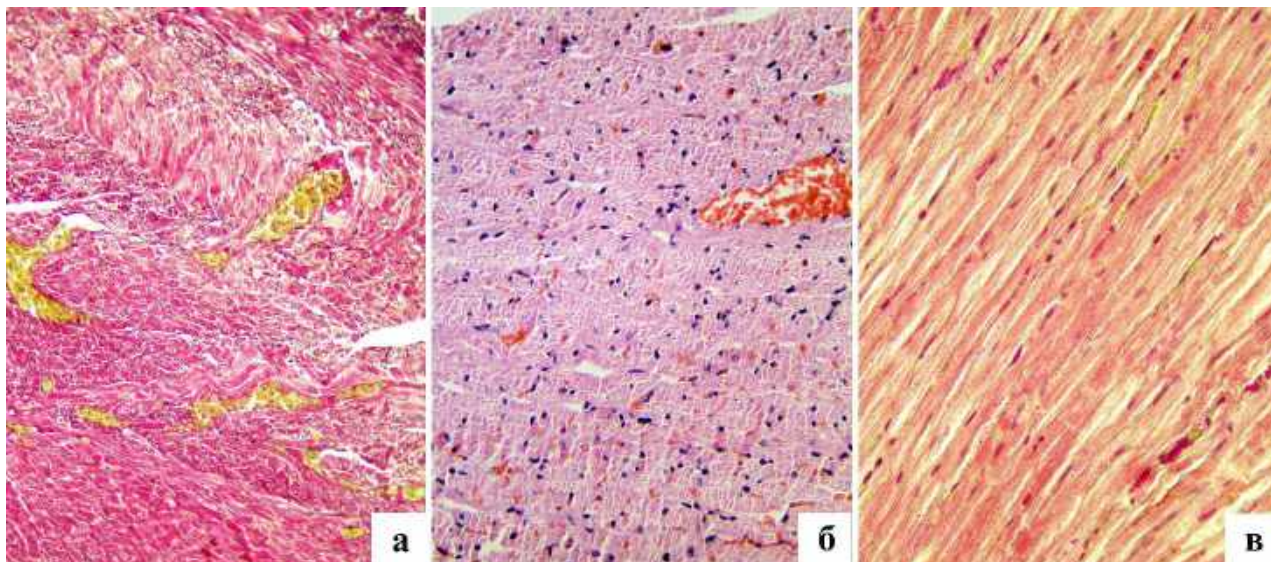


Рис. 3.24. Повнокров'я мікрогемосудин міокарда у 1-й (а) і 2-й (б) групах на 56-у добу та збережене кровопостачання міокарда щурів 3-ї групи (в) на 42-у доби експерименту. Забарвлення трихром за Массоном (а, в), гематоксилін-еозин (б). Мікрофотографії. Зб.: а, б) $\times 200$; в) $\times 400$.

Порівняно із попереднім терміном дослідження морфометрична характеристика капілярів у досліджуваних групах не змінюється. При цьому стінка капілярів, порівняно з контролем, потовщується а площа просвіту зменшується що веде до зростання ІВ та до зменшення їхньої пропускної здатності (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Морфометрична характеристика судин гемомікроциркуляторного русла міокарда щурів на 56-у добу розвитку коморбідної патології

Група тварин	Досліджувані мікро-гемо-судини	Площа судини (мкм ²)	Площа просвіту (мкм ²)	Площа стінки (мкм ²)	ІВ (%)
1 група	артеріола	344,12±20,31	45,58±7,26*	298,54±11,28* [#]	654,98±37,1* ^{#α}
	капіляр	26,38±5,72* [#]	5,53±0,92* [#]	20,85±2,67* [#]	377,03±13,47* [#]
	венула	498,59±65,83*	261,39±19,87*	236,90±20,08* [#]	86,80±9,31*
2 група	артеріола	341,48±18,12	51,35±7,89*	290,13±10,38*	565,01±27,13*
	капіляр	25,14±5,12*	5,24±0,92* [#]	19,90±3,52* [#]	379,77±15,13* [#]
	венула	456,34±35,28* [#]	234,96±24,89* [#]	221,38±13,74	94,22±8,69
3 група	артеріола	326,17±31,12	89,16±8,12	237,01±31,53	265,82±36,05
	капіляр	19,27±2,54	8,39±1,27	10,88±2,23	129,68±7,82
	венула	384,56±29,45	197,37±14,27	187,19±12,47	94,84±7,23
4 група	артеріола	331,23±21,34	98,24±7,35	232,99±13,57	237,16±21,04
	капіляр	18,56±1,17	8,42±1,14	10,44±1,35	123,99±11,48
	венула	414,17±70,24	212,27±31,67	201,89±39,74	94,69±7,54

Примітки:

- 1) *р <0,05 – вірогідність показників порівняно з контролем;
- 2) # р <0,05 – вірогідність показників порівняно з попереднім терміном експерименту в межах однієї дослідної групи.

На ультраструктурному рівні у тварин 1-ї і 2-ї груп спостерігаємо виражені ознаки діабетичної мікроангіопатії, які включають гемореологічні порушення та пошкодження судинної стінки. Гемореологічні порушення проявляються еритроцитарними складжами в просвіті мікрогемосудин, міротромбами, адгезією еритроцитів і тромбоцитів до люменальної поверхні ендотеліоцитів, вираженими явищами мікроклазматозу (рис. 3.25). У ендотеліоцитах і міоцитах відмічаються явища вакуольної дистрофії та колікваційного некрозу.

У тварин 1-ї групи в мікрогемосудинах простежуються явища вогнищевої десквамації ендотеліоцитів та оголення базальної мембрани, місцями часткове та повне руйнування гемокапілярів, діapedез еритроцитів, лімфоцитів, нейтрофілів і макрофагів у навколосудинний простір (рис. 3.25 в).

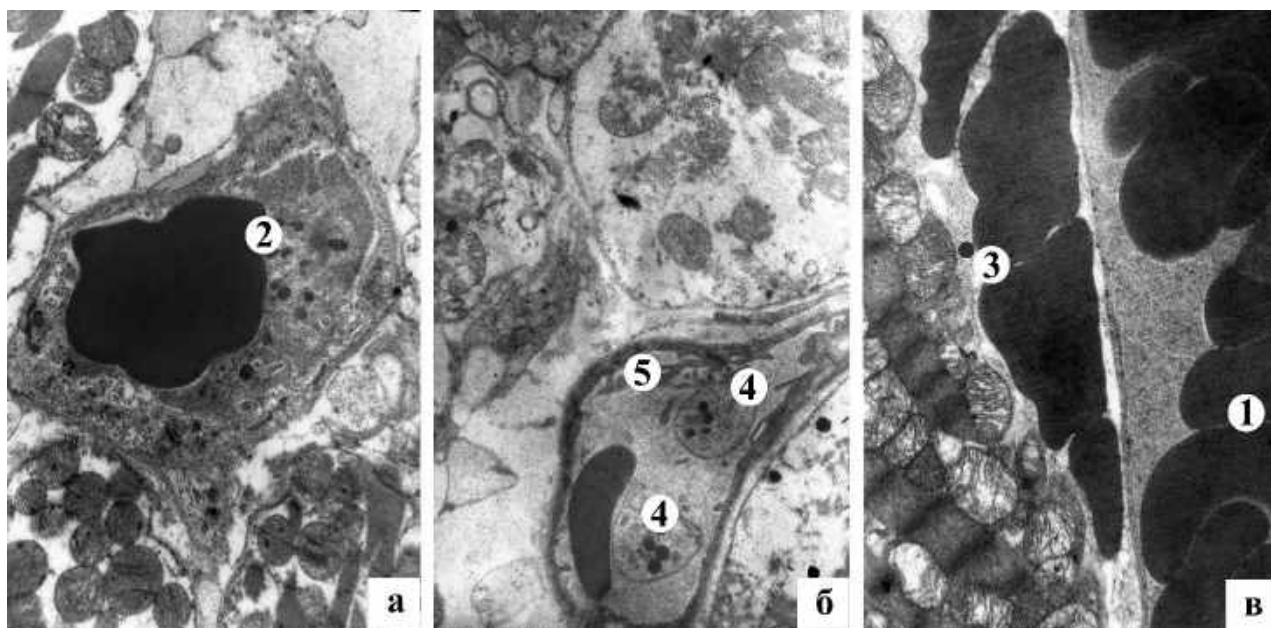


Рис. 3.25. Мікотромб в просвіті капіляра (а), виражені явища мікроклазматозу (б), еритроцитарні складжі в просвіті судини та діapedез еритроцитів екстравазально (в) у мікрогемосудинах щура 1-ї групи на 56-у добу експерименту. Електронні мікрофотографії. Зб.: а, б, в)х6400.

Позначення: 1 – еритроцитарні складжі, 2 – мікотромб, 3 – діapedез еритроцитів, 4 – тромбоцит, 5 – мікроклазматоз.

У тварин 2-ї групи досить часто в просвіті мікрогемосудин, окрім еритроцитарних складжів, можна побачити змішані клітинні агрегати (рис. 3.26), які нерідко прикріплюються до люменальної поверхні ендотеліоцитів, утворюючи мікротромби та порушуючи мікроциркуляцію. У тварин 1-ї і 2-ї груп відмічається виражена проліферація базальної мембрани капілярів у вигляді окремих пластин, що є характерною ознакою діабетичної мікроангіопатії. Окрім того, в міокарді можна зустріти закриті та зруйновані капіляри, а також макроклазматоз та капіляросклероз. У закапілярних судинах і венулах міокарда щурів 1-ї і 2-ї груп простежується набряк та десквамація ендотеліоцитів, явища мікро- та макроклазматозів, потовщення їхньої стінки за рахунок проліферації сполучнотканинних елементів.



Рис. 3.26. Еритроцитарно-моноцитарні складжі в просвіті капіляра ЛШ міокарда щура 2-ї групи на 56 добу експерименту. Електронна мікрофотографія. Зб.: x6400.

У тварин 3-ї групи у судинах гемомікроциркуляторного русла ми відмічали реактивні зміни, які проявлялися: явищами мікроклазматозу, набряком ядер та дезорганізацією мітохондріальних крист в ендотеліоцитах, вогнищевим периваскулярним набряком.

3.4. Зміни показників вуглеводного обміну та стресу за умов змодельованих патологій

На 14-у добу експерименту рівень глюкози і HbA1c в крові 1-ї групи щурів є найвищим, порівняно з 4-ю групою і становить відповідно $15,21 \pm 1,33$ ммоль/л ($p < 0,001$) та $7,78 \pm 0,58\%$ ($p < 0,01$), у 2-й групі $13,72 \pm 1,53$ ммоль/л ($p < 0,001$) та $6,08 \pm 0,45\%$ ($p < 0,01$), у 3-й групі $5,21 \pm 0,38$ ммоль/л ($p > 0,05$) та $2,08 \pm 0,17\%$ ($p > 0,05$), при цьому у 4-й групі тварин вищевказані показники складають $4,85 \pm 0,63$ ммоль/л та $1,78 \pm 0,18\%$ (рис. 3.27 а, б). Такі біохімічні зміни у 1-й і 2-й групах щурів вказують на розвиток декомпенсованого СЦД. Рівень кортизолу в крові був вірогідно вищим у всіх досліджуваних групах тварин порівняно з інтактними показниками і відповідно становив у 1-й групі $32,17 \pm 2,14$ нг/мл, 2-й $18,29 \pm 2,27$ нг/мл, 3-й $29,13 \pm 2,69$ нг/мл (у всіх випадках $p < 0,05$), інтактна група $10,06 \pm 0,98$ нг/мл (рис. 3.27 в).

На 28-у добу експерименту рівні глюкози і HbA1c продовжують зростати у крові щурів 1-ї і 2-ї дослідних груп, як порівняно з контрольною групою так і з 14-ю добою експерименту і становлять відповідно: $18,04 \pm 1,02$ ммоль/л та $9,42 \pm 0,34\%$, $15,69 \pm 1,07$ ммоль/л та $8,04 \pm 0,39\%$ (у всіх випадках $p < 0,05$). У 3-й групі рівні глюкози та HbA1c суттєво не відрізняються від контрольних показників і становлять $5,05 \pm 0,42$ ммоль/л та $2,12 \pm 0,14\%$ (у всіх випадках $p > 0,05$). Рівень кортизолу в крові всіх досліджуваних груп залишився вірогідно вищим порівняно з інтактними показниками, проте мав тенденцію до зниження, порівняно з попереднім терміном експерименту в 1-й і 3-й групах і становив: у 1-й групі $28,17 \pm 2,19$ нг/мл, 2-й $23,54 \pm 2,36$ нг/мл, 3-й $24,53 \pm 1,89$ нг/мл (у всіх випадках $p < 0,05$) (рис. 3.27 в).

Через 56 діб розвитку і перебігу коморбідної патології рівні глюкози і HbA1c продовжують зростати у крові щурів 1-ї і 2-ї дослідних груп, порівняно з 28-ю добою досліду і становлять відповідно: $20,61 \pm 3,23$ ммоль/л та $9,25 \pm 0,72\%$; $18,55 \pm 2,13$ ммоль/л та $8,34 \pm 0,48\%$ (у всіх випадках $p < 0,05$). У 3-й групі показники вуглеводного обміну мають тенденцію до зростання і складають $5,85 \pm 0,56$ ммоль/л ($p > 0,05$) та $3,14 \pm 0,37\%$ ($p > 0,05$) (рис. 3.27 а-б).

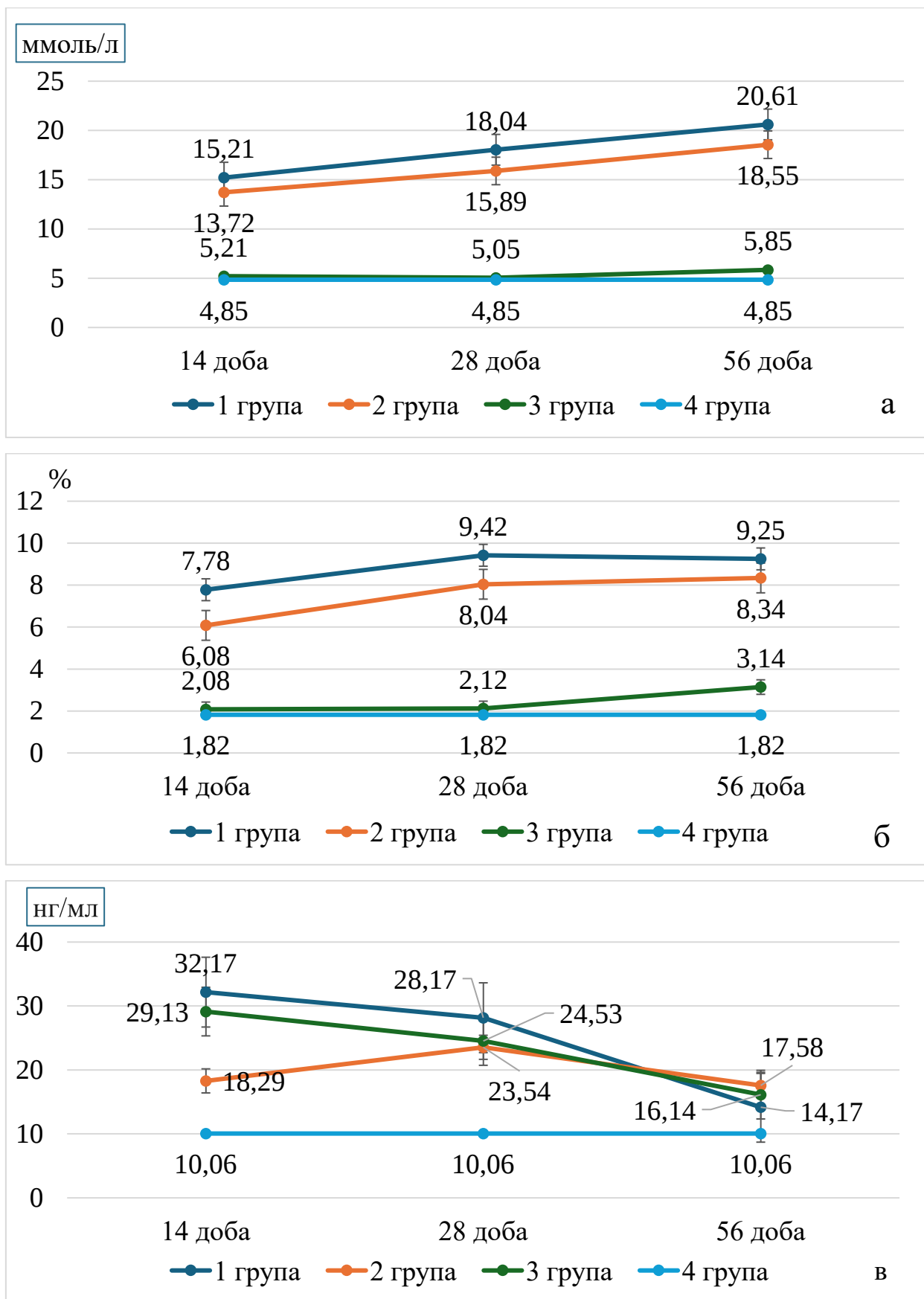


Рис. 3.27. Зміни показників глікемічного профілю (а, б) та кортизолу (в) у крові щурів упродовж експерименту.

Рівень кортизолу в крові у даний термін спостереження залишається вірогідно вищим у всіх досліджуваних групах тварин порівняно з показниками контролю (у всіх випадках $p < 0,05$), проте знижується, порівняно з попереднім терміном досліду в 1-ї групі тварин до $14,17 \pm 2,14$ нг/мл, у 2-й – $17,58 \pm 2,15$ нг/мл, у 3-й – $16,14 \pm 2,71$ нг/мл (у всіх випадках $p < 0,05$) (рис. 3.27 в).

За результатами дослідження можна прийти до наступних висновків:

1. Експериментальний ЦД та його комбінація із ХІС у ранні терміни експерименту (14 доба) призводять до зменшення площі кардіоміоцитів та їхньої вакуольної дистрофії. У віддалені терміни експерименту (56 доба) в міокарді 6-міс тварин у 1-й і 2-й групах на гістологічному рівні відмічались: лізис кардіоміоцитів, набряк строми від помірного до дифузного з явищами гісто-лейкоцитарної інфільтрації; дифузний кардіосклероз на тлі вираженої гіперемії у 60 % тварин 1-ї групи; мала або повна відсутність включень глікогену; поодинокі випадки геморагії міокарда; зменшення площі кардіоміоцитів у різних частинах серця від 16,4 % до 30,5 % (у всіх випадках $p < 0,05$); деструктивні зміни кардіоміоцитів за типом вакуольної та балонної дистрофій, колікваційного та парціального некрозів з подальшим розвитком кардіосклерозу. Натомість у щурів 3-ї групи відмічалась гіпертрофія кардіоміоцитів шлуночків на 11 %-11,1 % (у всіх випадках $p < 0,05$), вогнищевий фіброз, слабке та помірне наповнення кардіоміоцитів глікогеном, дистрофічно деструктивні зміни кардіоміоцитів.

2. У ранні терміни розвитку СЦД і ХІС та їх поєднання відмічається підвищення функціональної активності СПК, що підтверджується гіперплазією і гіпертрофією білок-синтезуючого апарату а також збільшенням об'ємної щільності СГ за рахунок усіх їхніх форм, особливо дифундуючих, що може вказувати на підвищення синтезу і секреції ПНУП. У тварин із ХІС відмічається перерозподіл об'ємної щільності СГ із зменшенням зрілих та збільшенням дифундуючих їхніх форм. Отже у всіх дослідних групах переважають процеси виведення ПНУП із СПК. Із збільшенням терміну експерименту до 56 доби у 1-й та 2-й групах тварин у СПК відмічаються

деструктивні зміни за типом вакуольної і балонної дистрофій, колікваційного і парціального некрозів. При цьому функціональна активність СПК різних ділянок міокарда серця суттєво знижується порівняно з попереднім терміном дослідження та контрольними показниками і підтверджується вірогідним зменшення об'ємної щільності СГ в основному за рахунок їхніх молодих і дифундуючих форм, що вказує на порушення процесів синтезу та виведення ПНУП з клітини. При цьому ХІС погіршує перебіг СЦД та викликає незворотні зміни у СПК. У тварин із ХІС на 42-у добу експерименту об'ємна щільність СГ в тому числі їхніх молодих і дифундуючих форм мала тенденцію до зменшення у різних ділянках серця як порівняно з попереднім терміном дослідження, так і з інтактними показниками, що вказує на зниження процесів синтезу і виділення ПНУП з клітини та свідчить про виснаження цих клітин.

3. За даними наших досліджень гіперглікемія і стрес на 14-ту добу експерименту призводять до спазму приносячих судин гемомікроциркуляторного русла та погіршення їхньої пропускної здатності в рази що підтверджується вірогідним збільшенням ІВ в артеріолах. Зі збільшенням терміну експерименту до 56 днів гіперглікемія та високі рівні HbA1c призводять до розвитку діабетичної мікроангіопатії, яка проявляється гемореологічними порушеннями кровотоку та деструктивними змінами стінки мікрогемосудин. У мікрогемосудинах різних ділянок міокарда спостерігаються: вакуольна дистрофія та колікваційний некроз ендотеліоцитів і міоцитів, вогнищеве руйнування стінки капілярів та потовщення і проліферація їхньої базальної мембрани, виражені явища мікромакроклазматозу, та капіляросклероз.

Результати цього розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Vasyliuk VM, Khabchuk VS, Pavliak AY, Zhurakivska OY, Hrechyn AB. Morphologic characteristic of rat myocardium in comorbid pathology. *Patologîâ*.2023;202):175-81. Available from: <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/280409> [119].

2. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY, Kondrat AV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. *Pol Merkur Lekarski*. 2023;513):194-200. doi: <https://doi.org/10.36740/merkur202303102>. PMID: 37589102. [120]

3. Skora JS, Vasyliuk VM, Vlasiuk TI. Structural rearrangement of the endocrine system of the heart in the early stages of diabetes mellitus in conditions of chronic stress. 4th International Wroclaw Scientific Meetings 09-10 October 2020). Wroclaw, 2020:212-214. [121]

4. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY. Morphological Changes of the Myocardium in Comorbid Pathology. International scientific conference “The concept of modern pharmacy and medicine in Ukraine and EU countries”. (Wloclawek Republic of Poland. July 9-10, 2021), Wroclaw, 2021: 71-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-26-113-8-19>. [122].

5. Василюк ВМ. Морфологічна характеристика гемомікроциркуляторного русла міокарда за умов хронічного стресу. Матеріали XIII науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», 26 - 28 жовтня 2022 року, м. Тернопіль). Тернопіль: 2022:12-13. [123].

6. Vasyliuk V. M., Zhurakivska OYa. Morphological changes of the hemomicrocirculatory flow of the myocardium in case of comorbid pathology. International scientific conference “Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects” November 3–4, 2022, Riga, the Republic of Latvia). Riga, Latvia: “Baltija Publishing”, 2022: 62-65. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-260-9-17> [124].

7. Василюк ВМ, Жураківська ОВ. Морфологічні зміни міокарда при цукровому діабеті в умовах хронічного стресу. Збірник наукових робіт шостої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю “Теорія та практика сучасної морфології ” 9-11 листопада 2022 року, м. Дніпро, Україна). Дніпро. 2022: 32-34. [125].

РОЗДІЛ 4

**ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У МІОКАРДІ ЩУРІВ
ПЕРИПУБЕРТАТНОГО ВІКУ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ****4.1. Особливості морфо-функціональних змін міокарда щурів
перипубертатного віку при поєднаному впливі цукрового діабету і
стресу**

На 14-у добу експерименту структура міокарда 2-міс щурів є збереженою та не відрізняється від такої у контрольної групи щурів (рис. 4.1). У щурів 1-ї привертає увагу повнокров'я судин із значущим скупченням еритроцитів у синусоїдах серця (рис. 4.1 б). Тоді як у 2-й досліджуваній групі

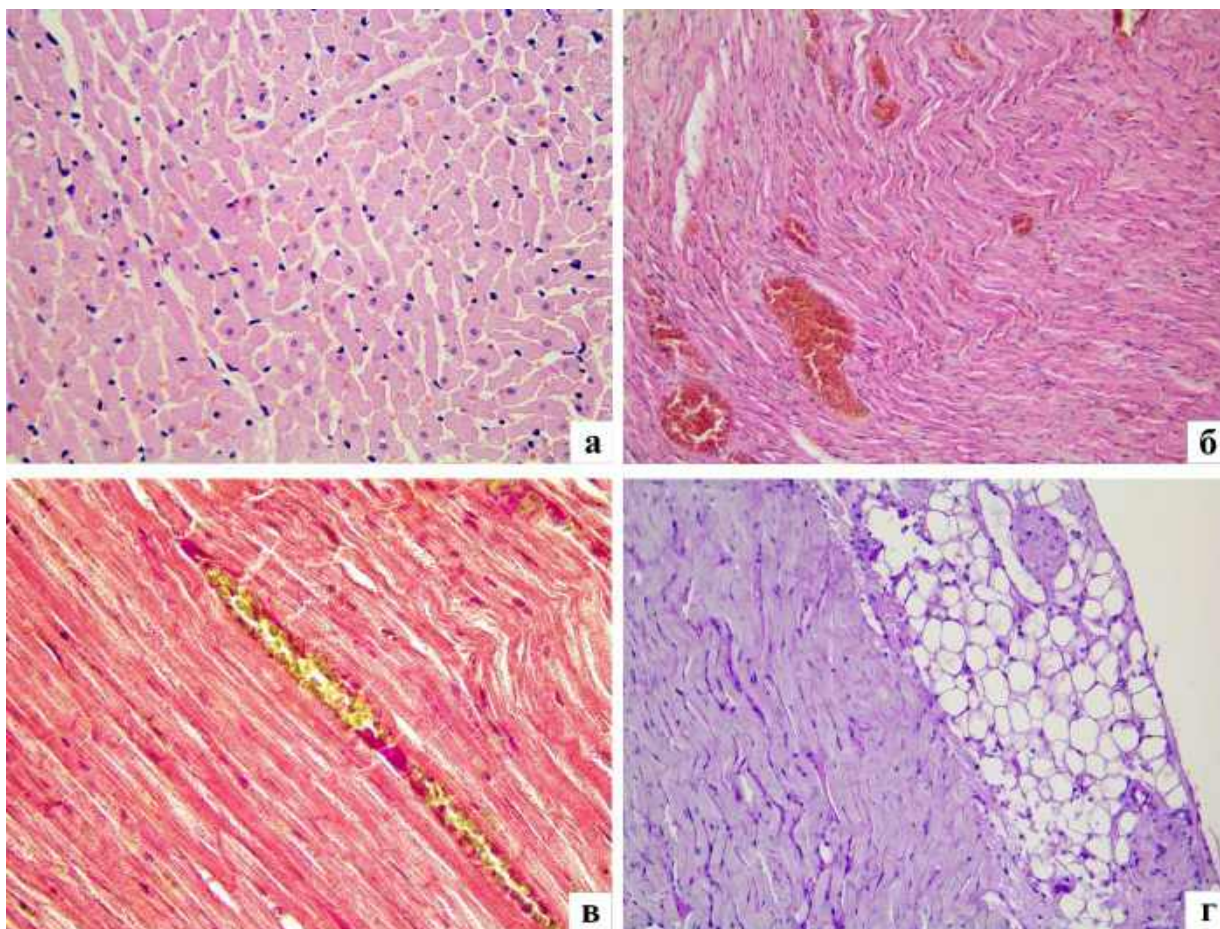


Рис. 4.1. Міокард інтактних 2-міс щурів (а). Повнокров'я мікрогемосудин у 1-й (б) та 2-й (в) групах, зменшення включень глікогену (г) в міокарді 3-ї групи щурів на 14-у добу експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином (а, б), трихром за Массоном (в), за Шабдашем (г). Мікрофотографії. Зб.: а-г) x400.

групі спостерігаються скупчення еритроцитарних сладжів переважно у судинах гемомікроциркуляторного русла (рис.4.1 в). У 1-3-й групах тварин відмічається нерівномірність наповнення гранулами глікогену кардіоміоцитів різних відділів серця (рис. 4.1 г).

За даними морфометричного аналізу відмічається вірогідне зменшення площі кардіоміоцитів ПШ та їхніх ядер у досліджуваних групах (рис. 4.2): у 1-й групі до $152,1 \pm 37,39$ мкм² (контроль – $188,47 \pm 40,17$ мкм², $p < 0,05$) та $16,93 \pm 4,76$ мкм² (контроль – $20,74 \pm 3,68$ мкм², $p < 0,05$) відповідно, у 2-й групі – до $170,95 \pm 45,69$ мкм² ($p < 0,05$) та $18,52 \pm 5,27$ мкм² ($p < 0,05$), у 3-й групі – до $173,01 \pm 42,08$ мкм² ($p < 0,05$) та $18,87 \pm 4,53$ мкм² ($p < 0,05$). При цьому ЯЦВ вірогідно не змінилося порівняно з контролем і становило: у 1-й групі $12,87 \pm 3,12$ %, у 2-й – $12,38 \pm 2,44$ %, у 3-й – $12,76 \pm 2,94$ %, контроль – $12,79 \pm 2,92$ % (у всіх випадках $p > 0,05$).

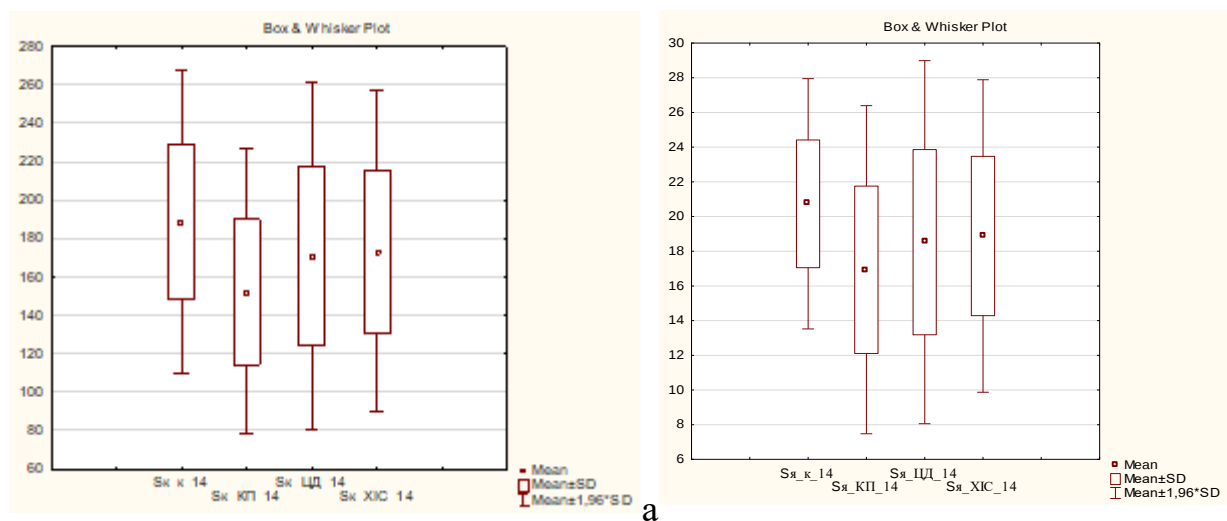


Рис. 4.2. Діаграма розподілу середніх значень показників площі кардіоміоцитів (а) ПШ та їхніх ядер (б) на 14 добу експерименту. Позначення: Sk_k_14 – площа кардіоміоцитів щурів 4-ї групи, : Sk_KP_14 - площа кардіоміоцитів щурів 1-ї групи, Sk_ЦД_14 - площа кардіоміоцитів щурів 2-ї групи, Sk_XIC_14 - площа кардіоміоцитів щурів 3-ї групи, Ся_k_14 – площа ядер кардіоміоцитів щурів 4-ї групи, Ся_KP_14 - площа ядер кардіоміоцитів щурів 1-ї групи, Ся_ЦД_14 - площа ядер кардіоміоцитів щурів 2-ї групи, Ся_XIC_14 - площа ядер кардіоміоцитів щурів 3-ї групи.

Тенденція зміни морфометричних параметрів спостерігалась і в ЛШ, проте тільки у щурів із коморбідною патологією. У 1-й групі відмічалось зменшення площі кардіоміоцитів до $197,32 \pm 47,85$ мкм² (контроль – $224,10 \pm 68,89$ мкм², $p < 0,05$), що при незмінній площі їхнього ядра $19,47 \pm 3,97$ мкм² (контроль – $18,38 \pm 5,24$ мкм², $p > 0,05$) призводило до збільшення ЯЦВ до $12,30 \pm 4,22$ % (контроль – $9,79 \pm 4,02$ %, $p < 0,05$) (рис. 4.3). У 2-й та 3-й групі щурів кількісні параметри кардіоміоцитів, їхніх ядер та ЯЦВ статистично значуще не відрізнялись від контрольних показників і становили відповідно: у 2-й - $212,53 \pm 54,69$ мкм², $19,01 \pm 4,93$ мкм² та $10,47 \pm 3,38$ %, у 3-й - $211,35 \pm 52,11$ мкм², $19,96 \pm 4,62$ мкм² та $11,22 \pm 4,05$ %.

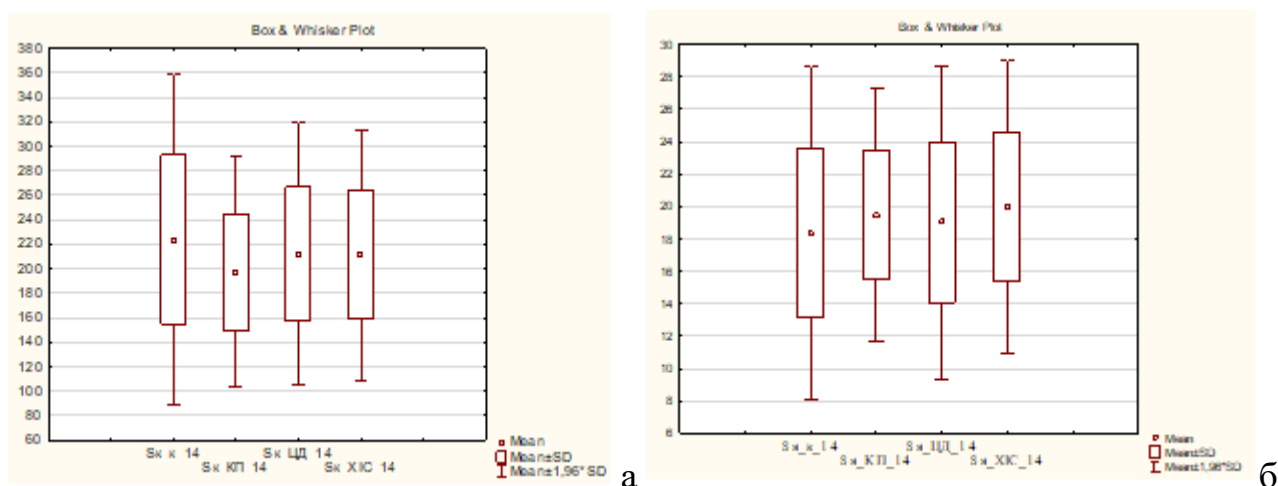


Рис. 4.3. Діаграма розподілу середніх значень показників площі кардіоміоцитів (а) ЛШ та їхніх ядер (б) на 14 добу експерименту. Позначення: Sk_k_14 – площа кардіоміоцитів щурів 4-ї групи, : Sk_KP_14 - площа кардіоміоцитів щурів 1-ї групи, Sk_CD_14 - площа кардіоміоцитів щурів 2-ї групи, Sk_XIC_14 - площа кардіоміоцитів щурів 3-ї групи, Ся_к_14 – площа ядер кардіоміоцитів щурів 4-ї групи, Ся_КП_14 - площа ядер кардіоміоцитів щурів 1-ї групи, Ся_ЦД_14 - площа ядер кардіоміоцитів щурів 2-ї групи, Ся_ХІС_14 - площа ядер кардіоміоцитів щурів 3-ї групи.

У передсердях зміни морфометричних параметрів кардіоміоцитів мали дещо іншу тенденцію. Зокрема у 1-й та 2-й дослідних групах спостерігалось

зменшення площі ядер порівняно з контрольними показниками, що призводило до зменшення ЯЦВ (рис. 4.4), в той час як площа кардіоміоцитів суттєво не змінювалась.

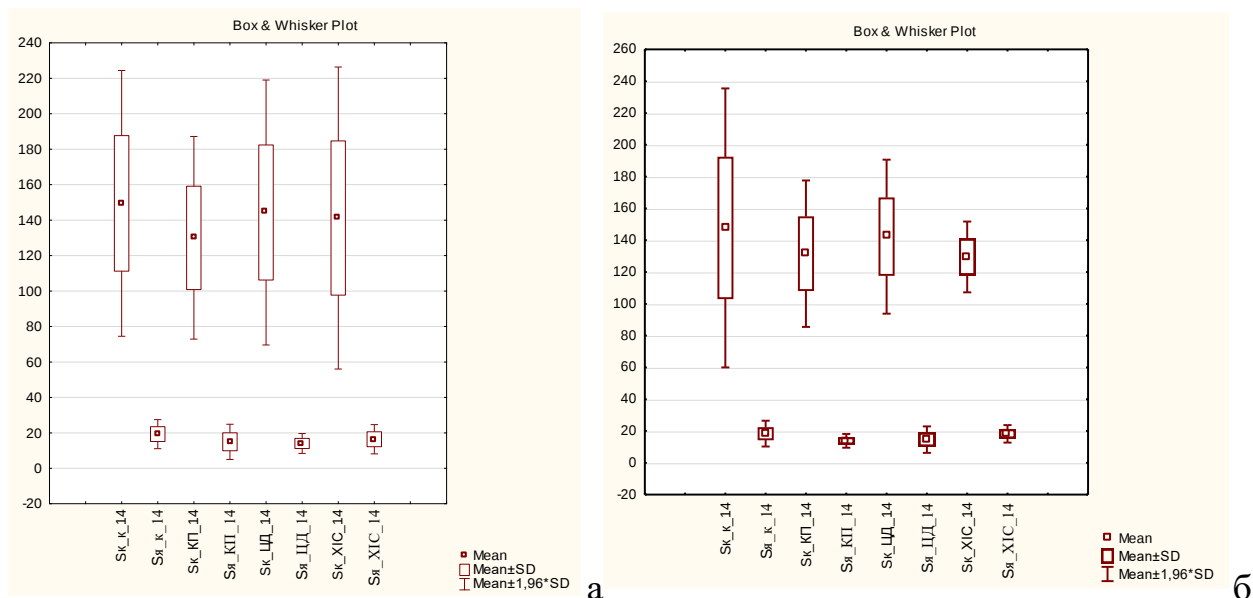


Рис. 4.4. Діаграма розподілу середніх значень показників площі кардіоміоцитів, їхніх ядер ЛПІ (а) та ППІ (б) на 14 добу експерименту. Позначення: Sk_к_14 – площа кардіоміоцитів щурів 4-ї групи, : Sk_KP_14 - площа кардіоміоцитів щурів 1-ї групи, Sk_ЦД_14 - площа кардіоміоцитів щурів 2-ї групи, Sk_XIC_14 - площа кардіоміоцитів щурів 3-ї групи, Ся_к_14 – площа ядер кардіоміоцитів щурів 4-ї групи, Ся_KP_14 - площа ядер кардіоміоцитів щурів 1-ї групи, Ся_ЦД_14 - площа ядер кардіоміоцитів щурів 2-ї групи, Ся_XIC_14 - площа ядер кардіоміоцитів щурів 3-ї групи.

Показники площі кардіоміоцитів, їхніх ядер та ядерно-цитоплазматичного відношення (ЯЦВ) у ЛПІ та ППІ становили відповідно: у 1-й групі – $130,01 \pm 29,15 \text{ мкм}^2$ (контроль – $149,46 \pm 38,24 \text{ мкм}^2$, $p > 0,05$), $14,95 \pm 5,07 \text{ мкм}^2$ (контроль – $19,28 \pm 4,18 \text{ мкм}^2$, $p < 0,05$), $13,31 \pm 4,30 \%$ (контроль – $15,62 \pm 4,98 \%$, $p < 0,05$) та $131,55 \pm 23,49 \text{ мкм}^2$ (контроль – $147,72 \pm 44,26 \text{ мкм}^2$, $p > 0,05$), $13,84 \pm 2,22 \text{ мкм}^2$ (контроль – $18,34 \pm 4,13 \text{ мкм}^2$, $p < 0,05$), $12,10 \pm 2,51 \%$ (контроль – $15,02 \pm 4,1 \%$, $p < 0,05$), у 2-й групі – $144,31 \pm 38,11 \text{ мкм}^2$ ($p > 0,05$),

14,06±2,86 мкм² (p<0,05), 11,63±3,58 % (p<0,05) та 142,25±24,69 мкм² (p>0,05), 14,62±4,24 мкм² (p<0,05), 11,61±3,10 % (p<0,05), 3-й групі – 141,20±43,47 мкм² (p>0,05), 16,42±4,21 мкм² (p<0,05), 14,33±5,65 % (p<0,05) та 129,51±11,34 мкм² (p>0,05), 18,24±2,80 мкм² (p>0,05), 16,51±2,87 % (p>0,05).

Гістоструктура міокарда передсердь 2-міс щурів із коморбідною патологією та СЦД характеризується нерівномірним забарвленням гематоксиліном-еозином та трихром за Массоном, що вказує на наявність вогнищевих коалесцентних ділянок ішемічної дегенерації кардіоміоцитів (рис. 4.5).

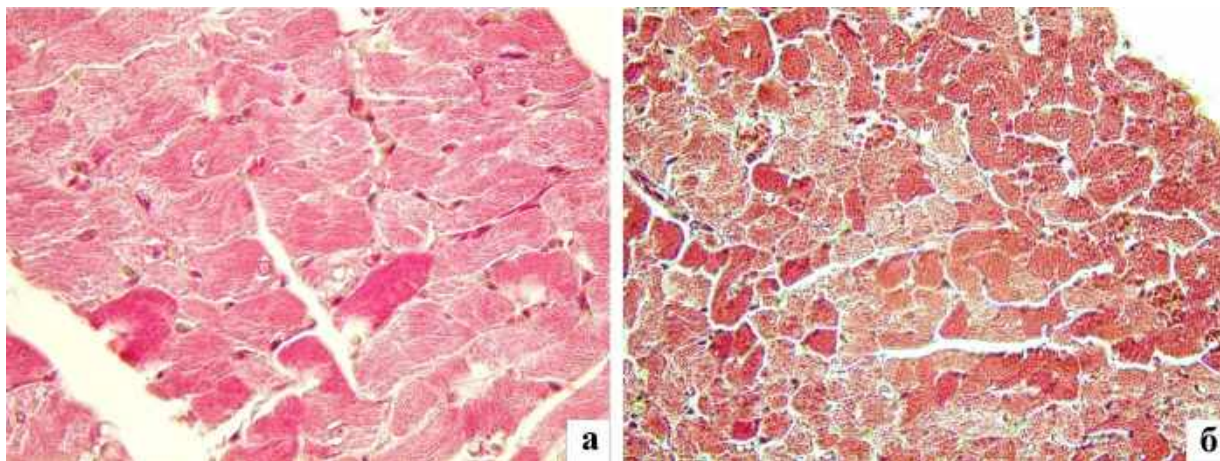


Рис. 4.5. Міокард ЛП контрольної групи (а) та ПП щурів із коморбідною патологією (б). Забарвлення трихром за Массоном (а, б). Мікрофотографії. Зб.: а) x600, б) x400.

На ультраструктурному рівні в контрольній групі 2-міс щурів кардіоміоцити є підвищеної електронної щільності з центрально розташованими ядрами, які містять дифузно розсіяні гранули хроматину (рис. 4.6 а). Біля ядра розташовується комплекс Гольджі та поодинокі первинні лізосоми. Саркоплазма кардіоміоцитів заповнена міофібрилами, між якими у вигляді ланцюжків розташовуються мітохондрії та гранули глікогену. Мітохондрії характеризуються матриксом помірної та підвищеної електронної щільності внаслідок компактного розташування крист. Слід зазначити, що

ліпідних крапель у саркоплазмі 2-міс щурів нам виявити не вдалось. Очевидно вони зустрічаються досить рідко або і взагалі відсутні.

Ремодельовання серця при коморбідній патології призводить до розвитку дистрофічних змін у кардіоміоцитах, які проявляються каріопікнозом, вогнищевою деструкцією мітохондріальних крист, появою автофаголізосом, вторинних лізосом і ліпідних крапель, вогнищевим лізисом міофіламентів (рис. 4.6 б).

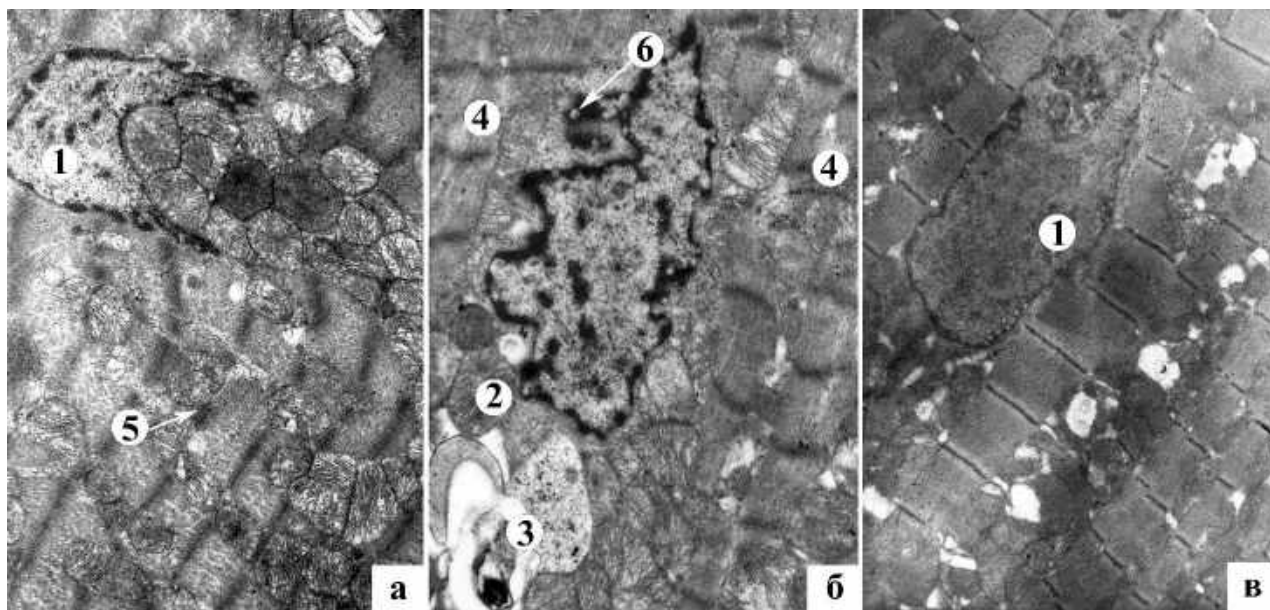


Рис. 4.6. Ультраструктура кардіоміоцитів контрольної (а), 1-ї (б) та 2-ї (в) груп на 14 добу експерименту. Електронні мікрофотографії. Зб.: а)х6400, б)х 4800, в) х8000.

Позначення: 1 – ядро, 2 – мітохондрія, 3 – автофаголізосома, 4 – лізис міофіламентів, 5 – первинна лізосома, 6 – вторинна лізосома.

У 2-й і 3-й дослідних групах зазвичай у кардіоміоцитах простежуються реактивні зміни у вигляді каріопікнозу, і каріолізису, деструктивних змін мітохондрій, зменшення чисельності гранул глікогену в саркоплазмі (рис. 4.6 в).

Через 28 діб від початку експерименту структура міокарда 2-міс щурів зазнає патологічних змін. У щурів із СЦД та ХІС відмічається набряк та дисконкомплексція шарів міокарда з вогнищами ішемії (рис. 4.7 а) та вакуольної

дистрофії кардіоміоцитів (рис. 4.7 б). При цьому у вогнищах ішемічного пошкодження спостерігається некроз та вакуольна дегенерація кардіоміоцитів (див. рис. 4.7 а). Більшість кардіоміоцитів мали слабку або відсутню реакцію на включення глікогену (див. рис. 4.7 б). За даними морфометричного аналізу у цій групі щурів спостерігалось зменшення площі кардіоміоцитів у шлуночках

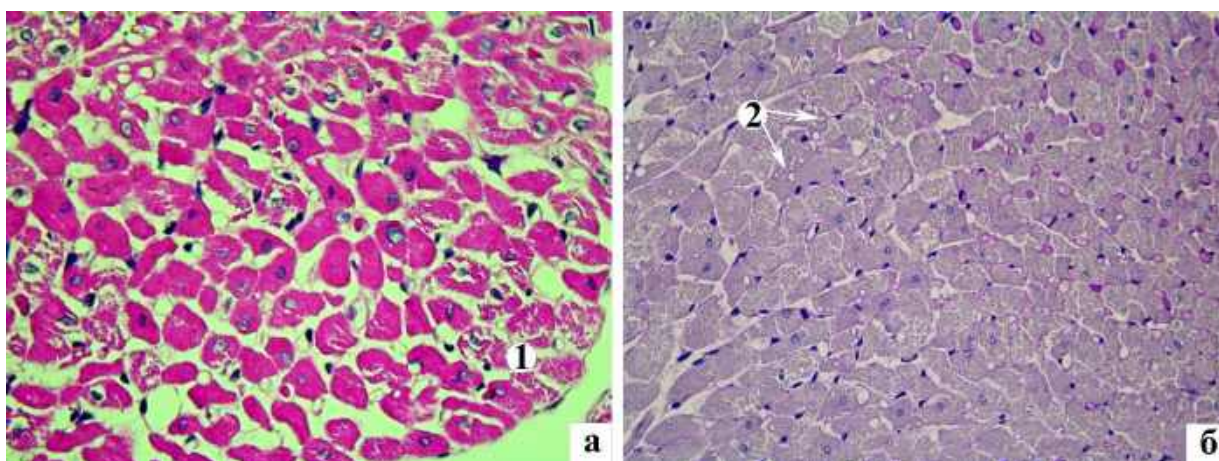


Рис. 4.7. Вогнищевий міоліз (а) та вакуольна дистрофія (б) міокарда щурів із коморбідною патологією. Забарвлення гематоксилін-еозин (а), за Шабдашем (б). Мікрофотографії. Зб.: а-б) x400.

Позначення: 1 – некроз кардіоміоцитів, 2 – вакуольна дистрофія кардіоміоцитів.

порівняно з контрольними показниками (рис. 4.8 а-б), що призводило до зменшення ЯЦВ у ЛШ до $10,87 \pm 3,02$ % (контроль $8,71 \pm 2,92$ %, $p < 0,05$), ПШ до $12,29 \pm 4,01$ % (контроль $10,01 \pm 2,17$ %, $p < 0,05$). При цьому в шлуночках ми не виявили суттєвої різниці в зміні площі ядер кардіоміоцитів порівняно з контролем і попереднім терміном дослідження, а площі кардіоміоцитів і їх ядер відповідно склали: ЛШ – $231,36 \pm 39,05$ мкм² (контроль – $269,51 \pm 62,25$ мкм², $p < 0,05$), у ПШ – $134,47 \pm 33,99$ мкм² (контроль – $155,41 \pm 50,23$ мкм², $p > 0,05$). Натомість у передсердях, як і в попередньому терміні експерименту відмічалось зменшення площі ядер кардіоміоцитів і клітин, що в окремих випадках призвело до зростання ЯЦВ (рис. 4.8 в-г). Площі кардіоміоцитів передсердь, їхніх ядер і ЯЦВ відповідно становили у ЛП

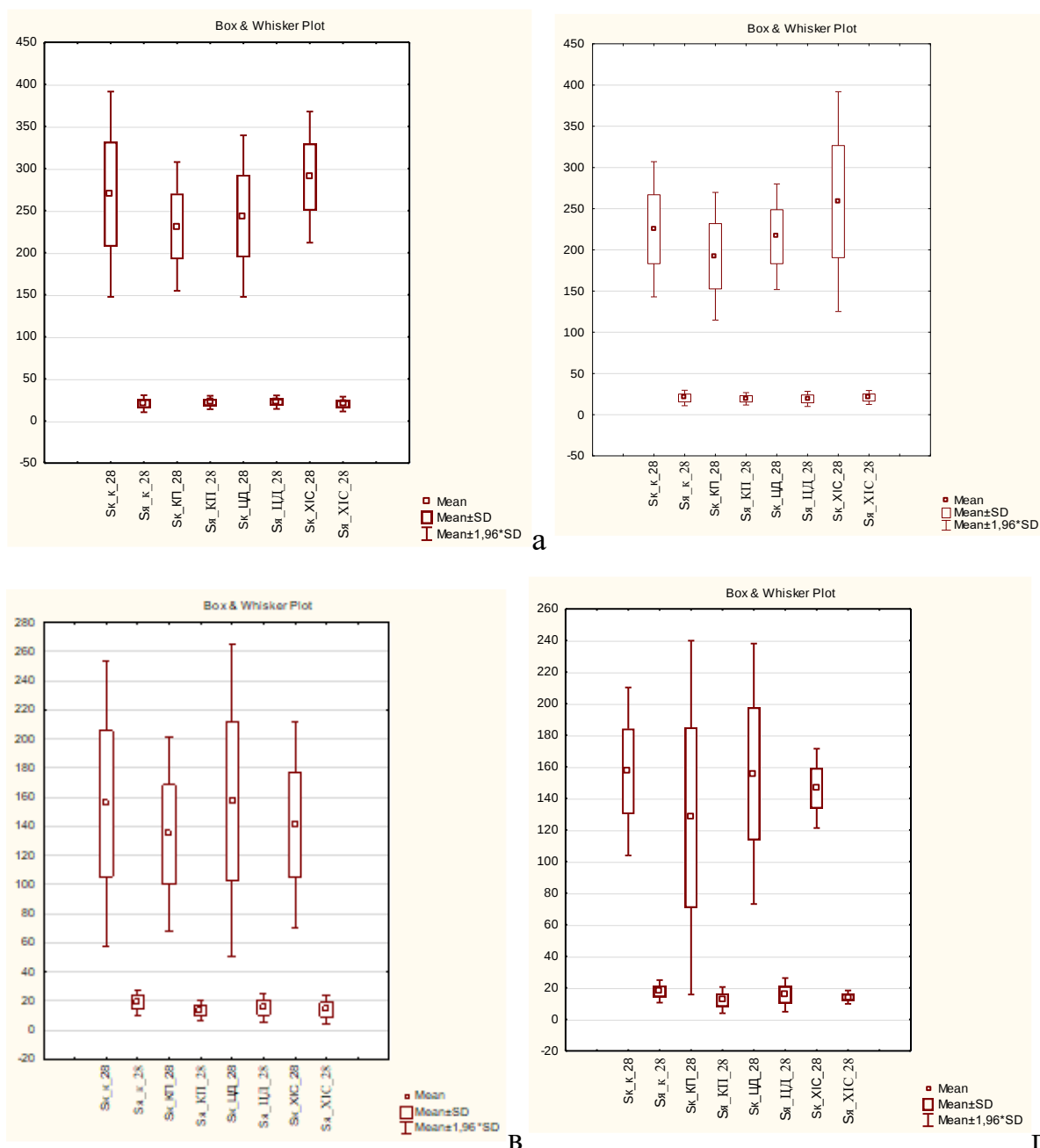


Рис. 4.8. Діаграма розподілу середніх значень показників площі кардіоміоцитів, їхніх ядер ЛШ (а), ПШ (б) ЛП (в) та ПП (г) на 28 добу експерименту. Позначення: Sk_k_28 – площа кардіоміоцитів щурів 4-ї групи, : Sk_KP_28 - площа кардіоміоцитів щурів 1-ї групи, Sk_ЦД_28 - площа кардіоміоцитів щурів 2-ї групи, Sk_XIC_28 - площа кардіоміоцитів щурів 3-ї групи, Sy_k_28 – площа ядер кардіоміоцитів щурів 4-ї групи, Sy_KP_28 - площа ядер кардіоміоцитів щурів 1-ї групи, Sy_ЦД_28 - площа ядер кардіоміоцитів щурів 2-ї групи, Sy_XIC_28 - площа ядер кардіоміоцитів щурів 3-ї групи.

– $127,80 \pm 57,17$ мкм² (контроль – $157,07 \pm 27,13$ мкм², $p < 0,05$), $12,20 \pm 4,23$ мкм² (контроль – $17,74 \pm 3,64$ мкм², $p < 0,05$) та $11,58 \pm 4,11$ % (контроль $13,16 \pm 3,86$ %, $p < 0,05$), у ПП – $192,32 \pm 39,56$ мкм² (контроль – $225,07 \pm 41,84$ мкм², $p < 0,05$), $19,27 \pm 3,81$ мкм² (контроль – $20,27 \pm 3,81$ мкм², $p > 0,05$) та $12,29 \pm 4,10$ % (контроль $10,01 \pm 2,17$ %, $p < 0,05$).

У 2-міс щурів із СЦД міокард демонстрував виражену гіперемію внаслідок еритроцитарних складжів (рис. 4.9 а) та вогнищеві ділянки ішемічної дегенерації кардіоміоцитів (рис. 4.9 б) у субендокардіальній, субепікардіальній ділянках та папілярних м'язах міокарда. Також місцями простежувався інтерстиційний набряк, що призводив до порушення міоархітекτονіки серцевого м'яза.

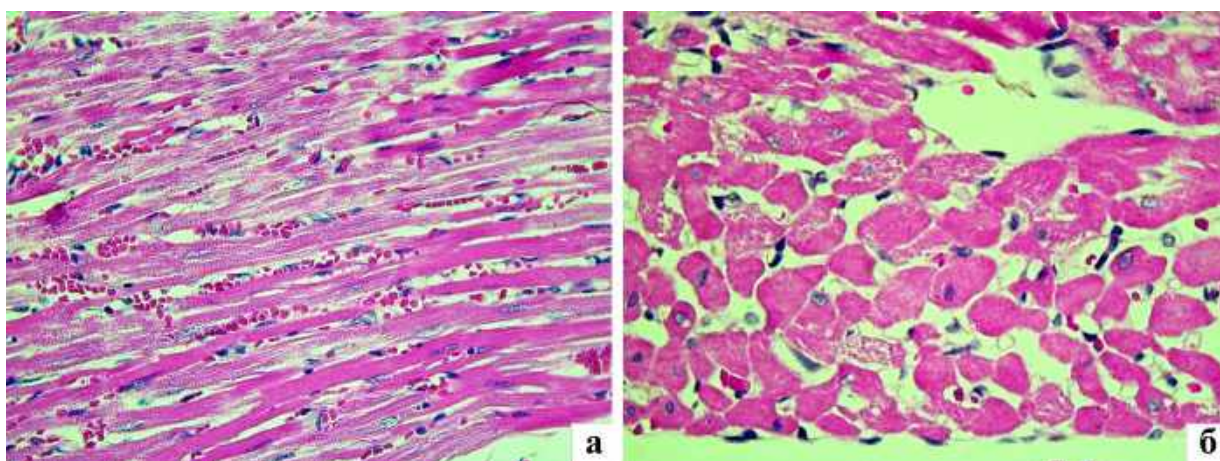


Рис. 4.9. Еритроцитарні складжі в мікрогемосудинах ПШ (а) та некроз окремих кардіоміоцитів ЛШ (б) міокарда щурів із СЦД на 28-у добу досліду. Забарвлення гематоксилін-еозин (а-б). Мікрофотографії. Зб.: а) $\times 400$, б) $\times 600$.

За результатами морфометричного аналізу в ЛШ, порівняно з контрольними показниками, площа кардіоміоцитів зменшується до $243,48 \pm 48,99$ мкм² ($p < 0,05$), а площа їхніх ядер зростає до $22,37 \pm 1,06$ мкм² ($p < 0,05$), що призводить до зростання ЯЦВ до $10,47 \pm 2,59$ % ($p < 0,05$) (див. рис. 4.8 а). У ПШ вищевказані показники вірогідно не змінювалися в цей термін експерименту і відповідно становили $215,97 \pm 32,66$ мкм² ($p > 0,05$), $19,16 \pm 1,72$ мкм² ($p > 0,05$), $10,07 \pm 3,56$ % ($p > 0,05$) (див. рис. 4.8 б). У передсердях

кількісні зміни кардіоміоцитів мали односпрямовані зміни, які проявлялися зменшенням ядер та ЯЦВ на тлі збережених показників площі кардіоміоцитів (див. рис. 4.8 в-г) і становили відповідно у ЛП – $15,51 \pm 5,08 \text{ мкм}^2$ ($p < 0,05$), $11,35 \pm 2,87 \%$ ($p < 0,05$) $157,62 \pm 54,63 \text{ мкм}^2$ ($p > 0,05$), у ПП – $15,55 \pm 5,44 \text{ мкм}^2$ ($p < 0,05$), $11,18 \pm 2,74 \%$ ($p < 0,05$) $155,55 \pm 42,09 \text{ мкм}^2$ ($p > 0,05$).

У 2-міс щурів із ХІС на 14 добу виявлялось вогнищеве скупчення клітинних елементів сполучної тканини між кардіоміоцитами (рис. 4.10 а), розволокнення шарів міокарда та деструктивні зміни окремих кардіоміоцитів (рис. 4.10 б). За даними морфологічного аналізу відмічалось вірогідне зменшення площі кардіоміоцитів у ЛШ до $289,89 \pm 39,78 \text{ мкм}^2$ ($p < 0,05$), у ПШ до $258,53 \pm 68,06 \text{ мкм}^2$ ($p < 0,05$) (див. рис. 4.8 а-б), порівняно з контролем та показниками 1-ї групи. При цьому площа ядер та ЯЦВ змінювались не суттєво порівняно з контролем і становили відповідно у ЛШ – $20,09 \pm 4,48 \text{ мкм}^2$ ($p > 0,05$) та $7,58 \pm 1,18 \%$ ($p > 0,05$), у ПШ – $20,85 \pm 4,32 \text{ мкм}^2$ ($p > 0,05$) та $9,67 \pm 3,84 \%$ ($p > 0,05$).

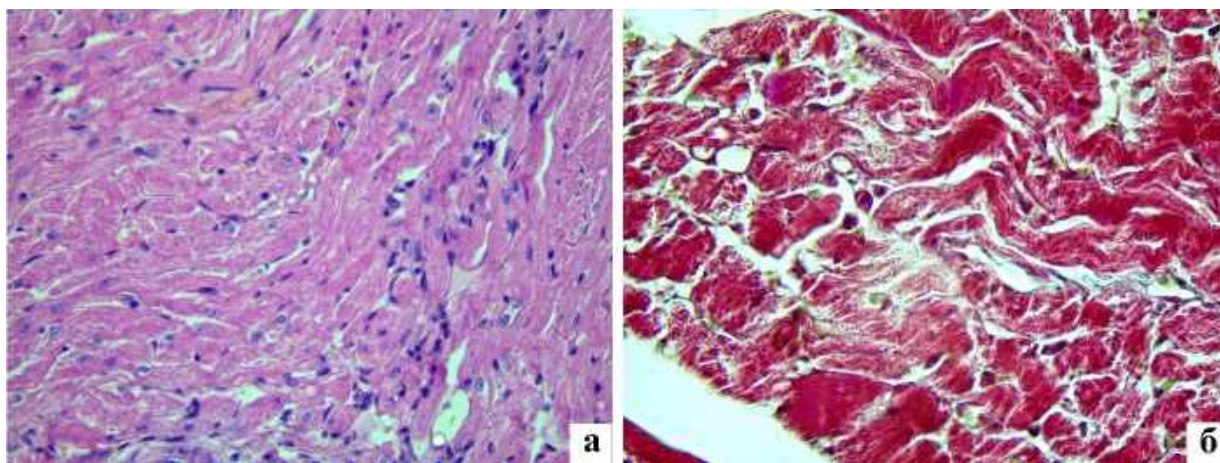


Рис. 4.10. Фокальний фіброз (а) та розволокнення шарів міокарда (б) щурів на 14 добу ХІС. Забарвлення гематоксилін-еозин (а), трихром за Массоном (б). Мікрофотографії. Зб.: а) $\times 400$, б) $\times 600$.

Морфометричний аналіз передсердь щурів із ХІС у цьому терміні спостереження демонстрував аналогічні зміни, як і в першій та другій досліджуваних групах,: зменшення ядер кардіоміоцитів та ЯЦВ, порівняно з

контрольними показниками, при незмінній площі клітини, які відповідно становили у ЛП – $14,04 \pm 5,06$ мкм² ($p < 0,05$), $11,24 \pm 3,49$ % ($p > 0,05$) та $141,03 \pm 36,08$ мкм² ($p > 0,05$), ПП – $14,05 \pm 2,16$ мкм² ($p < 0,05$), $10,67 \pm 1,8$ % ($p < 0,05$) та $146,34 \pm 12,82$ мкм² ($p > 0,05$).

На ультраструктурному рівні найбільш виражених деструктивно-дистрофічних змін зазнає міокард 1-ї та 2-ї досліджуваних груп. У міокарді щурів із СЦД та ХІС ми спостерігали явища піроптозу, некроптозу, апоптозу та вакуольної дистрофії. Піроптоз в кардіоміоцитах проявлявся каріопікнозом та каріореक्सисом, ущільненням мітохондріального матриксу, сегментарною гомогенністю окремих саркомерів та дрібними вакуолями в цитоплазмі (рис. 4.11 а).

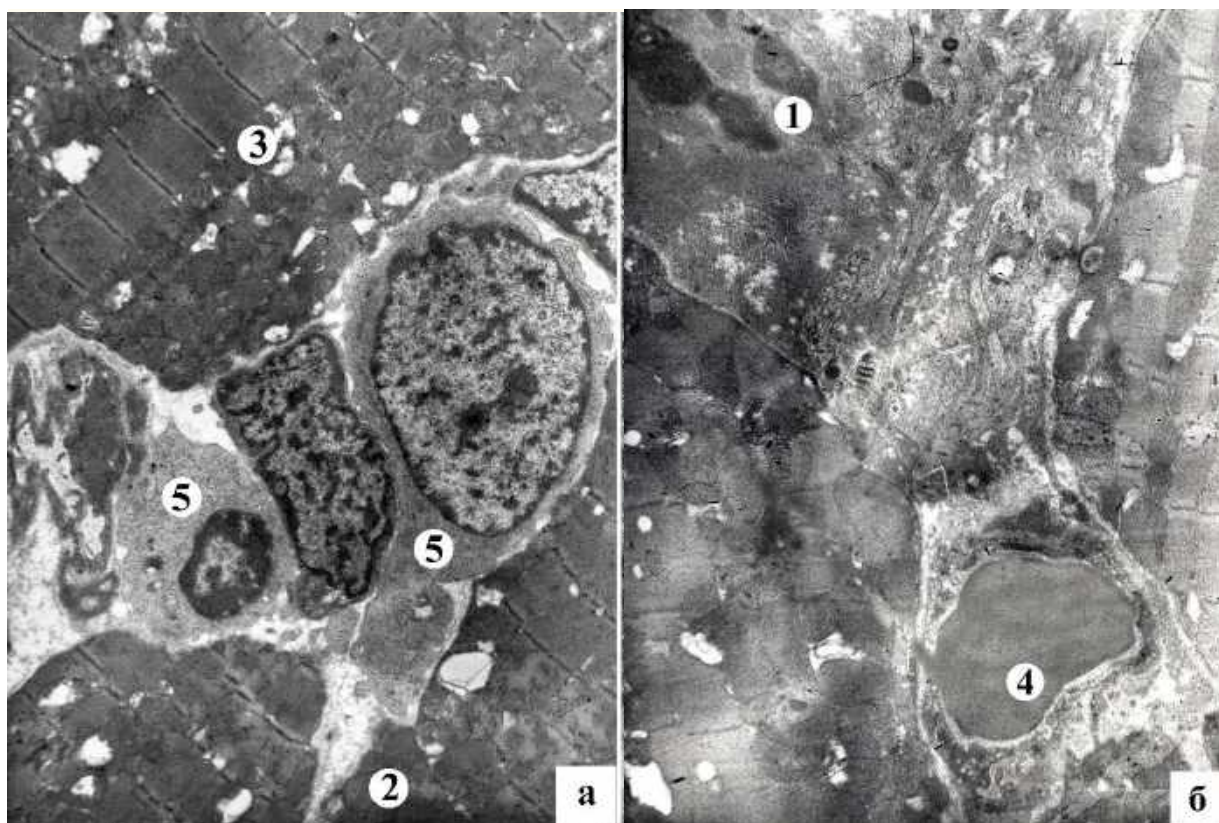


Рис. 4.11. Піроптоз (а) та апоптоз (б) кардіоміоцитів щурів 1-ї групи на 28-у добу розвитку коморбідної патології. Зб.: а) $\times 3200$, б) $\times 4800$.

Позначення: 1 – апоптичні тільця в кардіоміоциті 2 – мітохондрії з щільним упакуванням крист, 3 – деструктивно-змінені мітохондрії, 4 – еритроцит, 5 – міофібробласт.

Апоптичні кардіоміоцити характеризувалися наявністю апоптичних тілець у саркоплазмі, гомогенізацію міофібрил та поодинокі мітохондрії (рис. 4.11 б). Між кардіоміоцитами спостерігалися фібробласти в різних станах активності, цілі групи міофібробластів, поодинокі моноцити, макрофаги (рис. 4.11 а).

У 2-й групі щурів переважають гіпоксично-метаболичні ураження міокарда, які проявляються колікваційним некрозом та вакуольною дистрофією кардіоміоцитів. Поряд із деструктивно-зміненими кардіоміоцитами візуалізувалися клітини зі збереженою ультраструктурою. Кардіоміоцити з ознаками некроптозу характеризувалися наявністю гігантських набряклих мітохондрій з частково і повністю зруйнованими кристами, окремі з них містили ламелоподібні пластинки (рис. 4.12 а). У щурів із ХІС на 28 добу експерименту більшість кардіоміоцитів мають підвищеної щільності саркоплазму через щільне розташування міофібрил та мітохондрій (рис. 4.12 б). В інших кардіоміоцитах виявлялась вакуольна дистрофія та піроптоз. При цьому нам вдалось виявити поодинокі клітини з ультраструктурними ознаками апоптозу.

На 56-у добу від початку експерименту у міокарді щурів із коморбідною патологією та СЦД простежується інтерстиційний набряк, що призводить до дезорганізації шарів міокарда (рис. 4.13 а). Подекуди спостерігаються вогнища міолізу та запальних клітинних інфільтратів. У цілому міокард шлуночків щурів із коморбідною патологією демонстрував обширні вогнищеві ділянки ішемічної дегенерації кардіоміоцитів у субендокардіальній, субепікардіальній ділянках та папілярних м'язах міокарда, подекуди виявлялися вогнища фіброзу (рис. 4.13 б). Розвиток ішемічної дегенерації кардіоміоцитів серцевого м'язу підтверджувався і даними морфометричних досліджень. У 1-й групі щурів у передсердях і шлуночках відмічалось вірогідне зменшення площі кардіоміоцитів та їхніх ядер, що призводило до збільшення ЯЦВ у шлуночках серця порівняно з контрольними показниками (рис. 4.14).

Так площа кардіоміоцитів, їхніх ядер та ЯЦВ у щурів 1-ї групи у цей термін експерименту відповідно склали: у ЛШ – $233,15 \pm 69,92 \text{ мкм}^2$ (контроль –

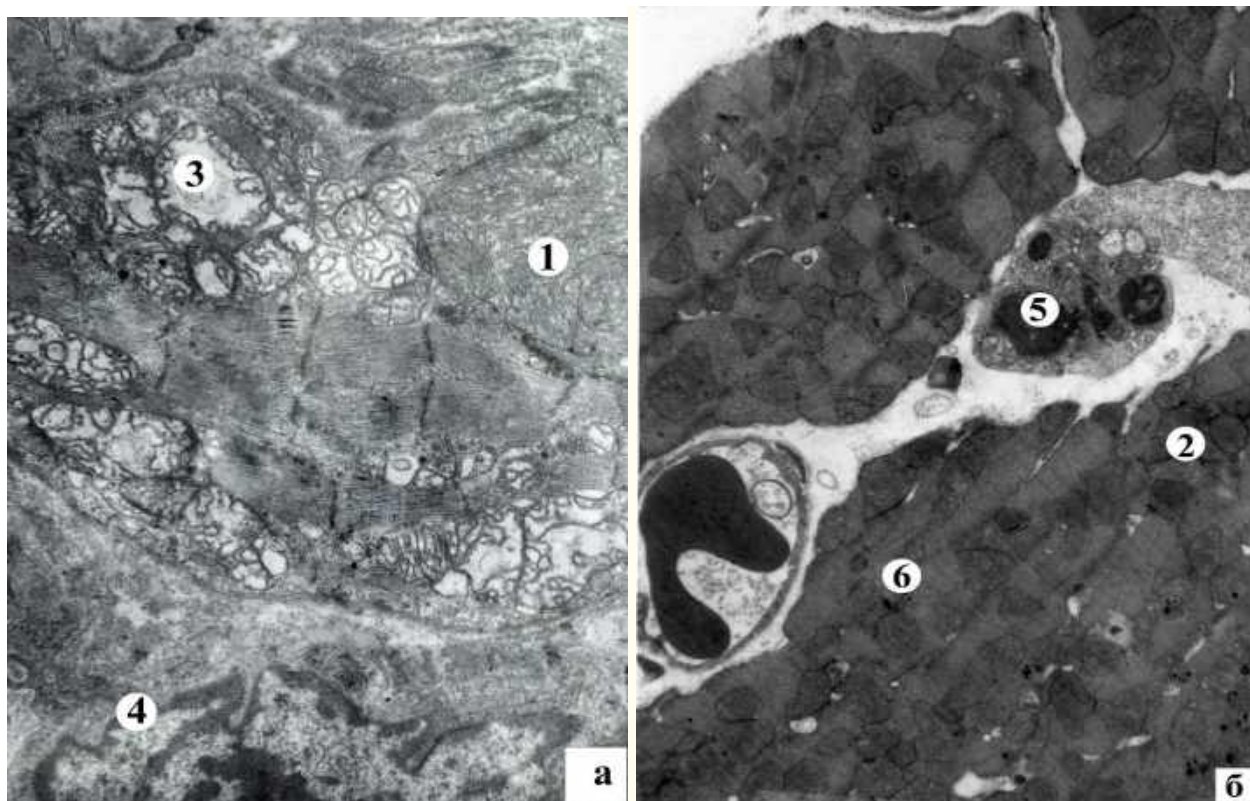


Рис. 4.12. Некроптоз кардіоміоцитів (а) та апоптоз міофібробласта (б) щурів 2-ї (а) та 3-ї (б) груп на 28-у добу експерименту. Електронні мікрофотографії. Зб.: а)х6400, б)х4800.

Позначення: 1 – деструктивно-змінені мітохондрії, 2 – молоді мітохондрії, 3 – ламелоподібні включення в мітохондрії, 4 – фібробласт, 5 – апоптичні тільця у міофібробласті, 6 – міофібрили.

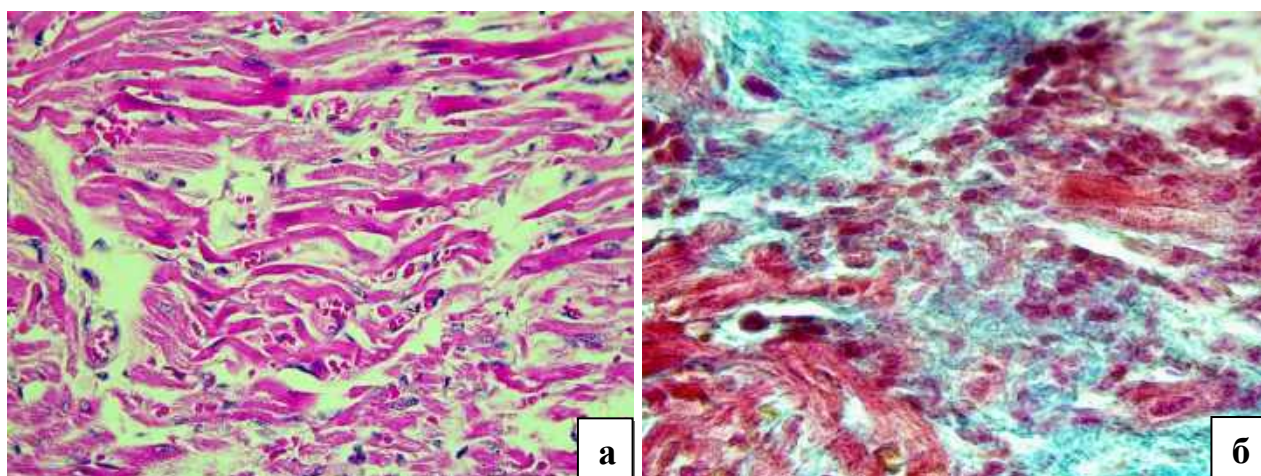
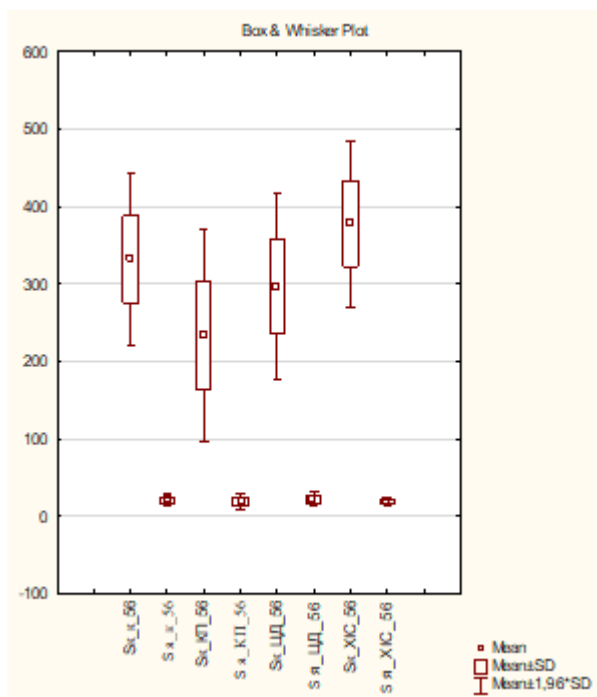
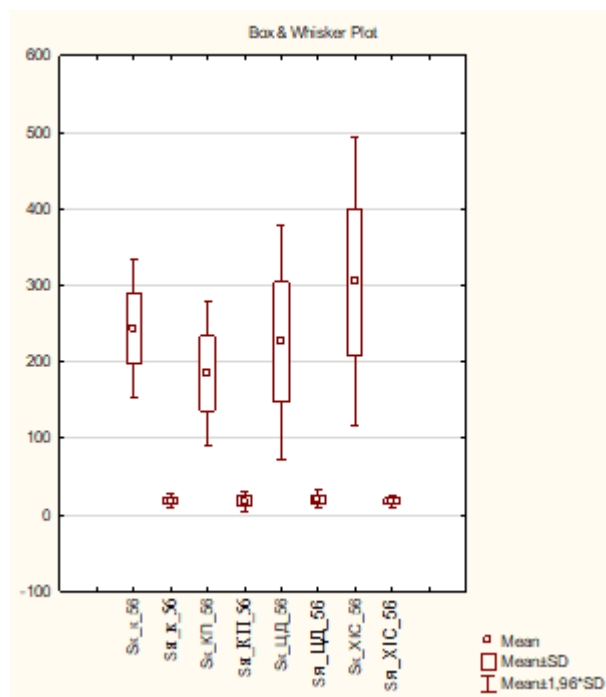


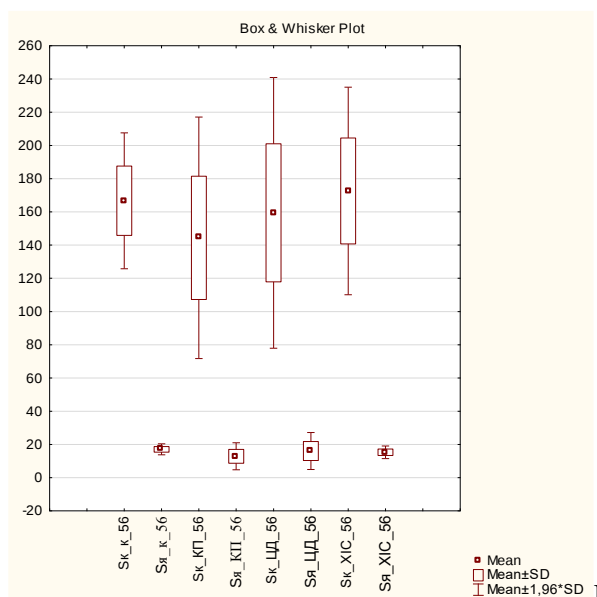
Рис. 4.13. Едема, повнокрів'я, розволокнення шарів міокарда (а) та локальні ділянки фіброзу (б) у ЛШ щура із коморбідною патологією на 56 добу експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозин (а), трихром за Массоном (б). Мікрофотографії. Зб.: а) х400, б)х630.



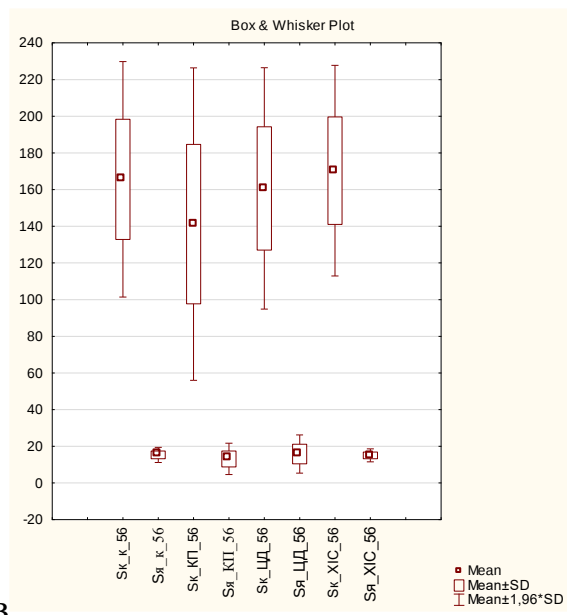
а



б



в



г

Рис. 4.14. Діаграма розподілу середніх значень показників площі кардіоміоцитів, їхніх ядер ЛШ (а), ПШ (б) ЛП (в) та ПП (г) на 56 добу експерименту. Позначення: Sk_k_56 – площа кардіоміоцитів щурів 4-ї групи, Sk_KP_56 - площа кардіоміоцитів щурів 1-ї групи, Sk_ЦД_56 - площа кардіоміоцитів щурів 2-ї групи, Sk_XIC_56 - площа кардіоміоцитів щурів 3-ї групи, Sя_k_56 – площа ядер кардіоміоцитів щурів 4-ї групи, Sя_KP_56 - площа ядер кардіоміоцитів щурів 1-ї групи, Sя_ЦД_56 - площа ядер кардіоміоцитів щурів 2-ї групи, Sя_XIC_56 - площа ядер кардіоміоцитів щурів 3-ї групи.

331,68±56,19 мкм², $p<0,05$), 18,27±5,20 мкм² (контроль – 20,27±3,84 мкм², $p<0,05$), 8,83±2,21 % (контроль – 6,63±1,35 %, $p<0,05$), у ПШ – 185,02±48,62 мкм² (контроль – 152,12±37,39 мкм², $p<0,05$), 17,93±6,26 мкм² (контроль – 18,28±4,39 мкм², $p>0,05$), 10,98±3,34 % (контроль – 8,40±2,46 %, $p<0,05$), у ЛП – 144,40±37,09 мкм² (контроль – 166,68±20,86 мкм², $p>0,05$), 12,87±4,15 мкм² (контроль – 17,03±1,69 мкм², $p<0,05$), 10,22±3,55 % (контроль – 11,57±1,50 %, $p<0,05$), у ПП – 141,20±43,47 мкм² (контроль – 165,59±32,77 мкм², $p<0,05$), 13,15±4,36 мкм² (контроль – 15,34±2,10 мкм², $p<0,05$), 10,62±3,26 % (контроль – 10,65±2,84 %, $p<0,05$).

У 2-й групі щурів виявлялись обширні вогнищеві ділянки ішемічної дегенерації кардіоміоцитів у субендокардіальній, субепікардіальній ділянках та папілярних м'язах, інколи виявлялися вогнища мікроінфарктів міокарда (рис. 4.15). За даними морфометричного аналізу площа кардіоміоцитів, їхніх ядер та ЯЦВ, у більшості випадків, суттєво не відрізняється від контрольних величин (див. рис. 4.14) та становить відповідно у ЛШ – 296,61±60,96 мкм² ($p<0,05$), 22,04±4,84 мкм² ($p>0,05$), 8,37±2,57 % ($p<0,05$), у ПШ – 226,45±78,14 мкм² ($p>0,05$), 20,31±6,01 мкм² ($p>0,05$), 10,25±2,18 % ($p<0,05$), у ЛП – 159,44±41,57 мкм² ($p<0,05$), 16,05±5,67 мкм² ($p>0,05$), 11,37±3,2 % ($p>0,05$),

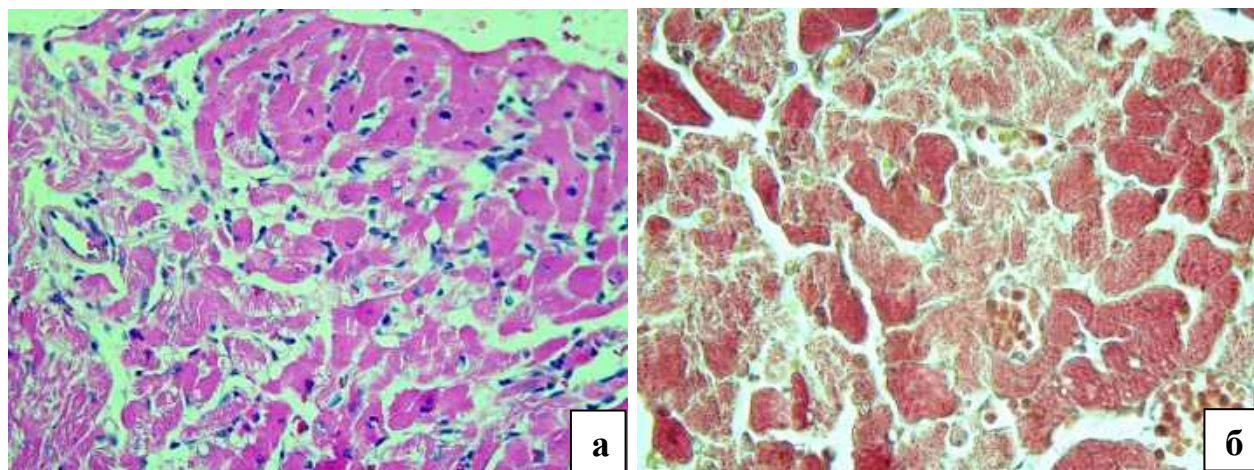


Рис. 4.15. Виразений інтерстиційний набряк, розволокнення шарів міокарда (а) та локальні ділянки ішемічної дегенерації кардіоміоцитів (а-б) у ЛШ щурів із СЦД на 56 добу експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозин (а), трихром за Массоном (б). Мікрофотографії. Зб.: а) x400, б) x630.

у ПП – $160,64 \pm 33,6$ мкм² ($p > 0,05$), $15,81 \pm 5,32$ мкм² ($p > 0,05$), $10,88 \pm 2,83$ % ($p > 0,05$).

У щурів із ХІС відмічається гіпертрофія серцевого м'яза з вогнищами асептичного запалення, вогнищового фіброзу, нейтрофільною міграцією та інфільтрацією кардіоміоцитів (рис. 4.16). Гіпертрофія міокарда шлуночків серця підтверджується і даними морфометричного аналізу (див. рис. 4.14), а саме площа кардіоміоцитів збільшується у ЛШ до $377,07 \pm 55,06$ мкм² ($p < 0,05$), у ПШ до $304,57 \pm 95,93$ мкм² ($p < 0,05$), порівняно з контрольними показниками, тоді як площа ядер кардіоміоцитів та ЯЦВ зменшуються у ЛШ відповідно до $18,22 \pm 2,72$ мкм² ($p < 0,05$) та $5,14 \pm 0,75$ % ($p < 0,05$), у ПШ – $18,61 \pm 4,12$ мкм² ($p > 0,05$) та $6,98 \pm 0,86$ % ($p < 0,05$). У передсердях морфометричні параметри кардіоміоцитів статистично значуще не відрізняються від контролю, проте є вірогідно більшими за такі у 1-ї групи тварин. Площа кардіоміоцитів, їхніх ядер та ЯЦВ відповідно склали у ЛП – $172,59 \pm 31,88$ мкм², $15,30 \pm 1,92$ мкм², $10,02 \pm 1,87$ % , у ПП – $170,33 \pm 29,29$ мкм², $15,08 \pm 1,81$ мкм², $9,94 \pm 1,72$ %.

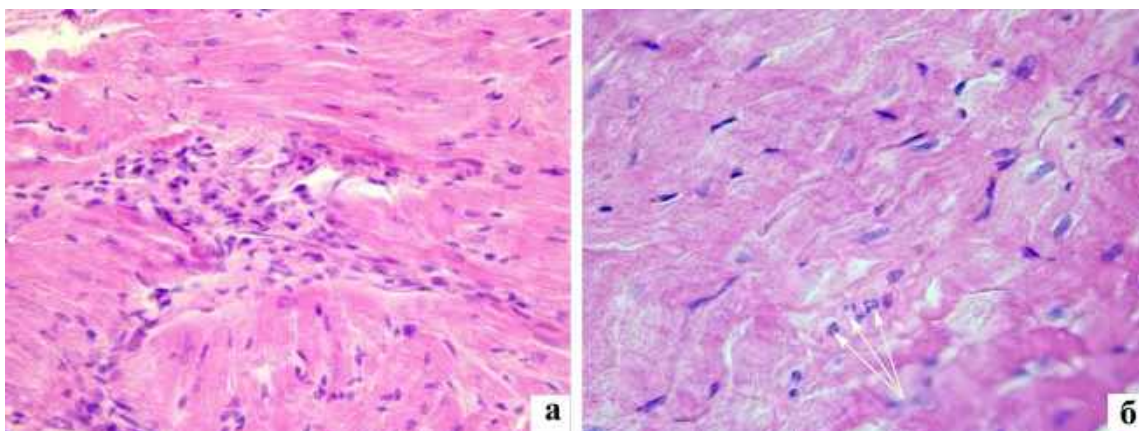


Рис. 4.16. Гіпертрофія кардіоміоцитів з вогнищами гісто-лімфоцитарної (а) та нейтрофільної (б) (показано стрілкою) інфільтраціями міокарда ЛШ 2-міс. щура на 42 добу ХІС. Забарвлення гематоксилін-еозин (а-б). Мікрофотографії. Зб.: а-б) $\times 400$.

На 56 добу експерименту в міокарді щурів 1-ї групи спостерігається поліморфізм дистрофічно деструктивних змін. У одних кардіоміоцитах виявляються гідропічна дистрофія та колікваційний некроз (рис. 4.17 а), які

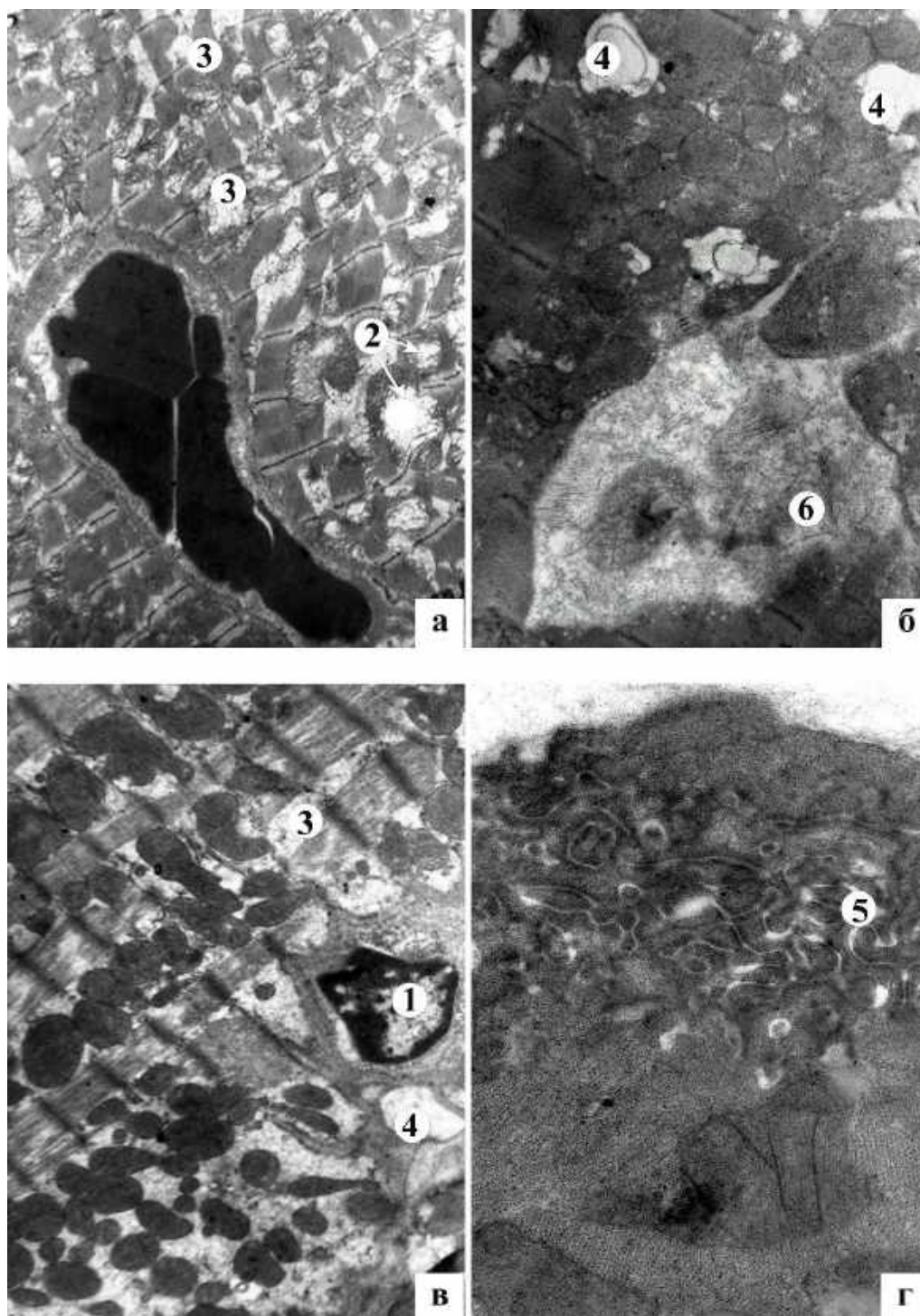


Рис. 4.17. Вакуольна дистрофія (б), колікваційний некроз (а), некроптоз (в) та кардіофіброз (г) міокарда ЛШ 2-міс щурів 1-ї групи на 56 добу експерименту. Електронні мікрофотографії. Зб.: а) x4800; б) x6400; в) x8000; г) x16000.

Позначення: 1 – ядро кардіоміоцита, 2 – деструктивно-змінені мітохондрії, 3 – лізис міофібрил, 4 – вакуолі, 5 – кардіосклероз, 6 – фіброз міокарда.

характеризуються лізисом міофіламенів, набряком саркоплазми, частковим та повним руйнуванням внутрішньої мембрани мітохондрій, каріолізисом та появою аутофаголізосом. В інших – на тлі вакуольної дистрофії відмічаються компенсаторні внутрішньоклітинні регенераційні процеси (рис. 4.17 б), у третіх – некроптоз (рис. 4.17 в). Досить частим явищем є процеси внутрішньоміокардіального фіброзу (див. рис. 4.17 б). Досить рідким явищем є повне руйнування та фіброз кардіоміоцитів (рис. 4.17 г) після перенесеного мікроінфаркту.

У 2-ї групи щурів на ультраструктурному рівні в міокарді переважають процеси вакуольної дистрофії та колікваційного некрозу (рис. 4.18). При цьому поряд із деструктивно-зміненими кардіоміоцитами зустрічаються клітини із збереженою ультраструктурою та внутрішньоклітинними регенераційними процесами. Досить часто виявляються дрібні вогнища периваскулярного та інтерстиційного міокардіального фіброзу.

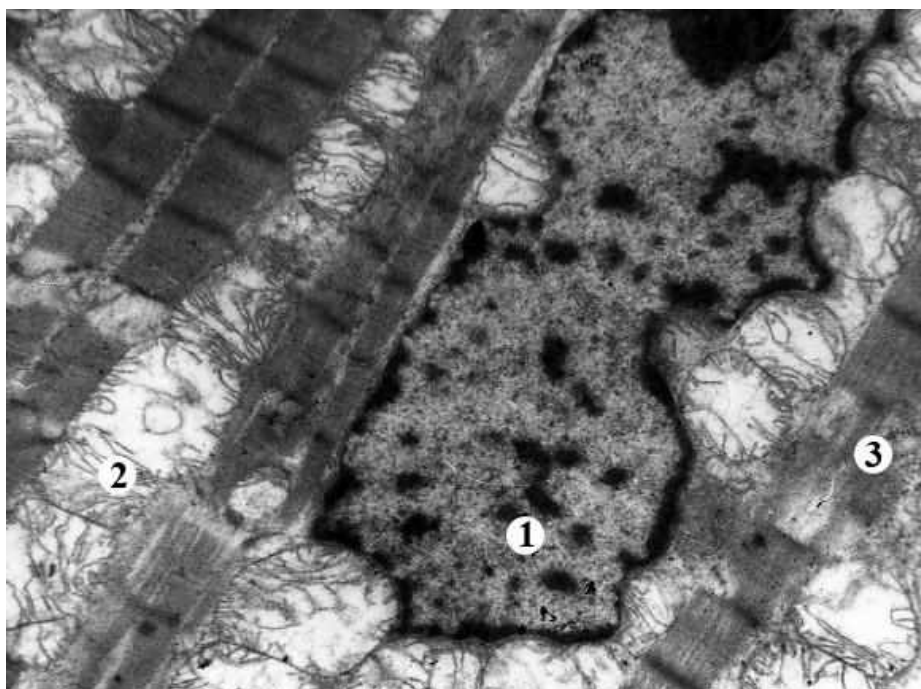


Рис. 4.18. Колікваційний некроз (б) у міокарді ЛШ 2-міс щурів 2-ї групи на 56 добу експерименту. Електронна мікрофотографія. Зб.:х6400.

Позначення: 1 – ядро кардіоміоцита, 2 – деструктивно-змінені мітохондрії, 3 – лізис міофібрил.

У 3-й групі щурів на 42 добу постійного впливу хронічного стресу відмічається гіпертрофія шлуночків міокарда та міжшлуночкової перетинки. На ультраструктурному рівні у кардіоміоцитах спостерігаються: каріопікноз, гіпертрофія і гіперплазія міофібрил і мітохондрій (рис. 4.19). Останні мають різні форму, розміри та електронну щільність.

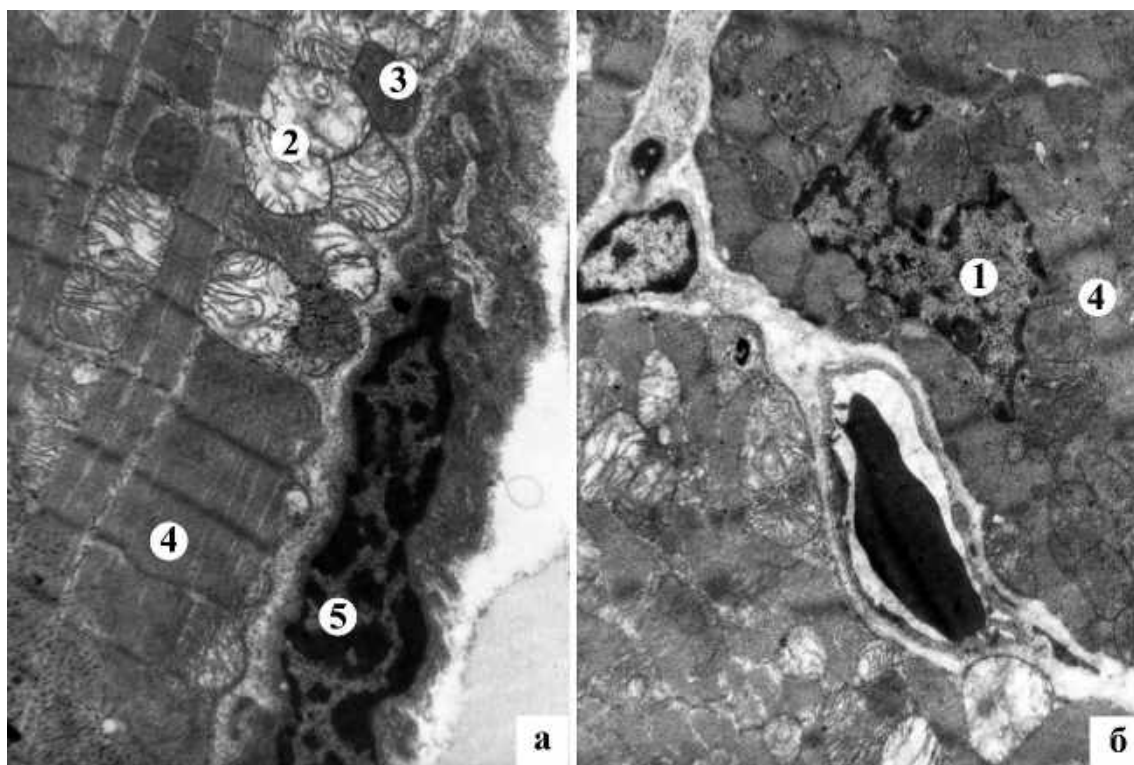


Рис. 4.19. Вакуольна гіпертрофія кардіоміоцитів (а) та каріопікноз (б) у кардіоміоцитах міокарда ЛШІ серця 2-міс щурів на 42 добу впливу ХІС. Електронні мікрофотографії. Зб.: а-б) $\times 6400$.

Позначення: 1 – ядро кардіоміоцита, 2 – деструктивно-змінені мітохондрії, 3 – звичайні мітохондрії, 4 – міофібрили, 5 – ядро ендотеліоцита.

4.2. Вікові особливості ультраструктурної перебудови секреторних передсердних кардіоміоцитів при змодельованих патологіях

У контрольної групи щурів СПК мають типову будову та не відрізняються від таких 6-міс. щурів. У центрі клітини розміщене округлої форми ядро, біля якого розташовані структурні компоненти комплексу Гольджі, молоді та зрілі СГ (рис. 4.20 а). Між міофібрилами та мітохондріями розташовуються

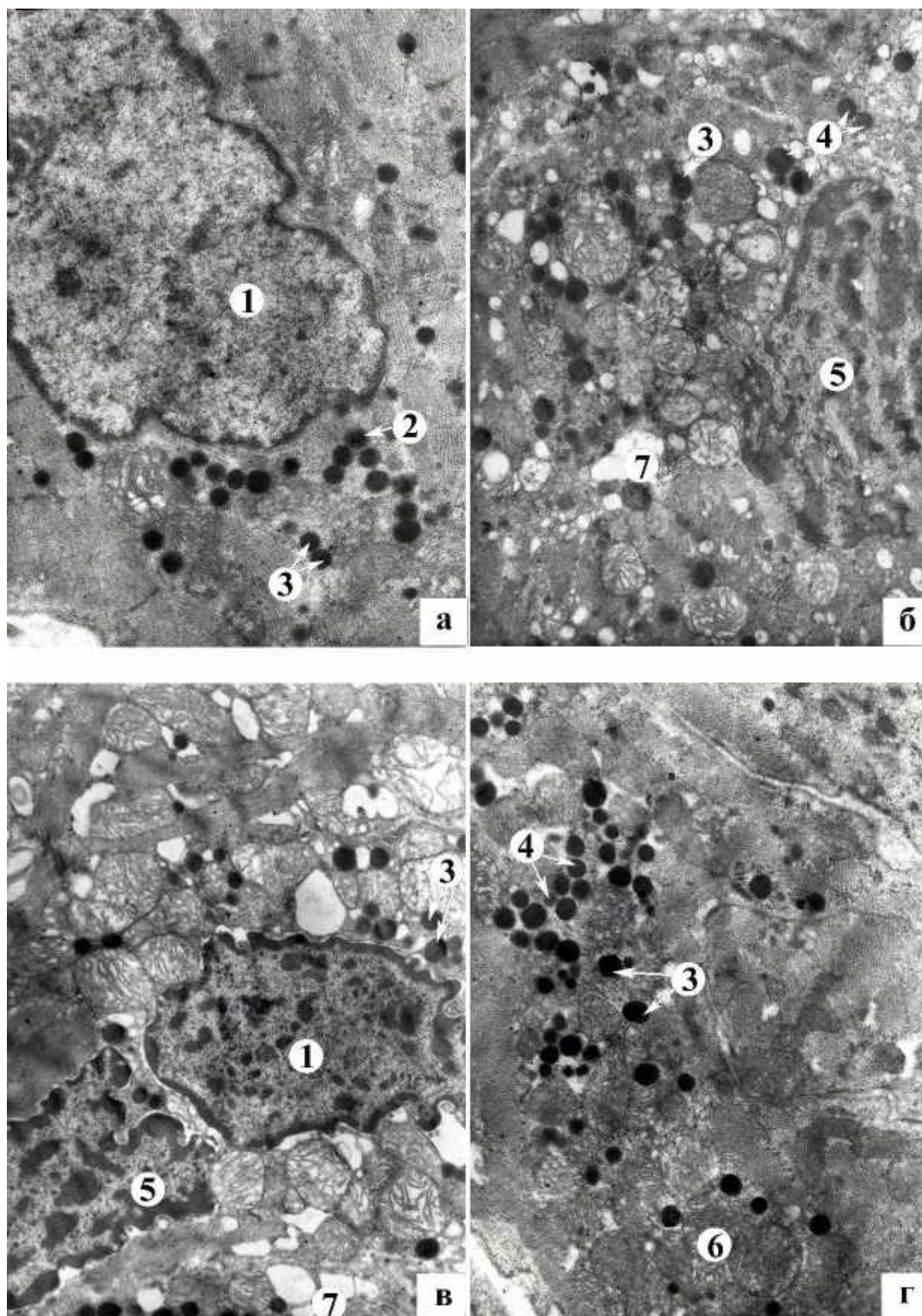


Рис. 4.20. Вікові особливості ультраструктури СПК контрольної 2-міс щурів (а) 1-ї (б), 2-ї (в) та 3-ї (г) груп на 14 добу експерименту. Електронні мікрофотографії. Зб.: а)х9600; б, г)х8000; в)х6400.

Позначення: 1 – ядро кардіоміоцита, 2 – СГ 1-го типу, 3 – СГ 2-го типу, 4 – СГ 3-го типу, 5 – каріорексис, 6 – мітохондрія, 7 – розширені цистерни саркоплазматичної сітки.

переважно молоді СГ, а підсарколемою – дифундуючі. Особливістю морфо-функціональної організації СПК 2-міс щурів є менша об'ємна щільність СГ у передсердях і шлуночках, порівняно з 6-міс. щурами, за винятком ЛВ (табл. 4.1). Ще однією особливістю є те, що у різних відділах серця превалює об'ємна щільність СГ 2-го типу, а найменше є СГ 1-го типу. Таким чином, у молодих щурів процеси накопичення СГ в клітині переважають над процесами синтезу і виведення ПНУП із СПК.

Таблиця 4.1

**Морфометричний аналіз змін об'ємної щільності СГ різних типів у
СПК вушок і передсердь серця на 14 добу експерименту ($M \pm SD$, %)**

Група тварин	Ділянка міокарда	СГ 1-го типу	СГ 2-го типу	СГ 3-го типу	Всього
1 група	ПВ	1,42±0,09	3,85±0,23*	4,26±0,45*	9,53±0,32*
	ЛВ	1,26±0,11*	2,54±0,31*	2,96±0,14*	6,76±0,29*
	ПП	1,23±0,09	1,65±0,17*	2,64±0,21*	5,62±0,34*
	ЛП	0,94±0,04*	1,35±0,08*	2,13±0,16*	4,42±0,18*
2 група	ПВ	1,41±0,12	3,86±0,21*	3,75±0,29*	9,02±0,21*
	ЛВ	1,23±0,09*	2,53±0,17*	3,31±0,22*	7,07±0,63*
	ПП	1,21±0,07	1,78±0,09*	2,94±0,14*	5,95±0,27*
	ЛП	1,03±0,05*	1,45±0,11*	2,38±0,13*	4,86±0,31*
3 група	ПВ	0,76±0,19*	2,51±0,16*	3,07±0,21*	6,34±0,32*
	ЛВ	0,62±0,12*	2,46±0,17*	2,84±0,19*	5,92±0,39*
	ПП	0,73±0,04*	1,28±0,08	2,76±0,15*	4,77±0,32*
	ЛП	0,12±0,03*	0,75±0,07*	1,74±0,14*	2,61±0,21*
4 група	ПВ	1,39±0,13	3,45±0,18	2,04±0,29	6,88±0,36
	ЛВ	1,06±0,11	3,13±0,18	2,01±0,14	6,20±0,48
	ПП	1,03±0,08	1,18±0,14	2,04±0,13	4,25±0,31
	ЛП	0,60±0,05	1,15±0,09	1,09±0,15	2,84±0,21

Примітки: * $p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з контрольною групою.

У 1-й і 2-й групах спостерігається виражена перебудова ультраструктури СПК направлена на підвищення їхньої секреторної активності (рис. 4.20 б-в). Відмічається гіпертрофія і гіперплазія цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки та каналців і пухирців комплексу Гольджі поряд із збільшенням об'ємної щільності СГ. Останні утворюють скупчення підсарколемально та між міофібрилами. Особливістю вікової ультраструктурної перебудови СПК у 1-й і

2-й групах 2-міс щурів є каріопікноз і каріорексис, що призводить до вірогідного зменшення площі ядер кардіоміоцитів передсердь (див. рис. 4.4). Як і у 6-міс щурів об'ємна щільність СГ у цих групах зростає за рахунок збільшення усіх їхніх типів, проте найбільший відсоток складають СГ 3-го типу (див. табл. 4.1). У щурів із коморбідною патологією простежується тенденція до переважання процесів виділення ПНУП з клітини, на що вказує більший відсоток об'ємної щільності СГ 3-го типу у різних відділах серця, порівняно з 2-ю групою та контролем (див. табл. 4.1).

На тлі одноразового впливу стресу у щурів 3-ї групи відмічається збільшення СГ 3-го типу на тлі зменшення їхньої загальної об'ємної щільності (див. табл. 4.1). При цьому СГ, в основному, розташовуються на периферії саркоплазми між міофібрилами та підсарколемально (рис. 4.20 г). Такий кількісний перерозподіл СГ вказує на посилене виведення ПНУП з СПК.

На 28-у добу експерименту у щурів 1-ї та 2-ї дослідних груп в міокарді передсердь і вушок у СПК виявляються дистрофічно деструктивні зміни за типом вакуольної дистрофії та колікваційного некрозу (рис. 4.21 а-б). При цьому на тлі таких змін простежуються різні ступені наповненості СГ СПК, що вказує на активні процеси секреції у них та підтверджується даними морфометричного і статистичного аналізів. Так, об'ємна щільність СГ у 1-й і 2-й групах щурів вірогідно збільшується, порівняно з попереднім етапом спостереження і контролем за рахунок дифундуючих СГ (табл. 4.2). При цьому об'ємна щільність молодих та зрілих СГ вірогідно не збільшується, порівняно з 14-ю добою і залишається вищою за показники контролю (див. табл. 4.2). Такий перерозподіл СГ вказує на інтенсивні процеси синтезу, накопичення та виведення ПНУП із клітини, при чому виведення переважає над процесами синтезу і накопичення.

У 3-й групі щурів, які перебували за умов 14-денного впливу стресу відмічається посилення процесів синтезу і секреції ПНУП у СПК, на що вказує статистично значуще збільшення СГ за рахунок їх 1-го і 3-го типів порівняно попереднім терміном експерименту (див. табл. 4.2). На ультраструктурному

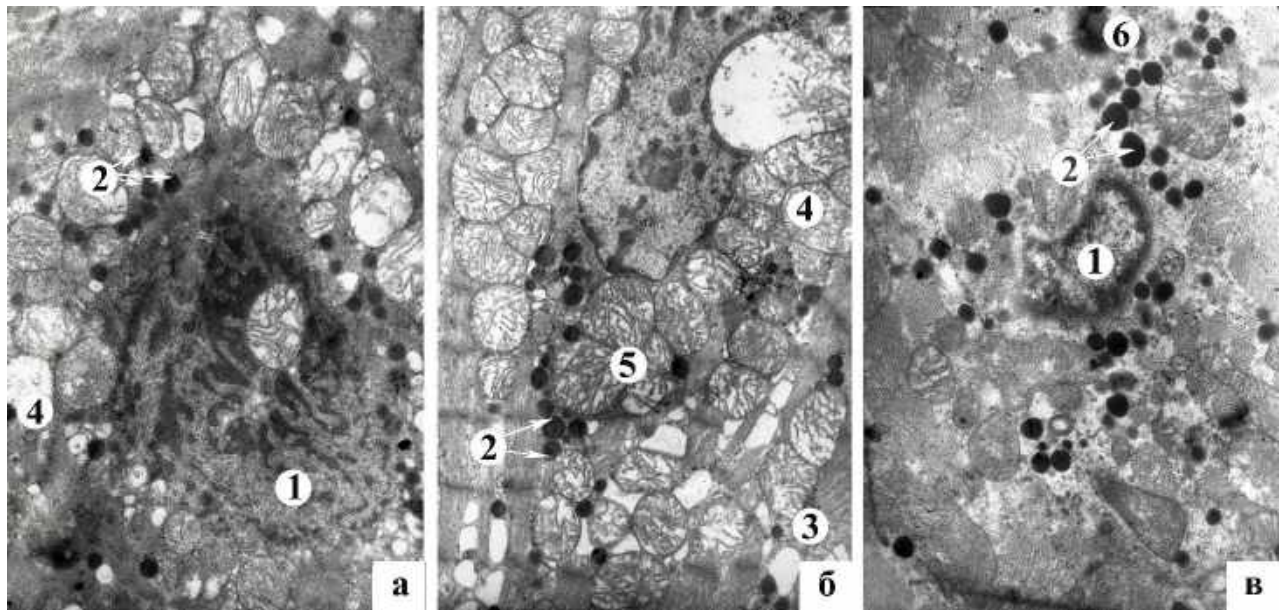


Рис. 4.21. Особливості ультраструктури СПК ПВ серця щурів 1-ї (а), 2-ї (б) та 3-ї груп (в) щурів на 28-у добу експерименту. Електронні мікрофотографії. Зб.: а, в)х8000; б) х6400.

Позначення: 1 – ядро кардіоміоцита, 2 – СГ, 3 – розширені цистерни саркоплазматичної сітки, 4 – деструктивно-змінена мітохондрія, 5 – мітохондрії із збереженою ультраструктурою, 6 – лізосома.

Таблиця 4.2

Морфометричний аналіз змін об'ємної щільності СГ різних типів у СПК вушок і передсердь серця на 28 добу експерименту ($M \pm SD$, %)

Група тварин	Ділянка міокарда	СГ 1-го типу	СГ 2-го типу	СГ 3-го типу	Всього
1	2	3	4	5	6
1 група	ПВ	$1,59 \pm 0,07^{\#}$	$3,84 \pm 0,15^*$	$4,62 \pm 0,26^{*\#}$	$10,05 \pm 0,29^{*\#}$
	ЛВ	$1,35 \pm 0,05^*$	$2,65 \pm 0,39$	$3,57 \pm 0,06^{*\#}$	$7,57 \pm 0,24^{*\#}$
	ПП	$1,34 \pm 0,06^*$	$1,76 \pm 0,21^*$	$2,86 \pm 0,04^{*\#}$	$5,96 \pm 0,28^{*\#}$
	ЛП	$1,09 \pm 0,07^*$	$1,38 \pm 0,29^*$	$2,59 \pm 0,26^{*\#}$	$5,06 \pm 0,29^{*\#}$
2 група	ПВ	$1,72 \pm 0,15^{\#}$	$3,62 \pm 0,23$	$4,05 \pm 0,26^{*\#}$	$9,39 \pm 0,21^{*\#}$
	ЛВ	$1,25 \pm 0,07^*$	$2,82 \pm 0,17^*$	$3,75 \pm 0,18^{*\#}$	$7,82 \pm 0,63^{*\#}$
	ПП	$1,35 \pm 0,09^*$	$1,81 \pm 0,08^*$	$3,07 \pm 0,16^*$	$6,23 \pm 0,49^{*\#}$
	ЛП	$1,07 \pm 0,06^*$	$1,48 \pm 0,11^*$	$2,94 \pm 0,17^{*\#}$	$5,49 \pm 0,32^{*\#}$
3 група	ПВ	$1,45 \pm 0,21^{\#}$	$3,05 \pm 0,26^{\#}$	$3,47 \pm 0,25^{*\#}$	$7,97 \pm 0,24^{*\#}$
	ЛВ	$1,24 \pm 0,07^{\#}$	$2,93 \pm 0,17^{*\#}$	$3,37 \pm 0,14^{*\#}$	$7,54 \pm 0,26^{*\#}$
	ПП	$0,96 \pm 0,05^{\#}$	$1,43 \pm 0,09^{\#}$	$3,05 \pm 0,17^{*\#}$	$5,44 \pm 0,36^{*\#}$
	ЛП	$0,68 \pm 0,04^{\#}$	$1,14 \pm 0,09^{\#}$	$2,51 \pm 0,17^{*\#}$	$4,33 \pm 0,29^{*\#}$

продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6
4 група	ПВ	1,51±0,12	3,25±0,21	2,51±0,75	7,27±0,56
	ЛВ	1,02±0,09	2,64±0,12	2,02±0,08	5,68±0,24
	ПП	1,05±0,06	1,35±0,68	2,36±0,07	4,76±0,23
	ЛП	0,71±0,04	1,18±0,21	1,21±0,06	3,1±0,25

Примітки:

- 1) * $p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з контрольною групою;
- 2) # $p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з попереднім терміном дослідження.

рівні СПК містять гіпертрофовані елементи комплексу Гольджі у міжканальцевій гіалоплазмі якого можна прослідкувати процеси формування програнул та СГ 1-го типу (рис. 4.21 в). Більшість зрілих і дифундуючих СГ розташовані підсарколемально та між міофібрилами.

На 56-у добу експерименту деструктивні процеси у СПК посилюються і є найбільш вираженими у щурів із коморбідною патологією. В одних СПК виявляється парціальний некроз (рис. 4.22 а), в інших – вакуольна дистрофія та колікваційний некроз (рис. 4.22 б), в третіх – простежуються скупчення СГ нагромаджуються в різних відділах клітини в тому числі і підсарколемально. На тлі дистрофічно деструктивних змін об'ємна щільність СГ вірогідно зменшується порівняно з показниками попереднього терміну експерименту, в основному, за рахунок молодих і зрілих їхніх форм (табл. 4.3), що вказує на порушення процесів синтезу ПНУП.

У щурів із СЦД дистрофічно деструктивні зміни у СПК проявляються каріопікнозом, розволокненням та лізисом міофіламентів, руйнуванням крист мітохондрій, вираженим розширенням цистерн саркоплазматичної сітки (рис. 4.23). Між СПК можна побачити розростання колагенових волокон та активні фібробласти і міофібробласти (див. рис. 4.23 б). Апоптичних процесів у СПК нам виявити не вдалося на відміну від скоротливих кардіоміоцитів шлуночків. Поряд із збереженими СПК зустрічаються із колікваційним та парціальним некрозами.

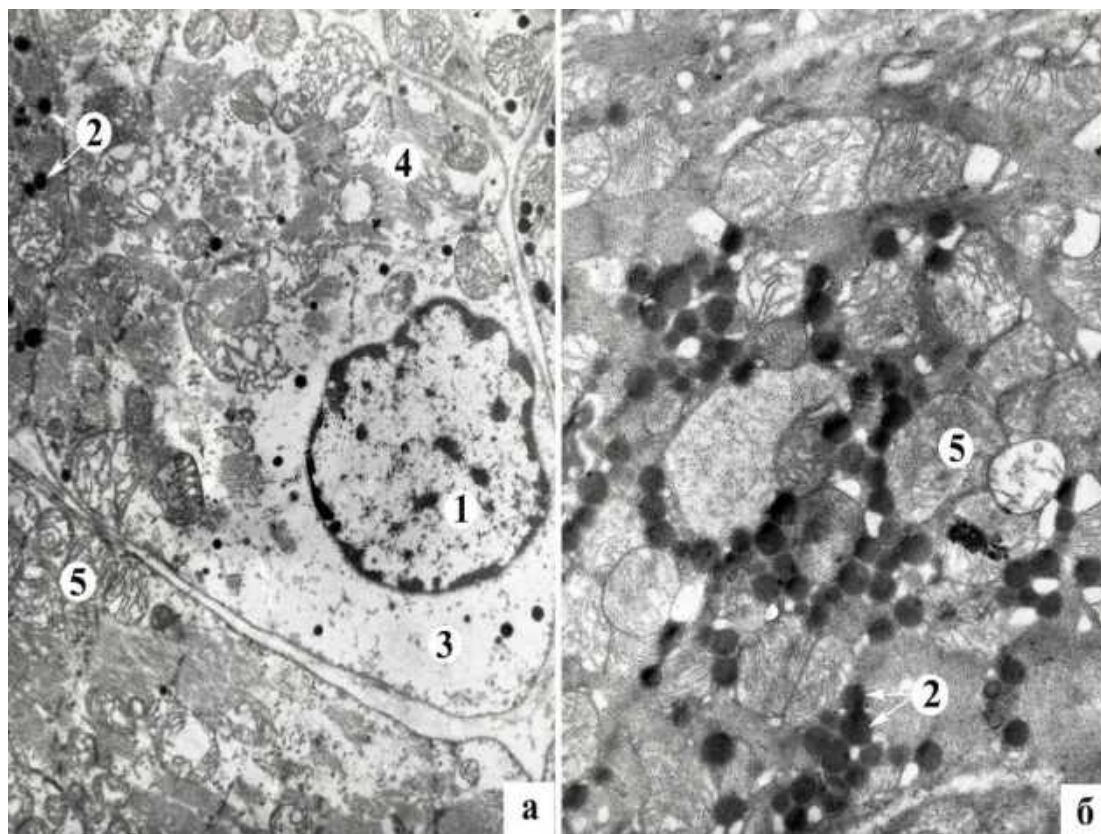


Рис. 4.22. Парціальний некроз СПК ПП (а) та посилення функціональної активності СПК ПВ (б) серця щурів 1-ї групи в на 56-у добу експерименту. Електронні мікрофотографії. Зб.: а)х4800; б) х8000.

Позначення: 1 – ядро кардіоміоцита, 2 – СГ, 3 – підсарколемальний набряк, 4 – лізис міофібрил, 5 – мітохондрія.

Незважаючи на дистрофічно деструктивні процеси у СПК, вони продовжують синтез та секрецію ПНУП. Так, за даними статистичного аналізу об'ємна щільність СГ у СПК зменшується за рахунок СГ 1-го і 2-го типів порівняно з 28-ю добою досліду (див. табл. 4.3). При цьому ці процеси є вірогідними тільки у вушках серця, тоді як у СПК передсердь об'ємна щільність СГ 1-го і 2-го типу статистично значуще не відрізняються від показників контролю та попереднього терміну спостереження. Об'ємна щільність СГ 3-го типу залишається вищою за показники контролю, що вказує на активні процеси виведення ПНУП із СПК.

**Морфометричний аналіз змін об'ємної щільності СГ різних типів у
СПК вушок і передсердь серця на 56 добу експерименту ($M \pm SD$, %)**

Група тварин	Ділянка міокарда	СГ 1-го типу	СГ 2-го типу	СГ 3-го типу	Всього
1 група	ПВ	$1,28 \pm 0,11^{*#}$	$3,04 \pm 0,15^{\#}$	$4,21 \pm 0,29^{*#}$	$8,53 \pm 0,36^{*#}$
	ЛВ	$1,04 \pm 0,07^{\#}$	$2,39 \pm 0,18^{*#}$	$3,38 \pm 0,06^{*}$	$6,81 \pm 0,24^{*#}$
	ПП	$1,04 \pm 0,06^{\#}$	$1,58 \pm 0,21^{*#}$	$2,81 \pm 0,04^{*}$	$5,43 \pm 0,28^{*#}$
	ЛП	$0,86 \pm 0,08^{\#}$	$1,28 \pm 0,23^{*}$	$2,43 \pm 0,34^{*}$	$4,57 \pm 0,39^{*#}$
2 група	ПВ	$1,41 \pm 0,15^{*#}$	$3,38 \pm 0,25^{*#}$	$3,95 \pm 0,29^{*#}$	$8,74 \pm 0,21^{*#}$
	ЛВ	$1,15 \pm 0,07^{*#}$	$2,42 \pm 0,17^{*#}$	$3,26 \pm 0,18^{*#}$	$6,83 \pm 0,51^{*#}$
	ПП	$1,04 \pm 0,08$	$1,71 \pm 0,08$	$2,97 \pm 0,16^{*}$	$5,75 \pm 0,48^{*}$
	ЛП	$0,96 \pm 0,06$	$1,35 \pm 0,12^{*}$	$2,51 \pm 0,13^{*#}$	$4,82 \pm 0,27^{*#}$
3 група	ПВ	$1,21 \pm 0,22^{*}$	$2,91 \pm 0,31$	$3,69 \pm 0,19^{*}$	$7,81 \pm 0,23^{*}$
	ЛВ	$1,06 \pm 0,05^{*#}$	$2,58 \pm 0,16^{*#}$	$3,24 \pm 0,15^{*}$	$6,88 \pm 0,27^{*#}$
	ПП	$0,78 \pm 0,05^{\#}$	$1,51 \pm 0,08^{*}$	$3,13 \pm 0,12^{*}$	$5,42 \pm 0,36^{*}$
	ЛП	$0,61 \pm 0,03^{*}$	$1,19 \pm 0,09$	$2,38 \pm 0,14^{*}$	$4,18 \pm 0,29^{*#}$
4 група	ПВ	$1,72 \pm 0,06$	$3,02 \pm 0,21$	$2,75 \pm 0,15$	$7,49 \pm 0,26$
	ЛВ	$0,89 \pm 0,07$	$1,83 \pm 0,07$	$1,97 \pm 0,06$	$4,69 \pm 0,13$
	ПП	$1,03 \pm 0,04$	$1,75 \pm 0,08$	$2,45 \pm 0,09$	$5,23 \pm 0,21$
	ЛП	$0,79 \pm 0,05$	$1,08 \pm 0,07$	$1,27 \pm 0,09$	$3,14 \pm 0,12$

Примітки:

- 1) $*p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з контрольною групою;
- 2) $^{\#}p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з попереднім терміном дослідження.

У СПК 3-ї групи щурів, які упродовж 42 діб зазнавали впливу ХІС у СПК виявляються тільки деструктивні зміни за типом вакуольної дистрофії. При цьому у СПК ми виявляли сегментарні контрактири міофібрил (рис. 4.24). Незважаючи на добре збережений білок-синтезуючий апарат, об'ємна щільність СГ 1-го типу має тенденцію до зменшення порівняно з контролем і з попереднім терміном досліду (див. табл. 4.3). Об'ємна щільність СГ 3-го типу є вірогідно вищою за контроль і статистично значуще не відрізняється від показників попереднього терміну спостереження. Такі зміни вказують на порушення процесів синтезу ПНУП та посилене його виведення із СПК.

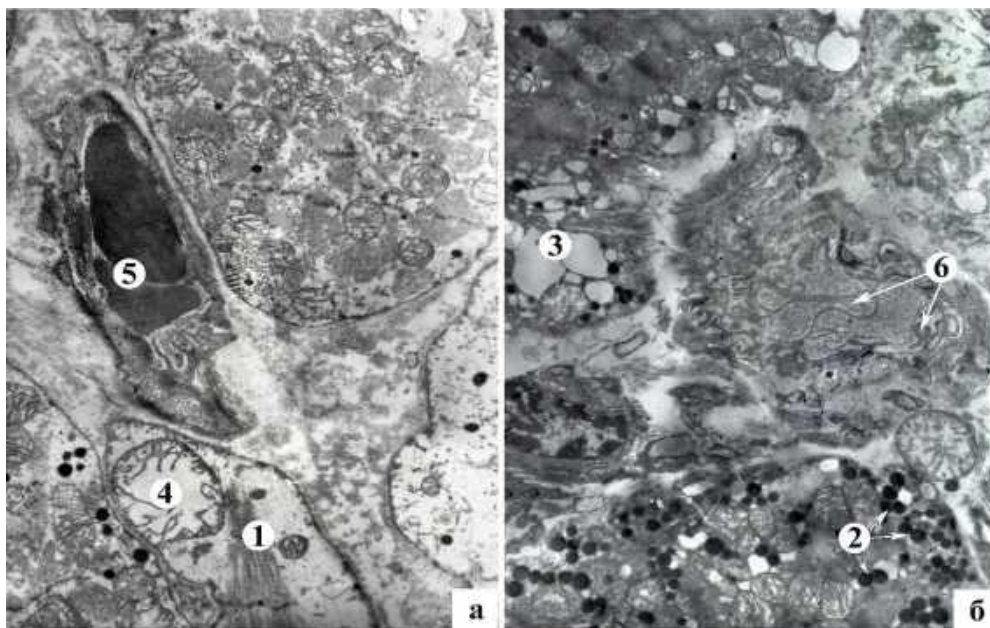


Рис. 4.23. Колікваційний некроз (а) та вакуольна дистрофія (б) СПК ПВ серця щурів 2-ї групи в на 56-у добу експерименту. Електронні мікрофотографії. Зб.: а, б) x4800.

Позначення: 1 – лізис міофібрил, 2 – СГ, 3 – розширені цистерни саркоплазматичної сітки, 4 – деструктивно-змінена мітохондрія, 5 еритроцитарні складжі, 6 – міро-і макроклазматоз.

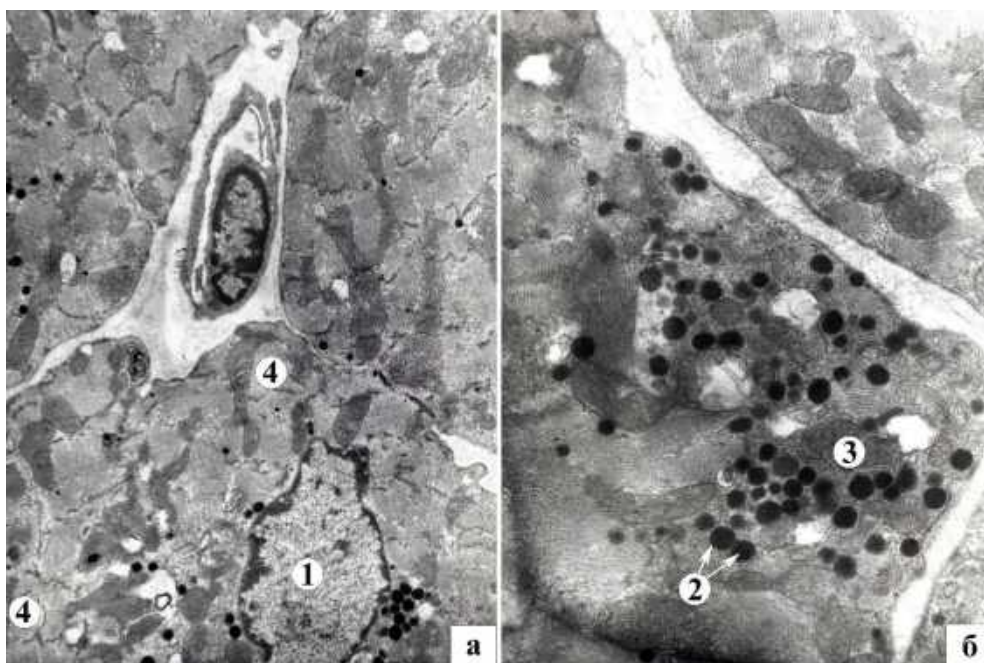


Рис. 4.24. Перебудова СПК ПВ с щурів 3-ї групи в на 42-у добу експерименту. Електронні мікрофотографії. Зб.: а, б) x4800.

Позначення: 1 – ядро СПК, 2 – СГ, 3 – мітохондрія, 4 – сегментарні контрактири.

4.3. Особливості морфологічної перебудови гемомікроциркуляторного русла міокарда 2-міс щурів за умов коморбідної патології, стрептозотоцинового цукрового діабету та хронічного іммобілізаційного стресу

Кровопостачання міокарда 2-міс щурів контрольної групи не відрізнялось від таких у дорослих щурів. Структурна організація гемомікроциркуляторного русла є типовою (див. рис. 4.1 а). Однак площа поперечного перерізу артеріол та капілярів є вірогідно меншою за 6-міс щурів, а площа просвіту більшою. Виходячи із такої особливості метричної будови судин гемомікроциркуляторного русла ІВ є меншим за такі показники у 6-міс щурів, що вказує на високу пропускну здатність мікрогемосудин (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Морфометрична характеристика судин гемомікроциркуляторного русла міокарда 2-міс щурів на 14-у добу експерименту (M±SD)

Група тварин	Досліджувані мікрогемосудини	Площа судини (мкм ²)	Площа просвіту (мкм ²)	Площа стінки (мкм ²)	ІВ, %
1 група	артеріола	190,36±14,99*	36,98±4,13* ^α	153,38±12,3	417,36±36,38*
	капіляр	12,59±1,39	5,57±0,46	7,01±1,11	125,92±17,05
	венула	279,36±41,28	152,34±20,98	127,02±13,34	83,34±6,29
2 група	артеріола	198,61±7,11*	41,04±3,40*	157,56±6,39	386,26±36,21*
	капіляр	11,53±1,25	5,44±0,40	6,09±1,27	112,79±27,47
	венула	283,65±23,49	156,39±14,37	127,26±15,23	81,37±9,63
3 група	артеріола	194,75±15,36*	44,25±5,63*	150,51±11,23	340,12±29,41*
	капіляр	11,92±1,26	5,78±1,06	6,14±0,65	106,23±18,74
	венула	276,57±43,21	149,36±20,35	127,71±19,31	85,50±8,13
4 група	артеріола	224,42±13,57	67,32±4,58	157,±10,96	324,02±18,46
	капіляр	12,06±1,04	5,96±1,02	6,10±0,86	105,34±24,74
	венула	285,78±46,77	151,78±22,01	134,01±25,65	87,91±7,10

Примітка:

- 1) *p < 0,05 – вірогідність показників порівняно з 4-ю групою;
- 2) ^αp < 0,05 – вірогідність показників порівняно з 1-ю групою.

Через 14 діб від початку експерименту в щурів 1-ї та 2-ї груп виявляються повнокров'я капілярів, венул і вен, натомість у приносній ланці гемомікроциркуляторного русла більшість судин мають щілиноподібний простір внаслідок їхнього спазму (рис. 4.25). У 1-й та 2-й групах щурів виявляються еритроцитарні складжі у мікрогемосудинах (див. рис. 4.25 а-б).

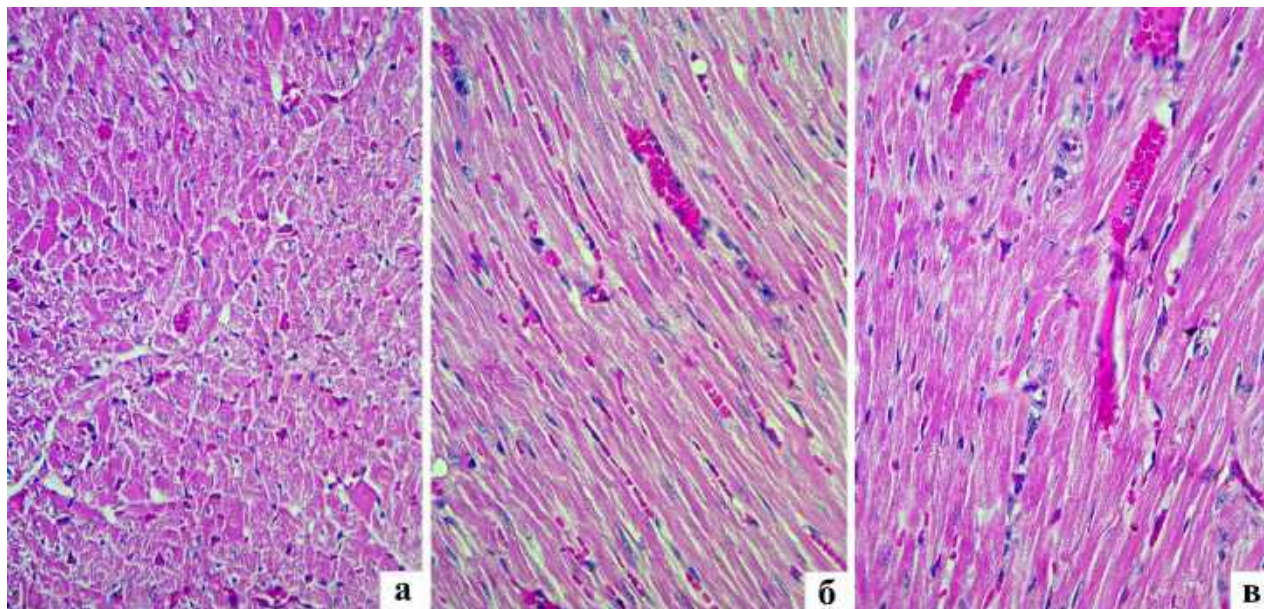


Рис. 4.25. Повнокров'я міокарда ЛШ 1-ї (а) та 2-ї груп (б) щурів на 14-у добу розвитку СЦД. Спазм судин приносної ланки гемомікроциркуляторного русла міокарда ЛШ 3-ї групи щурів (в) на 1-у добу після дії стресового чинника. Забарвлення гематоксилін-еозин (а-в). Мікрофотографії. Зб.: а)х200, б-в) х400.

Згідно даних морфометричного аналізу площа артеріол вірогідно зменшується у 1-3-й групах тварин за рахунок зменшення площі їхнього просвіту (див. табл. 4.4). Така морфометрична перебудова артеріол призводить до різкого зменшення їхньої пропускної здатності та підтверджується вірогідним збільшенням ІВ відповідно у 1 групі в 1,3 %, у 2-й групі в 1,2 %, у 3-й групі порівняно з контрольними показниками (див. табл. 4.4). При цьому змін зі сторони обмінної та ємнісної ланки гемомікроциркуляторного русла не спостерігалось (див. табл. 4.4).

На ультраструктурному рівні виявлено особливості структурної перебудови ендотеліоцитів капілярів 2-міс щурів. У досліджуваних групах в переважній більшості капілярів виявляються підвищеної електроннооптичної щільності капіляри з чисельними піноцитозними пухирцями (рис. 4.26), що може вказувати на посилення трансендотеліального обміну при змодельованих патологіях. Окрім того, у 1-й та 2-й групах тварин на 14-у добу експерименту в просвіті капілярів з'являються еритроцитарні складжі у вигляді монетних стовпчиків, простежуються явища мікроклазматозу та адгезії тромбоцитів і еритроцитів до люменальної поверхні ендотеліоцитів (див. рис. 4.26). Такі зміни в морфологічній будові капілярів призводять до погіршення кровотоку, а як наслідок до гемічної гіпоксії тканин.

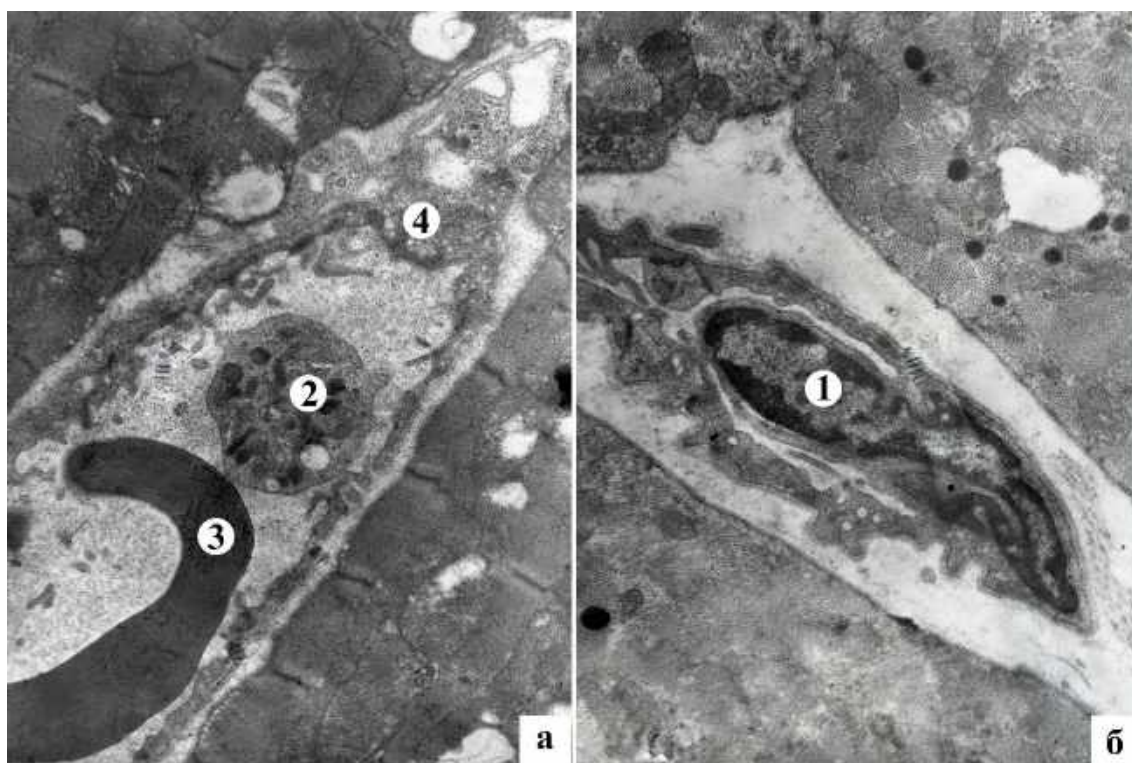


Рис. 4.26. Ультраструктурна перебудова капілярів міокарда 2-міс щурів ПШ (а) 1-ї групи та ЛШ (б) 2-ї групи щурів на 14-у добу експерименту. Електронні мікрофотографії. Зб.: а) $\times 6400$; б) $\times 8000$.

Позначення: 1 – ядро ендотеліоцита, 2 – тромбоцит, 3 – еритроцит, 4 – мікропіноцитозні пухирці.

У щурів 3-ї групи на ультраструктурному рівні спостерігались щілиноподібної форми спазмовані артеріоли, а в капілярах простежувались виражені ознаки мікроклазматозу люменальної поверхні ендотеліоцитів капілярів (рис. 4.27). У периваскулярних просторах трапляються мастоцити із різним ступенем дегрануляції.

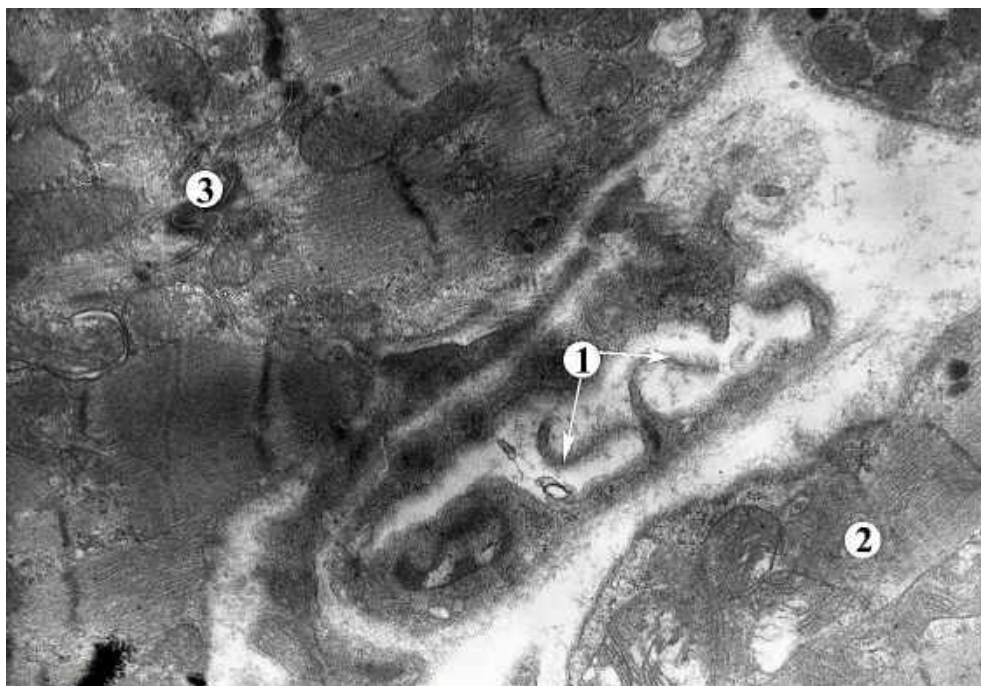


Рис. 4.27. Особливості ультраструктури капіляра міокарда на 1-у добу після впливу стресового чинника. Електронна мікрофотографія. Зб.: x8000.

Позначення: 1 – мікроклазматоз, 2 – кардіоміоцит, 3 – вставний диск.

На 28-у добу експерименту в щурів із коморбідною патологією та СЦД відмічається переповнення еритроцитарними масами та складжами приносячої і обмінної ланок гемомікроциркуляторного русла на тлі розширення венул, вен, синусоїдів (рис. 4.28).

За даними морфометричного дослідження та статистичного аналізу в 1-й та 2-й групах тварин зміни з боку приносячої ланки гемомікроциркуляторного русла міокарда мають однакову тенденцію. Порівняно із контролем та 14-ю добою спостереження відмічається збільшення площі артеріол за рахунок потовщення їхньої стінки, що призводить до збільшення ІВ та вказує на

зниження пропускної здатності цих судин (табл. 4.5). Натомість у ємнісній ланці гемомікроциркуляторного русла відмічається збільшення площі венул за рахунок розширення площі їхнього просвіту. У капілярах простежується потовщення їхньої стінки як порівняно з попереднім терміном експерименту, так і з контролем, що призводить до збільшення ІВ та зменшення їхньої пропускної здатності (див. табл. 4.5.) Такі зміни мікрогемосудин вказують на розвиток циркуляторної гіпоксії в міокарді та порушення мікроциркуляції.

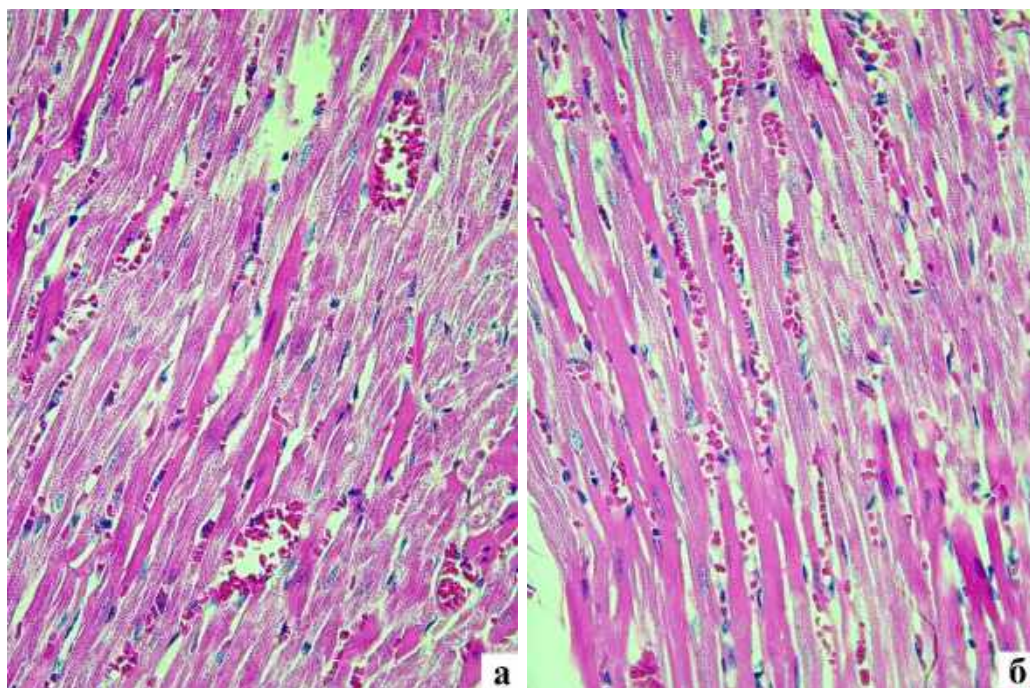


Рис. 4.28. Еритроцитарні складжі у мікрогемосудинах міокарда щурів із коморбідною патологією (а) та СЦД (б) на 28-у добу змодельованих патологій. Забарвлення гематоксилін-еозин (а-б). Мікрофотографії. Зб.: а, б)х400.

У щурів із ХІС на 28-у добу змодельованих патологій кровоносне русло виглядає більш розрідженим ніж у контрольної групи щурів (рис. 4.10 б). При цьому зі сторони артеріол відмічалось зменшення площі їхнього просвіту, що призводило до вірогідного зростання ІВ, порівняно з контрольними показниками (див. табл. 4.5). З боку капілярів спостерігалось збільшення їхньої площі за рахунок збільшення товщини їхньої стінки, що призводило до зростання ІВ порівняно з контрольними величинами та показниками

попереднього терміну спостереження. З боку ємнісної ланки ми не виявили вірогідних змін морфометричних параметрів венул порівняно з контролем(див. табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Морфометрична характеристика судин гемомікроциркуляторного русла
міокарда щурів на 28-у добу розвитку коморбідної патології**

Група тварин	Досліджу- вані мікро- гемо- судини	Площа судини (мкм ²)	Площа просвіту (мкм ²)	Площа стінки (мкм ²)	ІВ, %
1 група	артеріола	257,36±14,37	51,92±4,45* [#]	205,45±12,3* [#]	395,62±36,38* [#]
	капіляр	15,71±1,09	5,63±0,47	10,08±1,11* [#]	179,04±11,26* [#]
	венула	334,81±27,63 [#]	181,95±16,73* [#]	145,36±23,64	79,89±7,97*
2 група	артеріола	248,36±16,29	53,69±5,42 [#]	194,67±15,29	362,58±30,17* [#]
	капіляр	15,04±1,07	6,01±0,42	9,03±1,08* [#]	150,25±24,58* [#]
	венула	342,69±25,64 [#]	189,74±21,36* [#]	152,95±31,24 [#]	80,61±7,98*
3 група	артеріола	239,83±25,61	59,45±6,22*	180,08±17,61	302,91±28,17* [#]
	капіляр	14,05±0,86	6,03±0,43*	8,02±0,87* [#]	133,00±14,65* [#]
	венула	322,69±25,64 [#]	162,29±14,31 [#]	160,40±28,31 [#]	98,83±7,66 [#]
4 група	артеріола	253,87±23,65 [#]	68,39±3,79	185,48±11,46 [#]	271,21±20,94 [#]
	капіляр	13,04±1,02	6,84±0,76	6,20±0,45	90,34±8,72
	венула	315,79±49,44	166,96±24,21	148,83±26,34	88,97±6,59

Примітка:

- 1) *р <0,05 – вірогідність показників порівняно з 4-ю групою;
- 2) °р <0,05 – вірогідність показників порівняно з 1-ю групою;
- 3) #р <0,05 – вірогідність показників порівняно з попереднім терміном дослідження.

На ультраструктурному рівні, як і на гістологічному у 1-й та 2-й дослідних групах спостерігаються гемореологічні порушення крові такі як: адгезія формених елементів крові, зокрема, тромбоцитів і еритроцитів до ендотеліоцитів, еритроцитарні складжі, мікро- і макроклазматоз, мікротромби (рис. 4.29 а, 4.30 а). В ендотеліоцитах мікрогемосудин виявляються каріопікноз і каріорексис, потовщення периферійної зони внаслідок набряку та наявності середніх і дрібних вакуоль (рис. 4.29 б). Подекуди відмічається руйнування та десквамація частини ендотеліоцитів із оголенням базальної мембрани. При цьому остання є потовщеною і гомогенізованою.

У артеріолах щурів 1-ї та 2-ї груп відмічаються ознаки вакуольної дистрофії, адвентиційна оболонка розпушена.

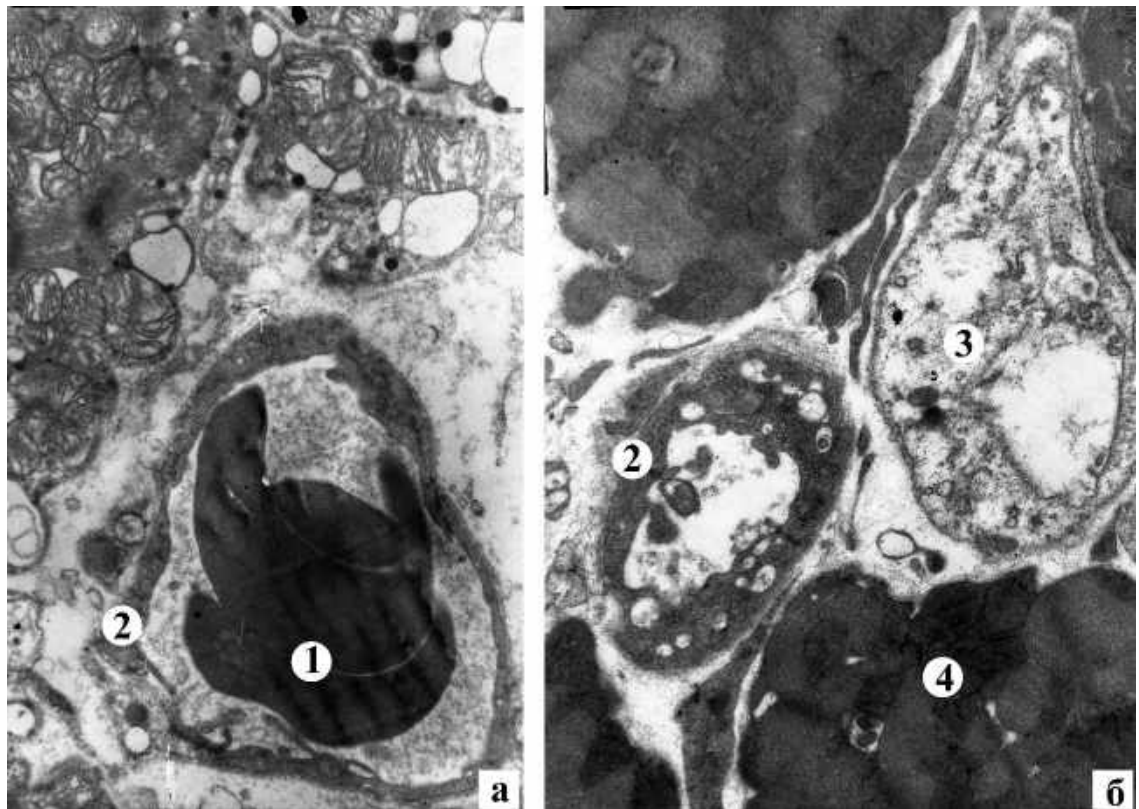


Рис. 4.29. Еритроцитарні складжі у закапілярній судині міокарда ПВ (а), набряк ендотеліоцита капіляра та парціальний некроз кардіоміоцита ЛШ (б) у щурів із коморбідною патологією на 28-у добу експерименту. Електронні мікрофотографії. Зб.: а, б)х6400.

Позначення: 1 – еритроцитарні складжі, 2 – ендотеліоцит, 3 – парціальний некроз кардіоміоцита, 4 – кардіоміоцит.

У щурів 3-ї групи у більшості ендотеліоцитів капілярів відмічаються каріопікноз та дезорганізація мембранних органел (рис. 4.30 б). При цьому периферійна зона ендотеліоцитів потовщена і містить мало мікропіноцитозних пухирців. У периваскулярних просторах візуалізуються мастоцити на різних стадіях дегрануляції. В артеріолах і венулах відмічається порушення з боку люменальної поверхні ендотеліоцитів капілярів у вигляді її випинів та відшарувань, що призводить до мікро- і макроклазматозу. В артеріолах внутрішня еластична мембрана потовщена внаслідок плазматичного просякання і втрачає свою звивистість.

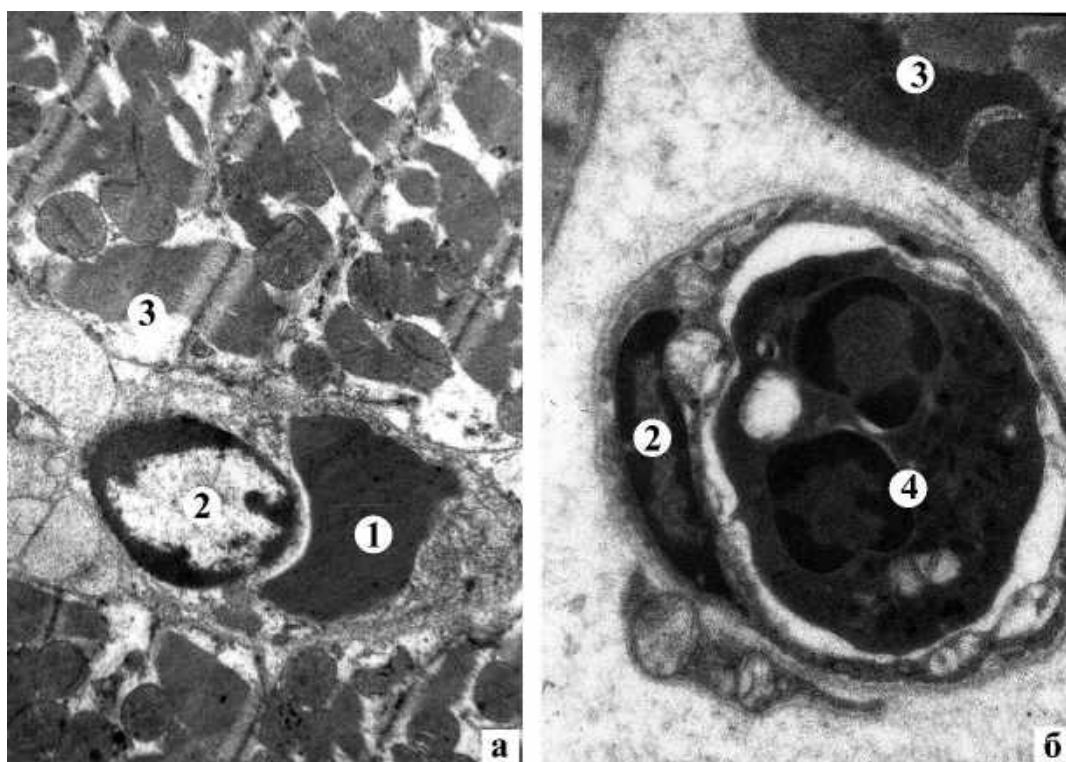


Рис. 4.30. Адгезія еритроцита у закапілярній судині міокарда ПП (а) щурів 2-ї групи на 28-у добу перебігу СЦД. Адгезія сегментарного нейтрофіла у просвіті капіляра ЛШ щурів 3-ї групи на 14 добу ХІС (б). Електронні мікрофотографії. Зб.: а)х6400, б)х12000.

Позначення: 1 – еритроцит, 2 – ядро ендотеліоцита, 3 –кардіоміоцит, 4 – сегментарний нейтрофіл.

На 56 добу експерименту в 1-й і 2-й групах тварин продовжуємо спостерігати повнокров'я в мікрогемосудинах внаслідок переповнення їх

еритроцитарними складками та мікротромбами (рис. 4.31). Подекуди спостерігається діapedез еритроцитів (див. рис. 4.31 б) та міграція лімфоцитів і нейтрофілів у мікроінфарктне вогнище. За даними морфометричного аналізу у 1-й та 2-й досліджуваних групах площа артеріол і капілярів збільшується за рахунок збільшення товщини їхньої стінки, що веде до зростання ІВ у цих мікрогемосудинах порівняно з попереднім терміном дослідження та контролем (табл. 4.6). Тоді як площа венул збільшується внаслідок збільшення площі їхнього просвіту і веде до затримки кровообігу у венозному відділі гемомікроциркуляторного русла (див. табл.4.6).

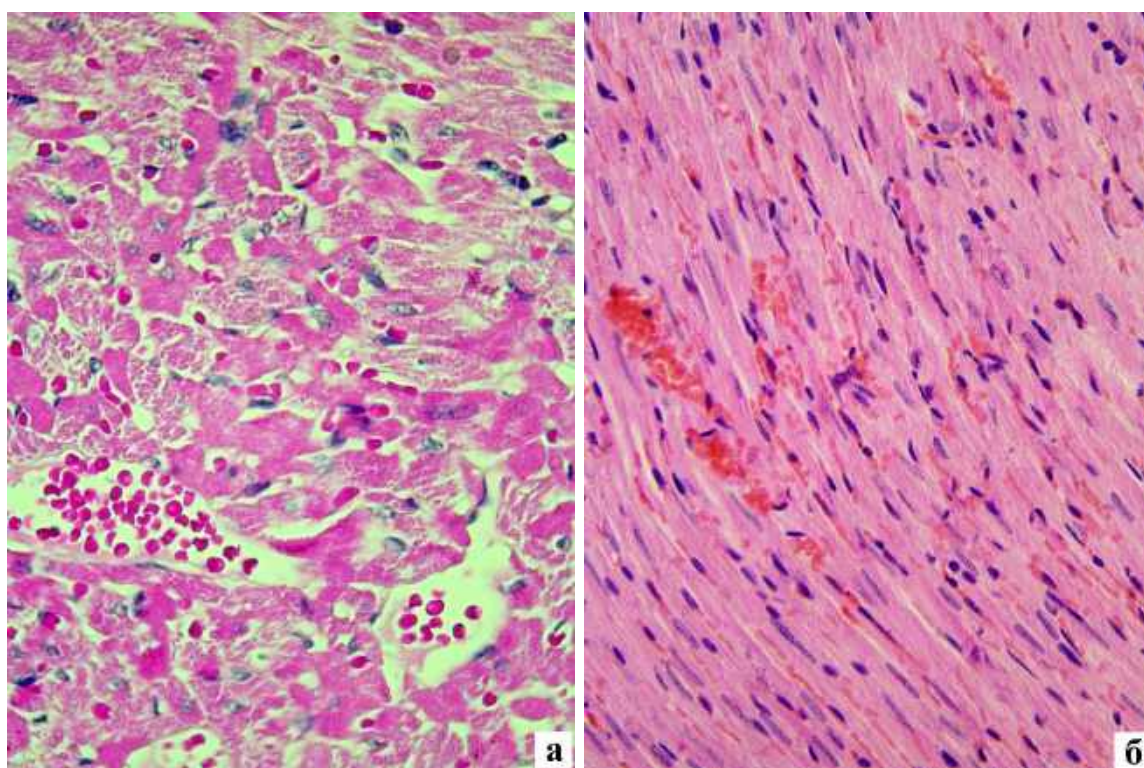


Рис. 4.31. Повнокров'я мікрогемосудин міокарда ЛШ 2-міс. щурів 1-ї (а) та 2-ї (б) груп на 56-у добу дослідження. Зabarвлення гематоксилін-еозин. Мікрофотографії. Зб.: а, б) x400.

У міокарді щурів 3-ї групи в даний термін дослідження спостерігається збіднення судинного рисунка міокарда та розростання сполучнотканинних волокон навколо судин приносної і ємнісної ланок гемомікроциркуляторного русла (рис. 4.32). При цьому площа артеріол, їхньої стінки та ІВ є вірогідно

меншими, порівняно з 1-2-ю групами, що вказує на краще кровопостачання міокарда в цій групі (див. табл. 4.6). Проте, порівняно з контрольними показниками, ІВ у артеріолах і капілярах 3-ї групи щурів є вірогідно вищим і свідчить про зменшену пропускну їхню здатність. Враховуючи високий ІВ у венулах, порівняно з усіма групами, можемо констатувати зменшення кровотоку та недостатнє кровопостачання міокарда в 3-й групі щурів (див. табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Морфометрична характеристика судин гемомікроциркуляторного русла міокарда 2-міс щурів на 56-у добу розвитку коморбідної патології

Група тварин	Досліджувані мікрогемосудини	Площа судини (мкм ²)	Площа просвіту (мкм ²)	Площа стінки (мкм ²)	ІВ, %
1 група	артеріола	320,46±15,63* [#]	43,16±3,7* [#]	277,29±16,44* [#]	647,76±76,95* [#]
	капіляр	24,33±5,5* [#]	5,81±1,45* [#]	18,52±4,12* ^{#α}	321,09±28,42* [#]
	венула	370,04±27,89 [#]	215,65±24,63* [#]	154,39±25,74	71,59±79,14*
2 група	артеріола	300,32±14,72* [#]	51,64±5,44* [#]	248,68±11,37* [#]	485,51±45,63* [#]
	капіляр	17,85±4,22* [#]	5,05±1,42* [#]	12,80±3,20* [#]	260,05±58,01* [#]
	венула	359,71±25,64 [#]	203,97±25,31 [#]	155,74±32,75 [#]	76,35±5,36*
3 група	артеріола	257,53±25,61* ^α	60,26±6,13*	197,27±20,67 ^α	327,36±31,61* ^{#α}
	капіляр	15,28±0,96	6,53±0,98*	8,75±1,09* [#]	133,97±12,72* ^{#α}
	венула	350,14±24,53 ^α	180,27±21,36 [#]	169,87±25,37 [#]	94,23±6,51 ^{#α}
4 група	артеріола	288,37±20,02	75,81±4,30	212,56±15,83	280,14±7,06
	капіляр	15,65±3,21	7,59±1,49	8,06±2,12	107,64±25,71
	венула	360,62±52,24	193,27±25,99	167,35±28,09	86,49±7,69

Примітки:

- 1) *р < 0,05 – вірогідність показників порівняно з 4-ю групою;
- 2) ^αр < 0,05 – вірогідність показників порівняно з 1-ю групою;
- 3) # р < 0,05 – вірогідність показників порівняно з попереднім терміном дослідження.

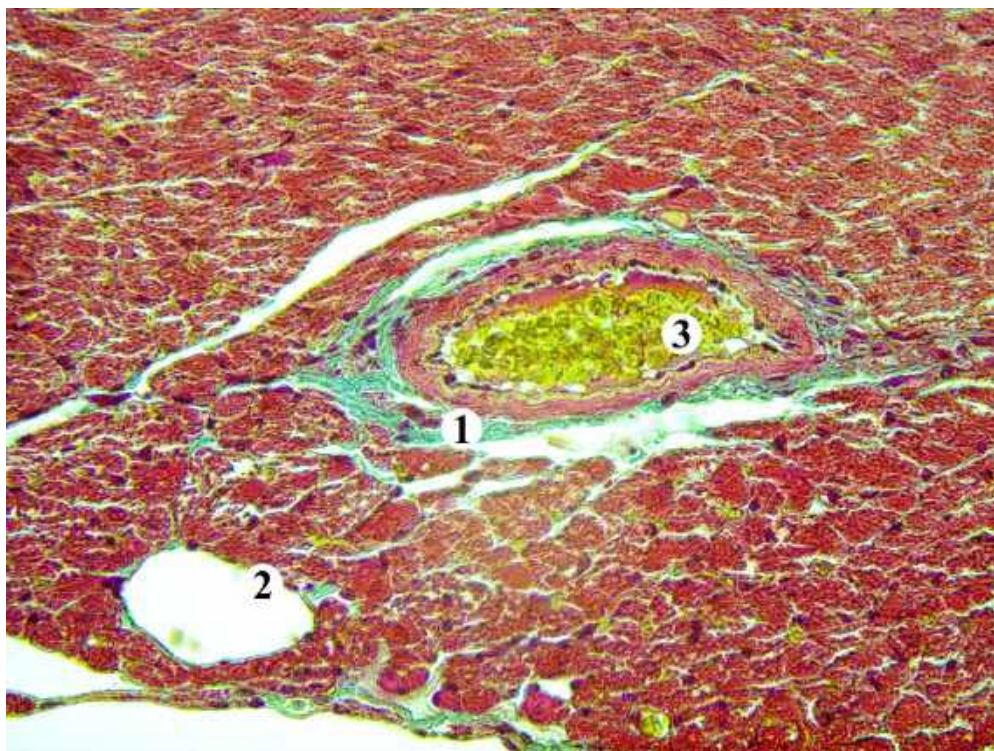


Рис. 4.32. Збіднення судинного рисунку та периваскулярний склероз у міокарді ЛШ щурів 3-ї групи на 42 добу ХІС. Забарвлення трихром за Массоном. Мікрофотографія. Зб.: x200.

Позначення : 1 – периваскулярний склероз, 2 –синусоїд, 3 – вена.

На ультраструктурному рівні у тварин 1-ї і 2-ї груп спостерігаємо виражені ознаки діабетичної мікроангіопатії, які включають гемореологічні порушення та пошкодження судинної стінки. Гемореологічні порушення проявляються еритроцитарними складжами в просвіті мікрогемосудин, міротромбами, адгезією еритроцитів і тромбоцитів до люменальної поверхні ендотеліоцитів, вираженими явищами мікроклазматозу (рис. 4.33 а, 4.34 а-б). У ендотеліоцитах і міоцитах відмічаються явища вакуольної дистрофії та колікваційного некрозу.

У тварин 1-ї групи в мікрогемосудинах простежуються явища вогнищевої десквамації ендотеліоцитів та оголення базальної мембрани, місцями часткове та повне руйнування гемокапілярів (рис. 4.33 а, 4.34 а) та явища капіляросклерозу (рис. 4.33 б).



Рис. 4.33. Морфо-функціональна перебудова капілярів міокарда ЛШ 2-міс щурів із коморбідною патологією на 56-у добу експерименту. Електронні мікрофотографії. Зб.: а)х6400, б)х4800.

Позначення: 1 – ядро ендотеліоцита, 2 – колагенові волокна, 3 – еритроцит, 4 – базальна мембрана.

У капілярах щурів 1-ї і 2-ї груп спостерігається проліферація і потовщення у вигляді окремих пластин базальної мембрани, що є морфологічним маркером розвитку діабетичної мікроангіопатії (див. рис. 4.33 б, 4.34 б).

Поряд із капілярами, що зазнали виражених деструктивних змін у 2-ї групі щурів виявлялися новоутворені капіляри, що характеризувалися високою електронною щільністю цитоплазми ендотеліоцитів та їхнього ядра (рис. 4.34 в). Зовні від ендотеліоцитів простежується виражена 3-шарова мембрана та відростки перицитів, які оточують капіляр.

У 3-й групі щурів більшість судин гемомікроциркуляторного русла мають збережену ультраструктуру. В окремих капілярах простежуються ознаки вакуольної дистрофії та колікваційного некрозу (рис. 4.35 а).

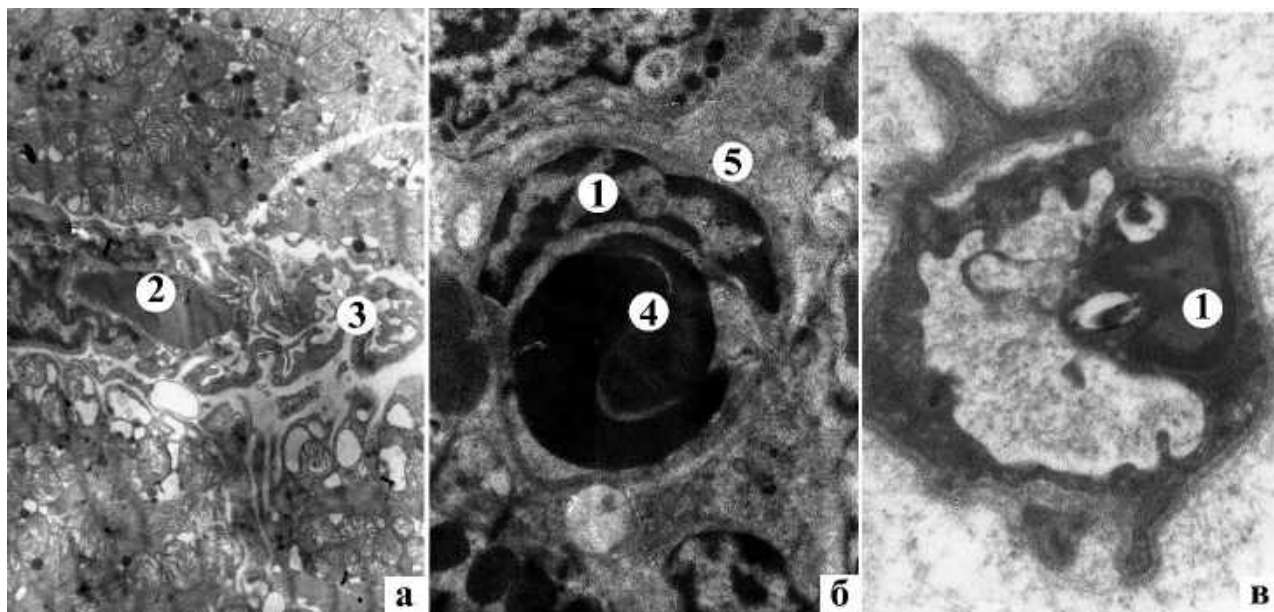


Рис. 4.34. Мікроклазматоз (а), проліферація базальної мембрани (б), ангиогенез (в) капілярів міокарда ЛШ 2-міс шурів із СЦД на 56-у добу експерименту. Електронні мікрофотографії. Зб.: а)х4800, б)х8000, в)х12000.

Позначення: 1 – ядро ендотеліоцита, 2 – еритроцит, 3 – мікроклазматоз, 4 – еритроцитарні складжі, 5 – проліферація базальної мембрани.

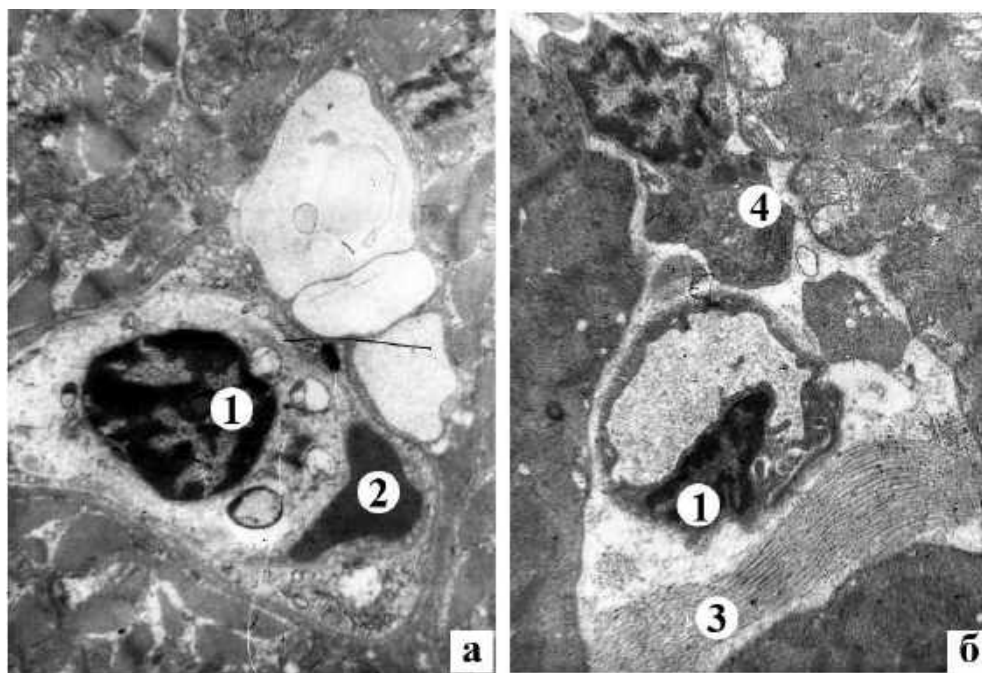


Рис. 4.35. Морфо-функціональна перебудова капілярів міокарда ЛШ 2-міс шурів 3 – ї групи на 56-у доби експерименту. Електронні мікрофотографії. Зб.: а, б) х6400.

Позначення: 1 – ядро ендотеліоцита, 2 – еритроцит, 3 – колагенові волокна, 4 – фібробласт.

У навколокапілярних просторах візуалізуються активні фібробласти та значна кількість колагенових волокон, що нерідко призводить до розвитку капіляросклерозу (рис. 4.35 б)

4.4. Зміни маркерів цукрового діабету та стресу в крові 2-міс щурів за умов змодельованих патологій

На 14-у добу експерименту у 2-міс. тварин рівень глюкози і HbA1c зростає у 1-й та 2-ї групах, порівняно з контрольними показниками, відповідно до: 1-а група – $15,04 \pm 1,56$ ммоль/л та $7,18 \pm 0,37$ % ($p < 0,05$); 2-а група – $14,03 \pm 1,06$ ммоль/л та $7,09 \pm 0,51$ % ($p < 0,05$); 4-а (контрольна) група – $3,21 \pm 0,31$ ммоль/л та $2,02 \pm 0,19$ %. Такі біохімічні зміни у 1-й і 2-й групах щурів вказують на розвиток СЦД середнього ступеня важкості. У 3-й групі вище вказані показники статистично значуще не відрізнялись від контрольних і відповідно становили $4,12 \pm 0,23$ ммоль/л та $2,18 \pm 0,10$ % ($p > 0,05$). Рівень кортизолу в крові був вірогідно вищим у всіх досліджуваних групах тварин, порівняно з контрольними показниками, і відповідно становив: у 1-й групі $48,5 \pm 2,19$ нг/мл, у 2-й – $41,01 \pm 3,12$ нг/мл, 3-й групі – $30,70 \pm 20,40$ нг/мл, у контрольній групі – $9,45 \pm 1,13$ нг/мл (у всіх випадках $p < 0,05$ порівняно з контрольними показниками) (рис. 4.36).

На 28-у добу експерименту у 1-й і 2-й групах тварин рівень глюкози і HbA1c зростають, порівняно з показниками попереднього терміну дослідження і контролю, і складають відповідно: у 1-й групі – $18,21 \pm 1,32$ ммоль/л (контроль – $3,36 \pm 0,19$ ммоль/л, $p < 0,05$) та $8,34 \pm 0,41$ % (контроль – $2,13 \pm 0,21$ ммоль/л, $p < 0,05$); у 2-й групі – $16,34 \pm 1,12$ ммоль/л ($p < 0,05$) та $8,05 \pm 0,53$ % ($p < 0,05$). Такі біохімічні зміни у 1-й і 2-й групах щурів вказують на розвиток декомпенсованого СЦД. У 3-й групі рівні глюкози і HbA1c вірогідно не змінювалися відносно контролю та попереднього терміну дослідження і відповідно склали: $4,31 \pm 0,27$ ммоль/л та $2,21 \pm 0,16$ % (у всіх випадках $p > 0,05$) (див. рис. 4.36).

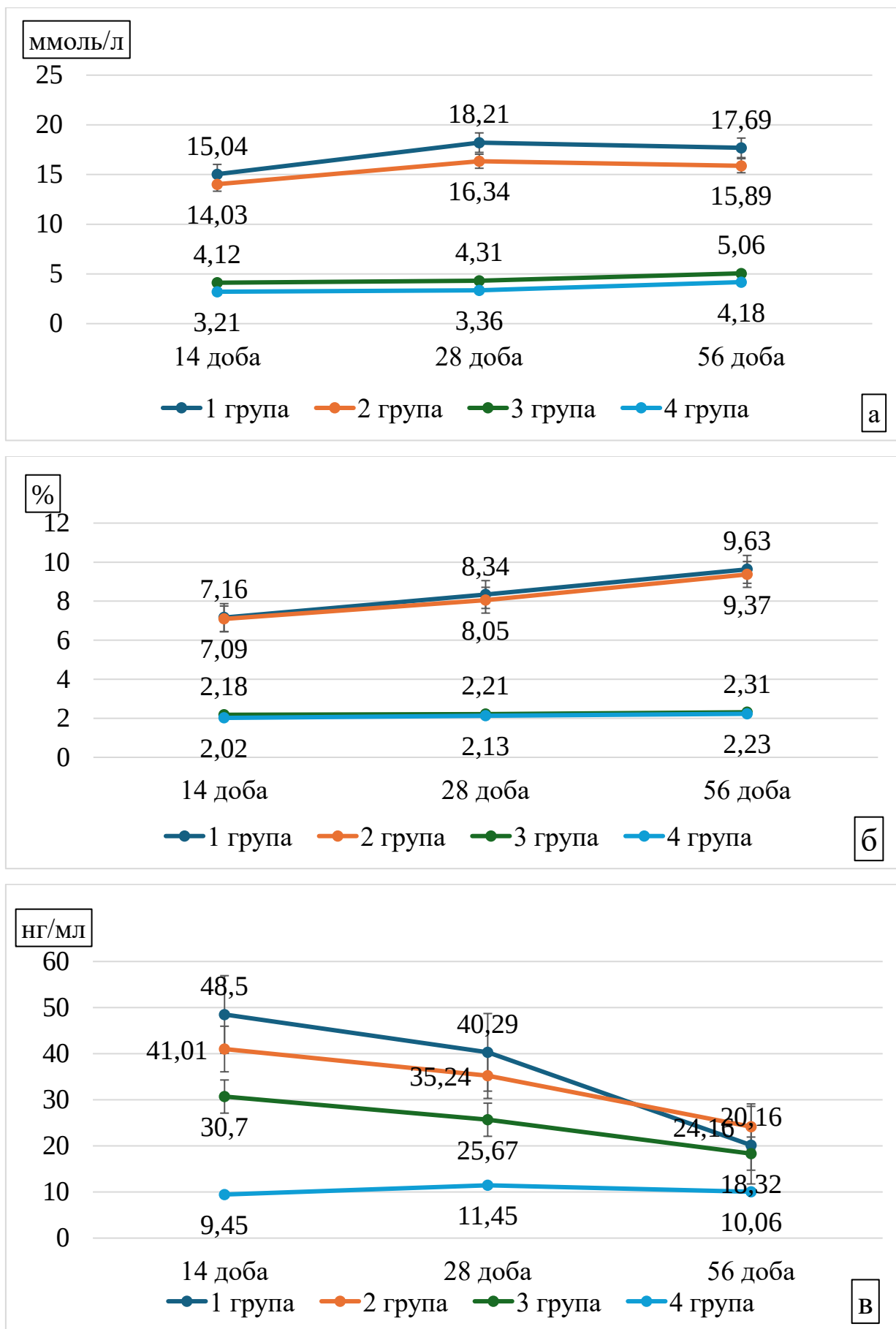


Рис. 4.36 Зміни показників глюкози (а), глікованого гемоглобіну (б) та кортизолу (в) у крові 2-міс щурів упродовж експерименту.

Рівень кортизолу в крові був вірогідно вищим у всіх досліджуваних групах тварин, порівняно з контрольними показниками, і відповідно становив: у 1-й групі $40,29 \pm 2,36$ нг/мл, у 2-й – $35,24 \pm$ нг/мл, у 3-й групі – $25,67 \pm 1,85$ нг/мл (контроль – $11,45 \pm 1,13$ нг/мл, у всіх випадках $p < 0,05$ порівняно з контрольними показниками).

На 56-у добу експерименту у 2-міс. щурів рівні глюкози і HbA1c відповідно становлять: 1-а група – $17,69 \pm 1,58$ ммоль/л та $9,63 \pm 0,54$ %; 2-а група – $15,89 \pm 1,07$ ммоль/л та $9,37 \pm 0,53$ %; 3-я група – $5,06 \pm 0,42$ та $2,31 \pm 0,17$ %, 4-а група – $4,18 \pm 0,37$ та $2,23 \pm 0,18$ %. Виходячи із отриманих результатів дані показники є вищими у 1-й і 2-й групах тварин порівняно з контрольною групою та 3-ю групами (у всіх випадках $p < 0,05$). Рівень глюкози у 1-й та 2-й досліджуваних групах змінюється недостовірно, порівняно з показниками попереднього терміну експерименту, тоді як рівень HbA1c продовжує зростати. Такі зміни вказують на розвиток декомпенсованого ЦД середнього ступеня важкості. Рівень кортизолу в крові був вірогідно вищим у всіх досліджуваних групах 2-міс тварин порівняно з контрольними показниками і відповідно становив у 1-ї групі тварин $20,16 \pm 2,17$ нг/мл, 2-й – $24,16 \pm 2,09$ нг/мл, 3-я група – $18,32 \pm 1,43$ нг/мл, (контрольна група – $10,06 \pm 0,98$ нг/мл, у всіх випадках $p < 0,05$). При цьому порівнюючи із попереднім терміном експерименту рівень кортизолу в крові всіх експериментальних груп тварин вірогідно знижується (у всіх випадках $p < 0,05$) (див. рис. 4.36).

Отже, з огляду на результати проведених досліджень, можна зробити такі висновки:

1. У 2-міс щурів спостерігаються вікові особливості будови міокарда, порівняно із 6-міс, що проявляються: меншою площею кардіоміоцитів і більшим ядром та ЯЦВ; більшою площею просвіту мікрогемосудин приносної та обмінної ланки гемомікроциркуляторного русла та меншим ІВ у капілярах, що вказує на вищу їхню пропускну здатність. СПК за ультраструктурою не відрізняються від таких у 6-міс щурів, однак об'ємна щільність СГ у різних відділах серця є вірогідно меншою за показники статевозрілих щурів. У вушках

серця 2-міс щурів об'ємна щільність молодих і зрілих СГ майже удвічі є більшою за дифундуючі їхні типи, що вказує на превалювання процесів синтезу і накопичення ПНУП у клітині над його виведенням.

2. На 14 добу розвитку СЦД і ХІС та їх поєднання відмічається підвищення функціональної активності СПК, що підтверджується гіперплазією і гіпертрофією білок-синтезуючого апарату, збільшенням об'ємної щільності СГ, особливо дифундуючих і вказує на посилені процеси виведення ПНУП із клітин. Із збільшенням терміну експерименту до 56 доби у 1-й та 2-й групах тварин деструктивні зміни в СПК відбуваються за типом вакуольної і балонної дистрофій, колікваційного і парціального некрозів. При цьому функціональна активність СПК різних ділянок міокарда серця суттєво зменшується порівняно з попереднім терміном досліду, що підтверджується вірогідним зменшенням об'ємної щільності молодих і зрілих СГ та вказує на порушення процесів синтезу ПНУП. У тварин із ХІС об'ємна щільність молодих і дифундуючих СГ у СПК зменшувалась, що вказує на зниження процесів синтезу і виділення ПНУП з клітини та свідчить про виснаження цих клітин.

3. У щурів із коморбідною патологією на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії та додаткового впливу стресового чинника спостерігається різке порушення мікроциркуляції та гіпоксичне пошкодження міокарда, що на 56 добу експерименту призводить до атрофії, некроптозу, піроптозу, апоптозу, мікроінфарктів та фіброзу міокарда. У щурів із СЦД на 28-у -56-у доби експерименту відмічається розвиток діабетичної кардіоміопатії, яка проявляється колікваційним та парціальним некрозом кардіоміоцитів на тлі діабетичної мікроангіопатії. При цьому в щурів із СЦД ми виявляли неоангіогенез. У щурів 3-ї групи постійний вплив стресового чинника призводить до гіпертрофії шлуночків серця та міжшлуночкової перетинки, вогнищового фіброзу.

Матеріали цього розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Vasyliuk VM, Zhurakivska OYa. Age characteristics of myocardial blood supply in comorbid pathology. *Experimental and Clinical Medicine*. 2023;924):6-16. <https://doi.org/10.35339/ekm.2023.92.4.vaz> [126].

2. Василюк ВМ, Жураківська ОЯ. Ультраструктурні зміни ендокринної системи серця нестатевозрілих щурів у віддалені терміни перебігу експериментального цукрового діабету в умовах хронічного стресу. Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)»; (8 жовтня 2021р. Полтава). Полтава. 2021: 22-24. [127].

3. Василюк ВМ, Жураківська ОЯ, Жураківська ОВ. Ультраструктурні зміни ендокринної системи серця нестатевозрілих щурів у ранні терміни перебігу стрептозотоцинового цукрового діабету. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції»; (14 квітня 2021. Полтава). Полтава. 2022: 22-23. [128].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Поширеність ЦД постійно зростає протягом останнього десятиліття, створюючи значний тягар для охорони здоров'я різних країн світу внаслідок інвалідності, втрати працездатності та смерті таких хворих [5, 113, 130]. Основною причиною захворюваності та смертності хворих на цукровий діабет є серцево-судинні ускладнення [10, 131, 7]. ЦД збільшує ризик серцевої недостатності СН до п'яти разів [132, 133, 134, 135]. Епідеміологічні дослідження, такі як Framingham Heart Study, встановили сильний зв'язок між діабетом і підвищеним ризиком розвитку ДКМП [136], незалежно від макросудинних діабетичних ускладнень та артеріальної гіпертензії [3, 137]. Було ідентифіковано численні молекулярні механізми, за допомогою яких ЦД сприяє розвитку діабетичної кардіоміопатії, що проявляється у вигляді гіпертрофії та фіброзу серця [138, 139]. На клітинному рівні окислювальний стрес і запалення в кардіоміоцитах викликаються гіперглікемією [138, 140]. Незважаючи на численні дослідження ДКМП механізми, які лежать в основі її розвитку є багатофакторними та неповністю вивченими.

В останні роки багато дослідників зосередилися на психосоціальних аспектах ЦД та припустили взаємозв'язок між психічними розладами та ЦД. Особливо це є актуальним в Україні під час активних бойових дій, коли люди тривалий час перебувають в умовах хронічного стресу [141]. Окремі дослідження показали, що кожний 3-й пацієнт із ЦД 1-го типу має психічне захворювання або відхилення [20, 106], а люди з ЦД і супутньою депресією мають вищі показники смертності від усіх причин і смертності від серцево-судинних захворювань [21, 22] відносно тих, у кого немає депресії. Проте молекулярні та патоморфологічні механізми, які лежать в основі розвитку кардіоміопатії у пацієнтів із ЦД за умов впливу хронічного стресу, зокрема підлітки залишились поза увагою науковців.

Зважаючи на вищевикладене та враховуючи результати власних досліджень, нашою ціллю є обговорення пріоритетних питань, що висвітлюють вікові особливості морфо-функціональної перебудови міокарда та його гемомікроциркуляторного русла при СЦД, ХІС та їх поєднанні.

Насамперед слід звернути увагу на особливості структурної організації міокарда щурів перипубертатного віку та статевозрілих. За гістологічною організацією міокарда вони не відрізняються проте площа кардіоміоцитів різних відділів серця 2-міс щурів є вірогідно меншою за таку в 6-міс, а їхні ядра вірогідно більші, що зумовлює в них вищий ЯЦВ (рис. 5.1). За ультраструктурою більшість кардіоміоцитів 2-міс щурів є підвищеної електронної щільності внаслідок щільного упакування в саркоплазмі молодих мітохондрій, міофібрил та гранул глікогену. Між кардіоміоцитами 2-міс щурів спостерігаються попарне розташування міофібробластів та поодинокі фібробластів, тоді як у 6-міс міофібробласти зустрічаються рідко, що підтверджується і даними літературних джерел [142, 143]. За даними морфометричного аналізу у 2-міс щурів площа просвіту мікрогемосудин приносної та обмінної ланки гемомікроциркуляторного русла є більшою за 6-міс тварин (у всіх випадках $p < 0,05$), що вказує на вищу їхню пропускну здатність та підтверджується ІВ.

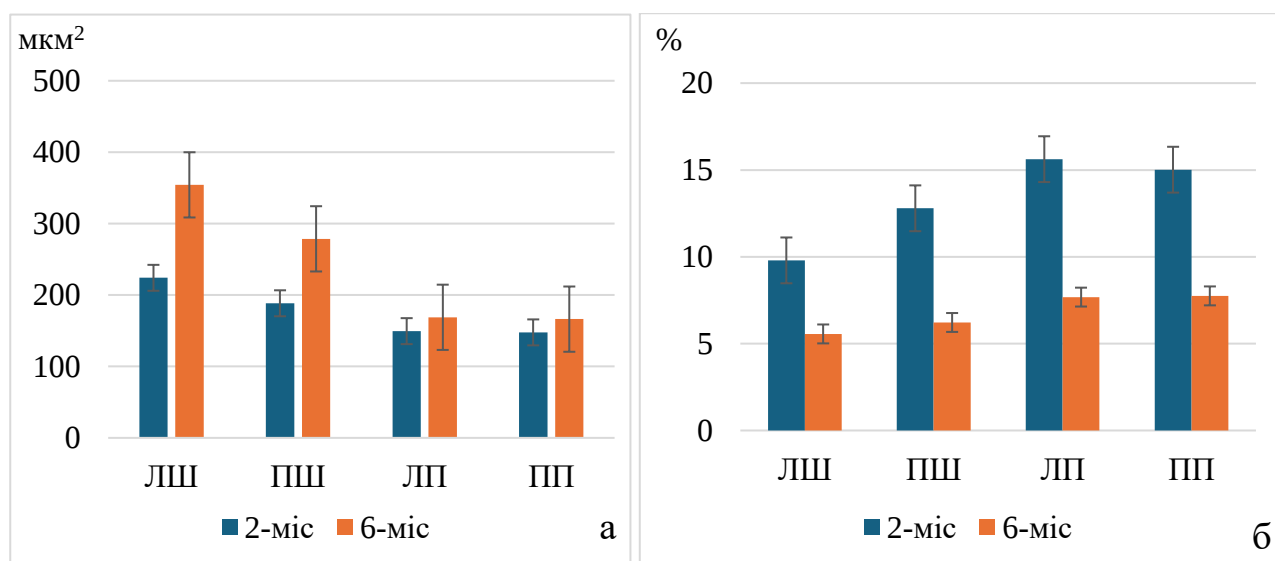


Рис. 5.1. Порівняльна характеристика площі кардіоміоцитів (а) та їхнього ЯЦВ (б) у 6-ти та 2-міс щурів.

Також нами виявлено особливості морфо-функціональної активності СПК 2-міс та 6-міс щурів. СПК за ультраструктурою не відрізняються від таких у 6-міс щурів, однак об'ємна щільність СГ у різних відділах серця є вірогідно меншою за показники статевозрілих щурів. У вушках серця 2-міс щурів об'ємна щільність молодих і зрілих СГ майже удвічі більша за дифундуючі СГ, що вказує на превалювання процесів синтезу і накопичення ПНУП у клітині над його виведенням. Натомість у 6-міс щурів процеси синтезу і накопичення є врівноважені із виведенням ПНУП з клітини (рис. 5.2). Наші дані підтверджуються і рядом інших авторів, які вказують на підвищення рівня ПНУП в крові з віком [144, 145, 146].

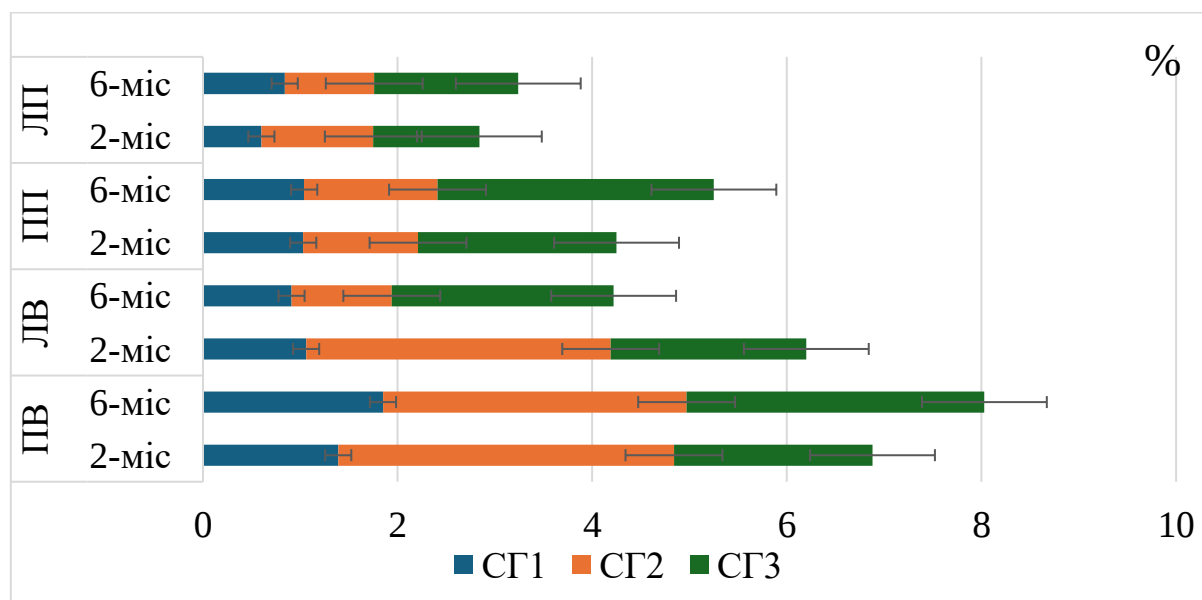


Рис. 5.2. Порівняльна характеристика морфо-функціональної активності СПК 6-ти та 2-міс щурів.

Нами встановлено, що у ранні терміни розвитку коморбідної патології і просто СЦД на тлі гіперглікемії та гіперкортизолемії у 2- та 6-міс щурів ми відмічали перші ознаки гіпоксії міокарда внаслідок порушеного його кровопостачання. Насамперед ми виявляли спазм приносячих судин мікроциркуляторного русла з повним або частковим перекриттям їхнього просвіту (рис. 5.3). Такі процеси як гіперглікемія, гіперкортизолемія, високі рівні адренкортикотропного гормону у крові щурів із експериментальним ЦД

описані і іншими авторами на 2-4 тижні експерименту [147, 148]. Порушення кровопостачання міокарда на тлі початкових ознак діабетичної мікроангіопатії призводить до деструктивних змін у мітохондріях та ознак вакуольної дистрофії, що описано й іншими авторами [149], проте ми вперше дослідили, описали та дали порівняльну характеристику міокарда за умов коморбідної патології та стресу. При цьому у тварин 1-ї групи щурів різного віку на всіх термінах дослідження зміни були більш вираженими. Найпершими органами, які зазнавали пошкоджень були мітохондрії. Так у 1-й і 2-й групах тварин ми виявляли дисконкомплексацию і руйнування внутрішньої мембрани мітохондрій. Інші автори відмічали збільшення об'ємної щільності мітохондрій у ранні терміни розвитку модельованого ЦД втретє у відповідь на гіперглікемію та гіпоксію [150]. При діабетичній кардіоміопатії відбуваються метаболічні зміни у кардіоміоцитах, зокрема розвивається окислювальний стрес оскільки пошкоджені мітохондрії починають виробляти підвищену чисельність активних форм кисню [151]. Іншими авторами доведено що зміни мітохондріальної цитохромоксидази при стресі можуть запускати каскад біохімічних змін в кардіоміоцитах і призвести до їхньої загибелі шляхом апоптозу [152]. Вважається, що мітофагія відіграє ключову роль у ліквідації пошкоджених мітохондрій [153, 154]. Мітофагія також бере участь у диференціації та дозріванні кардіоміобластів у кардіоміоцити, через модуляцію мітохондріального метаболічного перепрограмування [155, 156]. Нами виявлено що вже на ранніх стадіях розвитку модельованих патологій мітохондрії в кардіоміоцитах та СПК різних відділів серця зазнають змін від дисконкомплексации мітохондріальних крист до їхнього часткового та повного руйнування.

Окрім того у ранні терміни перебігу СЦД ми спостерігали зменшення площі кардіоміоцитів різних ділянок міокарда як у 6-міс так і у 2-міс щурів (рис. 5.3), водночас площа їхніх ядер суттєво не змінюється порівняно з інтактними тваринами, що призводило до зростання ЯЦВ. Одні автори, які відмічали зменшення об'єму кардіоміоцитів уже на 7 добу СЦД пояснюють

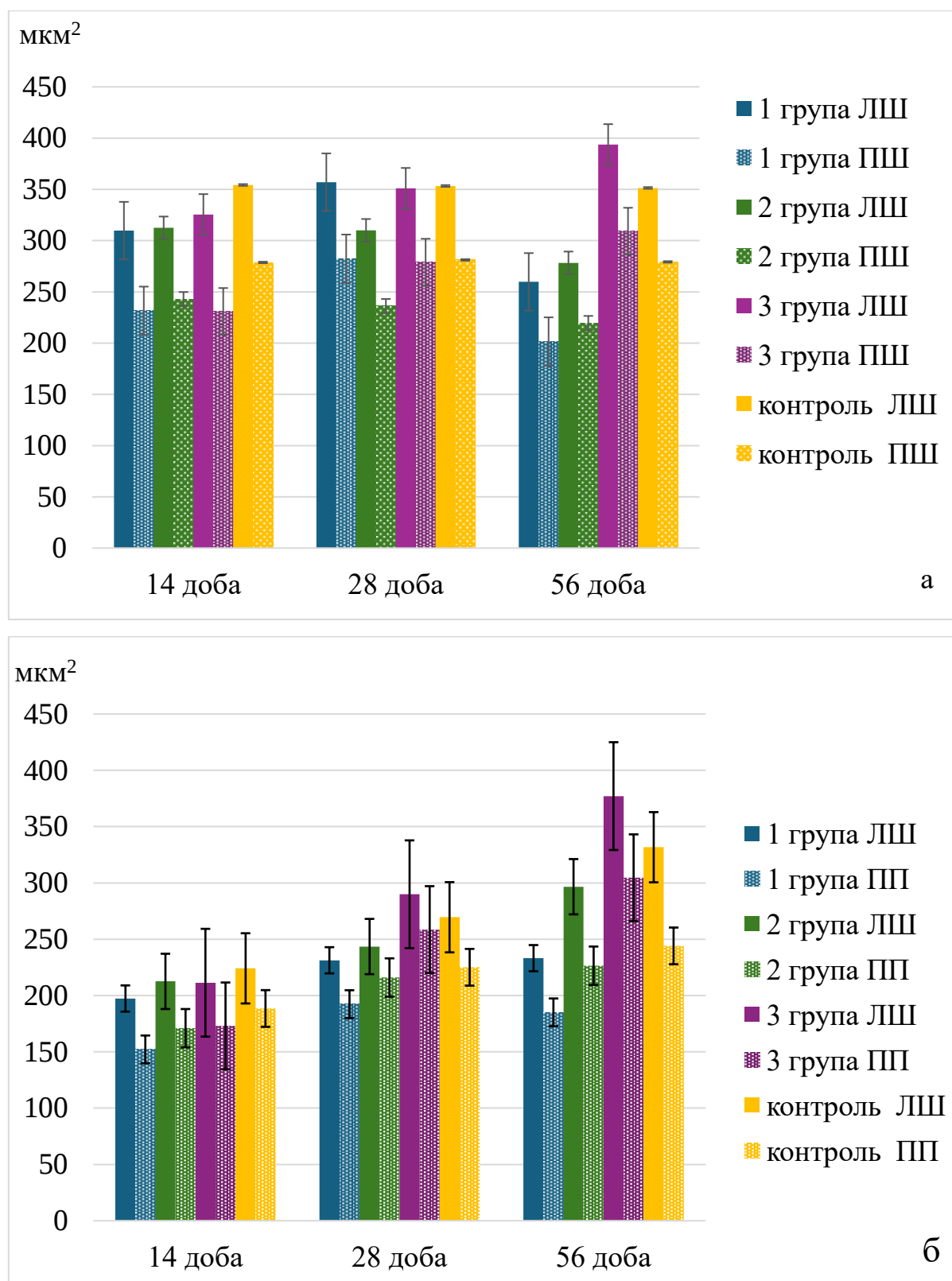


Рис. 5.3. Зміни площі кардіоміоцитів шлуночків 6-міс (а) та 2-міс (б) щурів за умов ремоделювання серця.

їхнім зморщуванням [157]. Інші науковці, що досліджували скелетні м'язи при експериментальному ЦД, вбачають причину зменшення їхньої площі у

зниженні в них вмісту глікогену [158]. Ми притримуємося думки, що зменшення кардіоміоцитів на ранніх термінах розвитку СЦД відбувається внаслідок зменшення в них вмісту глікогену, що підтверджується гістохімічними даними та ультраструктурно. Гранули глікогену, які в інтактних групах тварин вільно виповнюють саркоплазму між міофібрилами і мітохондріями, тут практично не зустрічаються.

У подальшому зміни в кардіоміоцитах носили диференційовані вікові зміни. У 6-міс. щурів на 28-у добу експерименту у щурів 1-ї і 3-ї групи простежується вірогідне збільшення площі кардіоміоцитів порівняно з показниками попереднього терміну дослідження до рівня інтактних показників (рис. 5.3). При цьому площа ядер кардіоміоцитів щурів 1-ї групи суттєво зменшується що призводить до зменшення їхнього ЯЦВ, тоді як у 3-й групі ці показники достовірно не змінюються. Такі зміни в кардіоміоцитах щурів 1-ї групи насамперед зумовлені їхніми патологічними змінами, зокрема, збільшення чисельності вакуолізованих кардіоміоцитів та в стані колікваційного некрозу, що підтверджується ультраструктурними дослідженнями. Ці патологічні процеси пов'язані з розладами мікроциркуляції, гіпоксичним пошкодженням тканин внаслідок розвитку діабетичної мікроангіопатії. Зміни міокарда 2-ї групи тварин є аналогічними що і в 1-й групі проте набрякові процеси в кардіоміоцитах є менш вираженими.

Із збільшенням терміну експерименту до 56 діб у 6-міс тварин 1-ї і 2-ї групи ми відмічали розвиток ДКМП, яка морфологічно проявлялась: атрофією кардіоміоцитів, їхнім міолізом та вогнищевим кардіосклерозом, інтерстиційним і периваскулярним набряком міокарда. Кардіоміоцити зазнавали атрофії і ураження за типом вакуольної та балонної дистрофій, колікваційного та парціального некрозів. Доведено, що інсулінова недостатність призводить до зниження білкового обміну і спричиняє деструкцію внутрішньоклітинних органел, сприяючи підвищенню аутолізу в кардіоміоцитах, що супроводжується зменшенням кількості актину і призводить до атрофії кардіоміоцитів та до розвитку кардіосклерозу і дилатаційної кардіоміопатії [159]. Зменшення

діаметра КМЦ відмічали науковці при тривалому перебігу ЦД і пояснювали це зменшенням вмісту актину в міофібрилах міокарда [160], що підтверджується і даними наших досліджень на ультраструктурному рівні. За даними наших досліджень в окремих кардіоміоцитах відмічається повний лізис міофібрил. Ще одні дослідники виявляли зменшення маси серця через 3 місяці від початку розвитку експериментального ЦД [161]. Як відомо у кардіоміоцити глюкоза потрапляє через GLUT-1 і GLUT-4 транспортери клітинної мембрани, які зазнають пошкоджень через порушення функції глікоген-синтази при експериментальному ЦД, що і призводить як до зменшення площі кардіоміоцитів так і маси серця, зокрема [161, 162].

Ми вважаємо що розвиток діабетичної кардіоміопатії пов'язаний із декількома чинниками порушенням засвоєння глюкози внаслідок інсулінової недостатності, порушенням метаболізму кардіоміоцитів та із розвитком мікроангіопатії. Остання прогресує особливо на пізніх термінах експерименту і призводить до порушеного кровопостачання міокарда. За даними наукових досліджень [163, 164] високі рівні кортизолу при ЦД сприяють розвитку гіперергічного запалення в ендотелії судин та активізують процеси синтезу фібриногену і відкладання його в стінці мікрогемосудин. Одночасно спостерігається посилення згортальної системи крові, що призводить до гіперкоагуляції. Вплив глюкокортикоїдів на синтез колагену та мукополісахаридів зумовлює їх надмірне накопичення в судинних стінках. Саме цей патогенетичний механізм пояснює виявлені нами зміни в мікрогемосудинах.

У 2-міс щурів із коморбідною патологією та СЦД ураження міокарда мало свої особливості. На 28-у та 56 добу у щурів із коморбідною патологією на тлі діабетичної мікроангіопатії простежуються явища піроптозу, некроптозу, апоптозу, при цьому ми відмічали зменшення площі кардіоміоцитів, порівняно з контрольними показниками (рис. 5.3). Явища апоптозу кардіоміоцитів ми виявляли і в 2-й та 3-групі щурів, проте набагато рідше ніж у 1-й досліджуваній групі. Як відомо кардіоміопатії різного генезу супроводжуються апоптозом

кардіоміоцитів [165]. Апоптоз кардіоміоцитів відбувається протягом всієї серцевої недостатності і є однією з важливих причин виникнення та розвитку серцевої недостатності [166]. Існує 2 основні шляхи апоптозу кардіоміоцитів: ендогенний шлях (включаючи шляхи, пов'язані з мітохондріями та ендоплазматичною сіткою) та екзогенний шлях. Останній включає низку шляхів передачі сигналу, які активуються лігандами смерті такими як Fas і TNF- α . Ендогенний шлях включає різноманітні сигнальні фактори, активовані окисним стресом, що призводить до зниження регуляції антиапоптичних білків та активації каспаз 3 і 9 [167, 168, 169, 170]. За даними наших досліджень апоптоз при діабетичній кардіоміопатії є внутрішнім і запускається через окислювальний стрес, пошкодження ДНК. За даними науковців він характеризується пермеабілізацією зовнішньої мембрани мітохондрій і розсіюванням їхнього трансмембранного потенціалу, що призводить до набухання мітохондрій і витоку проапоптичних білків, таких як цитохром c і мітохондріальний активатор каспази у саркоплазму [171, 172, 173]. Вивільнений цитохром c взаємодіє з фактором активації протеази апоптозу-, який потім активує каспазу 9 і згодом запускає активацію каспаз 3 і 7 [174]. Також доведено що при ДКМП високий рівень глюкози та порушений метаболізм призводять до накопичення кінцевих продуктів глікозилювання, що стимулюють утворення активних форм кисню, порушують функцію мітохондрій і, нарешті, запускають як зовнішні, так і внутрішні апоптичні шляхи [174, 175]. Підвищений апоптоз був виявлений як у серцях хворих на цукровий діабет, так і на тваринних моделях діабету [174, 175]. При цьому на тваринних моделях щурів із СЦД було показано, що високий рівень глюкози посилює експресію розщепленої каспази-12, що активує апоптозу через ендоплазматичну сітку у діабетичному міокарді [175]. Kuethe F та ін., за звітами про розтин пацієнтів з ЦД, виявили, що більше апоптичних кардіоміоцитів було у діабетичних серцях [176].

Окрім того у 6-міс щурів ми спостерігали мікроінфарктні вогнища у міокарді щурів 1-ї та 2-ї досліджуваних груп та вогнищевий фіброз міокарда, який набував дифузного характеру у щурів з коморбідною патологією. Більш

того окремі вогнища фіброзу міокарда ми виявляли у щурів різних вікових груп із ХІС. Слід також зазначити що у 2-міс щурів у віддалені терміни експерименту ми спостерігали цілі групи міофібробластів на ультраструктурному рівні, при цьому в окремих з них виявлялися апоптичні тільця. Власне ці клітини відіграють ключову роль у репаративному фіброзі інфаркту серця [143]. Різними дослідженнями було показано, що міофібробласти не зустрічаються в нормальній здоровій тканині серця, однак з'являються при різних моделях ушкоджень і пов'язані із фіброзними рубцями [177]. При різних моделях ушкоджень, відбувається диференціація фібробласта у міофібробласт через трансформуючий фактор росту- β (TGF- β), цитокіни, екстрацелюлярні білки та інші фактори росту [178, 179]. Крім того, було також помічено, що фактор росту фібробластів (FGF може блокувати або змінювати фенотип міофібробластів [143, 177, 179]. Після дозрівання до міофібробластів спостерігається збільшення синтезу та секреції фібронектину паралельно із збільшення секреції цитокінів і фактора росту [180, 181]. У відповідь на ці різноманітні чинники міофібробласти починають проліферувати, мігрувати та реконструювати серцевий інтерстицій через підвищену секрецію матриксних протеїназ, IL-1 β , IL-6, TNF- α і колагену, що призводить до ремоделювання серця [139, 180, 182, 183]. Спочатку всі ці зміни мають вирішальне значення для репаративного загоєння рани відповідь; однак з часом ці зміни стають дезадаптивними, що призводить до фіброзу та розвитку СН [184]. Дійсно міофібробласти спостерігалися у зрілих рубцях у щурячій моделі інфаркту міокарда, а також у тканинах людини з постінфарктними рубцями [185, 186]. Враховуючи наші дослідження та дані наукової літератури можна стверджувати що міофібробласти активно беруть участь у регуляції серцевого ремоделювання, серцевої дисфункції та, зрештою, серцевої недостатності та розвитку кардіоміопатії як діабетичної так і стресової.

Нами було виявлено, що у 2-міс щурів та 6-міс щурів на 42 добу ХІС простежувалась гіпертрофія міокарда та вогнища фіброзу, при цьому у 2-міс щурів превалювали явища апоптозу кардіоміоцитів. Такі зміни міокарда можуть

бути зумовлені впливом несприятливих факторів на серце таких як перевантаження тиском та об'ємом при стресі внаслідок високого рівня кортизолу – за даними наших досліджень він збільшується у 6-міс щурів в 3,2-1,4 раза, у 2-міс – у 5,1-1,8 раза упродовж експерименту. Недостатнє кровопостачання (за даними наших досліджень це спазм судин приносяної та обмінної ланок гемомікроциркуляторного русла), застій крові у венозному руслі протягом тривалого часу призводить до патологічної гіпертрофії міокарда, фіброзу та розвитку СН [187, 188, 189]. Наші дані про застійні явища у венозному руслі серця при ХІС підтверджуються і даними інших науковців, які стверджують що підвищення артеріального тиску під час стресу у гризунів сприяє зміні гемодинаміки яка включає підвищення веномоторного тонуусу через активацію $\alpha 2$ -адренорецепторів, збільшуючи венозне повернення та сприяючи збільшенню серцевого викиду викликаному стресом [190, 191]. Іншими дослідниками було задокументовано, що серцево-судинні дисфункції, викликані хронічними стресовими факторами, можуть бути пов'язані з віком тварин [192]. Зокрема було задокументовано, що соціальна ізоляція протягом трьох тижнів підвищувала артеріальний тиск у щурів перипубертатного віку, не впливаючи на цей параметр у дорослих тварин [193]. Навпаки, багаторазовий стримуючий стрес індукував легкий гіпертензивний ефект лише у дорослих тварин [194].

Досить цікаві дані ми отримали досліджуючи зміни ендокринної системи серця. Уже на ранніх термінах експерименту 14-28-а доби на тлі гіперглікемії у 1-й та 2-й групах щурів різного віку спостерігається підвищення морфофункціональної активності СПК різних відділів серця, що підтверджується перебудовою секреторного апарату та зростанням об'ємної щільності СГ та перерозподілом їхніх різних типів (рис. 5.4). Об'ємна щільність СГ у 1-й і 2-й досліджуваних групах зростає за рахунок збільшення їхніх всіх типів, проте найбільший відсоток складають дифундуючі СГ. Однак, у щурів із коморбідною патологією простежується тенденція до переважання процесів виділення ПНУП з клітини на що вказує більший відсоток об'ємної щільності СГ 3-го типу у

різних відділах серця, порівняно з 2-ю групою. Натомість у щурів, які піддавались одноразовій дії стресу ми не відмічали достовірного збільшення об'ємної щільності секреторних гранул СГ, крім правого вушка, проте у всіх відділах серця відмічався перерозподіл СГ різного типу в бік збільшення дифундуючих форм і зменшення зрілих, що вказує на активні процеси синтезу і виведення ПНУП з клітини.

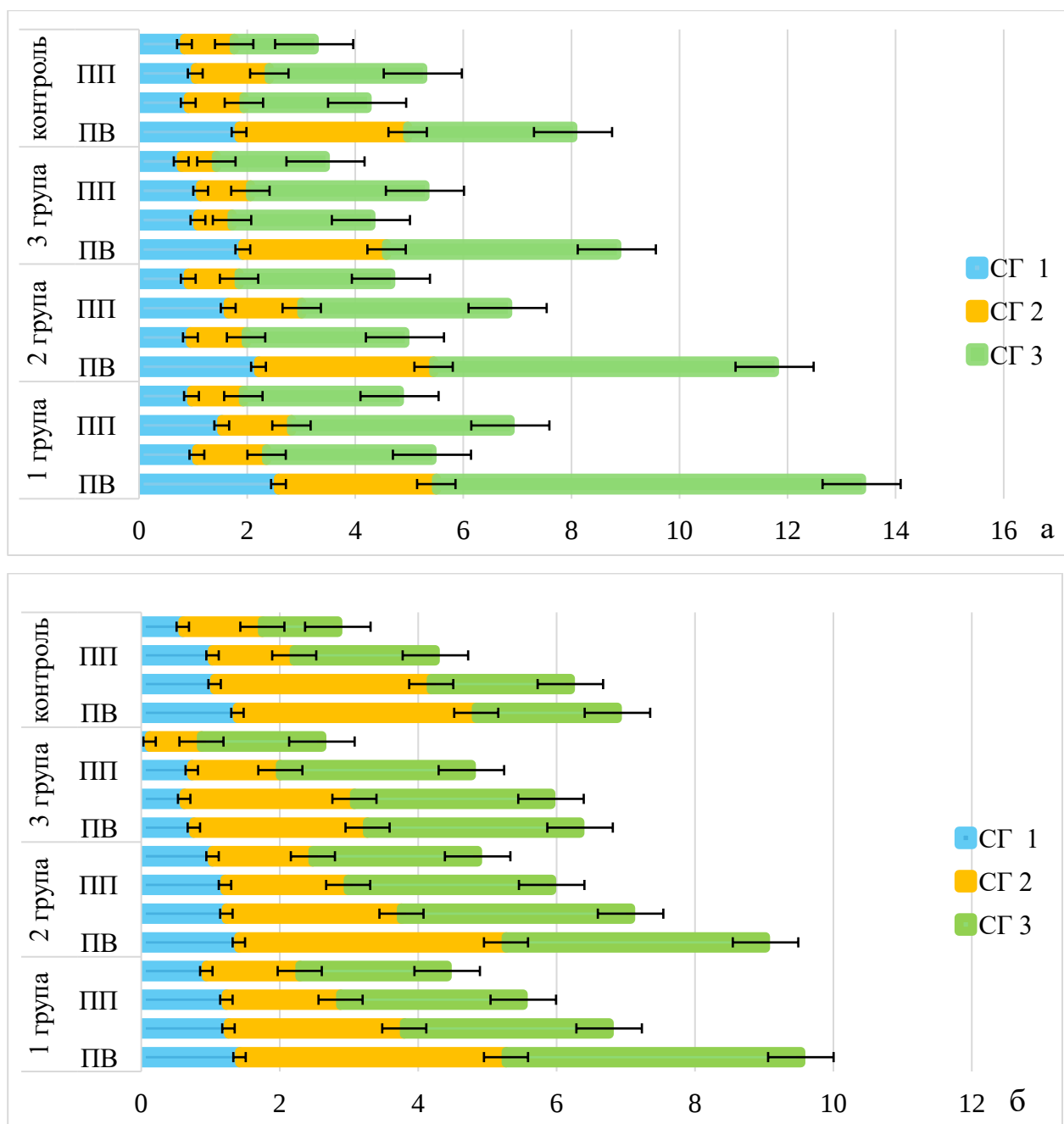


Рис. 5.4. Показники об'ємної щільності різних типів СГ % у 6-міс (а) та 2-міс (б) щурів на 14 добу експерименту.

У науковій літературі описані зміни СПК при ЦД та інших захворюваннях [195, 196], при цьому автори вказують, що через місяць після введення стрептозотоцину вони виявили гіпергрануляцію СПК ПВ серця і розглядають її як компенсаторну реакцію у відповідь на гіперглікемію [149, 196]. Однак деякі автори, на відміну від нас, стверджують, що відносний об'єм СГ в СПК ЛВ практично не змінюється в динаміці ЦД [196]. Ми дотримуємося думки, що підвищений синтез і вивільнення ПНУП із СПК пов'язаний насамперед з метаболічними змінами, які відбуваються в організмі при розвитку ЦД і в основі яких лежать кілька патогенетичних механізмів. По-перше за умови розвитку СЦД відбувається збільшення об'єму циркулюючої крові за рахунок посилення поліолового шляху метаболізму глюкози та накопичення сорбіту в тканинах, що супроводжується підвищенням осмолярності і збільшенням рідини [197]. За даними різних авторів, розвиток СЦД у щурів призводить до підвищення активності гіпофізарно-наднирничкової системи з гіперпродукцією адренкортикотропного гормону та гіперкортизолемією [163, 198]. Як наслідок - механічне розтягнення міокарда передсердь через зростання об'єму циркулюючої крові внаслідок посилення поліолового шляху метаболізму глюкози; полідипсію, спазм судин внаслідок підвищення рівня контрінсулярних гормонів. А як відомо, основним фактором, що стимулює вивільнення ПНУП із СПК, є механічне розтягнення міокарда [199], саме тому ми відмічали підвищення функціональної активності СПК.

Із збільшенням терміну експерименту до 56 діб функціональна активність СПК різних ділянок міокарда серця як статевозрілих так і щурів перипубертатного віку 1-ї та 2-ї досліджуваних груп суттєво зменшуються порівняно з попереднім терміном експерименту і контрольними показниками (рис. 5.5). При цьому прослідковується певна закономірність: у 6-міс тварин із коморбідною патологією і СЦД відмічали зменшення об'ємної щільності СГ 1-го і СГ 3-го типів, що вказує на порушення процесів синтезу та виведення ПНУП з клітини (див. рис. 5.5 а); у 2-міс щурів об'ємна щільність СГ зменшується за рахунок молодих і зрілих типів, що вказує на порушення

процесів синтезу ПНУП (див. рис. 5.5 б) Такі зміни секреторного процесу ми пов'язуємо насамперед із деструктивними змінами у самих кардіоміоцитах, які зазнають виражених деструктивних пошкоджень. У цілому пошкодження СПК відбувається за типом вакуольної, балонної та гідропічної дистрофій з подальшим розвитком парціального некрозу, в інших СПК виявляються явища колікваційного некрозу. Ці зміни розвиваються на тлі вираженої діабетичної мікроангіопатії. Наші дані про секреторну активність СПК суттєво відрізняються від даних інших авторів. Так Власюк описує зменшення секреторної активності СПК статевозрілих щурів із СЦД, проте зазначає що навіть через 8 тижнів протікання діабету об'ємна щільність СГ в клітинах є вірогідно більшою за контроль, при цьому об'ємна щільність молодих і зрілих СГ зменшується а дифундуючих залишається вищою за показники контролю, що вказує на підвищені процеси виведення ПНУП з клітини [149]. За даними наших досліджень виражені деструктивні процеси у СПК призводять до руйнування їхнього білок-синтезуючого апарату і до загибелі самих клітин. При цьому об'ємна щільність всіх типів СГ зменшується і є нижчою за показники контрольних тварин, що вказує на недостатній синтез та виділення ПНУП з клітини і таким чином погіршує метаболічні зміни в організмі тварин при ЦД особливо при коморбідній патології. Наші дані узгоджуються з даними ряду авторів, що на 2-3 місяці перебігу ЦД, відмічали прогресуюче зменшення СГ на тлі мікроангіопатії і деструктивних змін у кардіоміоцитах. Це вказує, на їхню думку, про зрив процесів адаптації і компенсації [196]. Інші дослідники як і ми на шостому тижні модельованого ЦД у щурів виявляли зменшення кількості СГ на 39% порівняно з контролем [200]. У цілому виявлена нами якісна й кількісна перебудова СПК призводить до зниження рівнів ПНУП в крові, порівняно із ранніми термінами розвитку СЦД, що підтверджується дослідженнями інших науковців [201, 202].

За даними наших досліджень на 56 добу експерименту в тварин різного віку із ХІС об'ємна щільність СГ в тому числі їхніх молодих так і дифундуючих форм мала тенденцію до зменшення у різних ділянках серця як порівняно з

попереднім терміном дослідження, так і з контролем, що вказує на зниження процесів синтезу і виділення ПНУП з клітини. Такі зміни пов'язані очевидно із

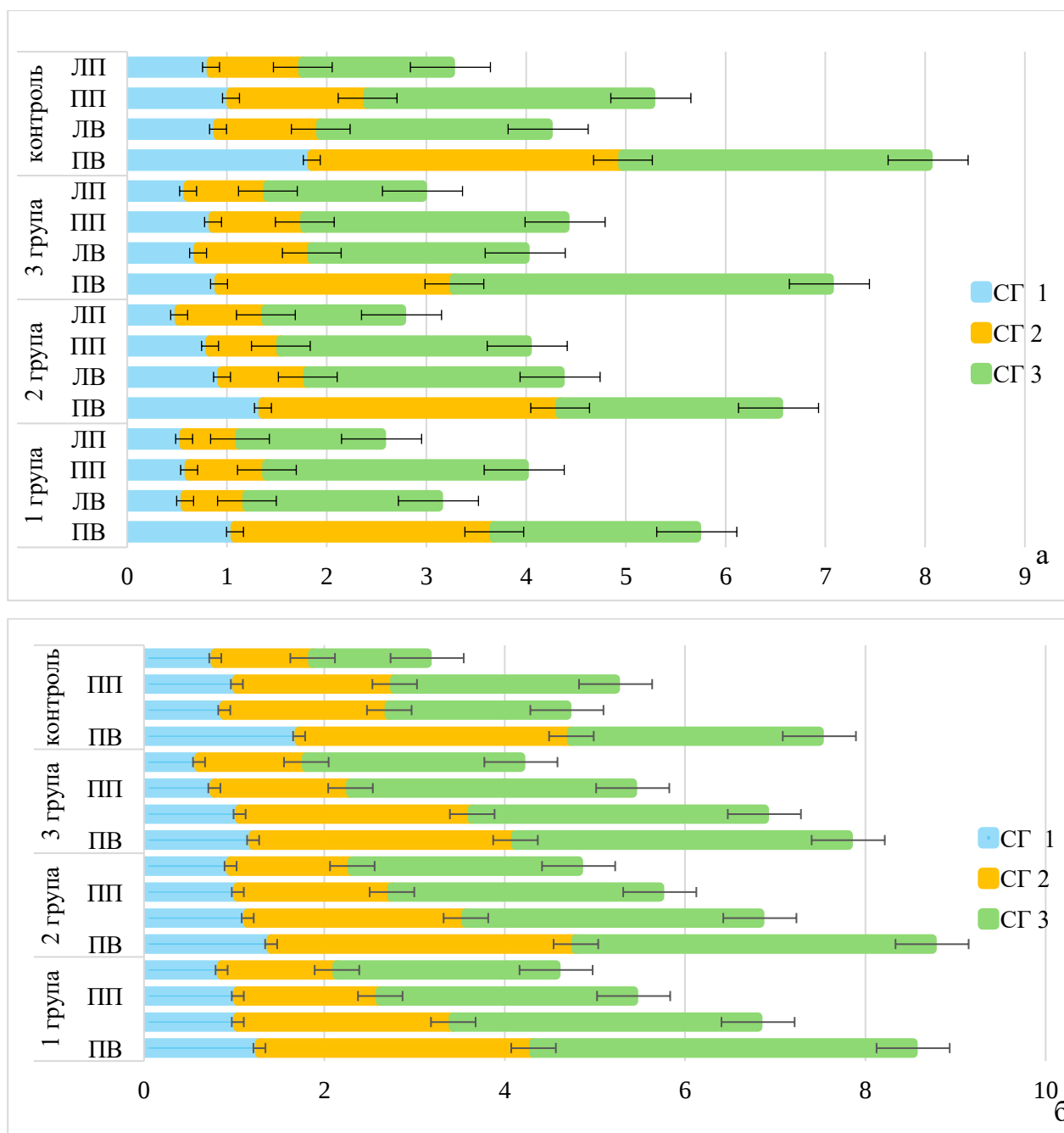


Рис. 5.5. Показники об'ємної щільності різних типів СГ (%) у 6-міс (а) та 2-міс (б) шурів на 56 добу експерименту.

надмірним синтезом при стресі контрінсулярних гормонів [198], які призводять до виснаження СПК в кінцевому результаті. Окрім того в цих клітинах ми простежували зміни характерні для апоптозу і піроптозу. На різні механізми загибелі кардіоміоцитів при хронічному стресі вказують і інші автори [152, 203,

204]. Більш того за даними наших досліджень упродовж усього терміну експерименту об'ємна щільність дифундуючих СГ в СПК в усіх дослідних групах залишається вищою за показники контролю (особливо у ПВ), що вказує на посилені процеси виведення ПНУП із клітини та, очевидно, підвищений його рівень в крові. Високі рівні ПНУП вказують на розвиток СН та задіяні у процесах ремоделювання серця таких як гіпетрофія та фіброз [183, 205, 206, 207, 208, 209] в тому числі і при діабетичній кардіоміопатії [210].

На 14 добу експерименту в 1-й та 2-й групах щурів різного віку виявляються повнокрів'я міокарда, у приносній ланці гемомікроциркуляторного русла більшість судин мають щілиноподібний простір внаслідок їхнього спазму. Згідно даних морфометричного аналізу площа артеріол вірогідно зменшується у 1-3 - й групах тварин різного віку за рахунок зменшення площі їхнього просвіту. Така морфометрична перебудова артеріол призводить до різкого зменшення їхньої пропускної здатності та підтверджується вірогідним збільшенням ІВ у 6-ти та 2-міс щурів відповідно у 1 групі в 1,7 % та 1,3 %, у 2-й – в 1,4 % та 1,2 %, у 3-й – в 1,3 та 1,1 раза, порівняно з контрольними показниками. При цьому змін зі сторони капілярної ланки не виявлено. Такі зміни мікроциркуляції зумовлені метаболічними змінами крові та високими рівнями контрінсулярних гормонів, зокрема кортизолу в 6-міс щурів в 3,2-1,8 раза, у 2-міс – у 5,1-3,2 раза у різних досліджуваних групах.

Як показують результати наших досліджень уже з 14-го дня розвитку стрептозотоцин-індукованого ЦД ми спостерігаємо перші прояви діабетичної мікроангіопатії які характеризуються гемореологічними порушеннями мікроциркуляції. Такі зміни пов'язані із різними факторами. Насамперед це метаболічні зміни, які призводять до глікування гемоглобіну і як наслідок до зміни форми еритроцитів та їхнього поверхневого S-заряду [211], що сприяє істинному капілярному стазу, сладжу та аглютинації еритроцитів. Як відомо при ЦД КППГ відіграють рушійну роль у розвитку судинного ураження через індукцію окислювального стресу та запалення [212]. КППГ безпосередньо пригнічують вироблення оксиду азоту NO ендотеліальними клітинами і

підвищують проникність ендотелію, сприяючи руйнуванню ендотеліального глікокаліксу та порушуючи щільні з'єднання між ендотеліальними клітинами [152, 213]. КППГ також можуть активувати ендотеліальні клітини, що призводить до експресії протромботичних факторів та ініціації каскаду механізмів коагуляції та утворенню мікротромбів [214], що ми і знайшли в мікрогемосудинах міокарда на 56-у добу експерименту. Окрім того кінцеві продукти глікозилювання взаємодіють зі своїми клітинними рецепторами, такими як RAGE, для сприяння виробленню активних форм кисню і активації сигнального шляху ядерного фактора NF- κ B, які призводять до загибелі ендотеліоцитів через піроптоз [215]. КППГ запускають ланцюгову реакцію активації прозапальних цитокінів, хемокінів і молекул адгезії, сприяючи міграції запальних клітин і продовженню запалення в судинній стінці [216]. КППГ також можуть сприяти проліферації та міграції міоцитів судин, сприяючи формуванню неоінтими та ремоделюванню артерій при діабеті. Вони запускають активацію мітоген-активованих протеїнкіназ і регуляцію факторів росту, таких як тромбоцитарний фактор росту і трансформуючий фактор росту β , які стимулюють проліферацію та міграцію міоцитів [217, 218], що призвело в наших дослідженнях до значного потовщення стінки артеріол у 1-й і 2-й групах тварин на 56-у добу експерименту. КППГ також підвищують адгезію міоцитів до позаклітинного матриксу шляхом підвищення експресії інтегринів та інших молекул клітинної адгезії [56, 219], що призводить за даними наших досліджень до фіброзу мікрогемосудин.

У наших дослідженнях ми також відмічали загибель ендотеліоцитів 2 шляхами: апоптозом та некрозом. За даними інших авторів загибель ендотеліоцитів при ЦД вважається ключовим фактором, що сприяє пошкодженню ендотелію судин та може відбуватися шляхом апоптозу, аутофагії та некрозу [216]. При цьому слід зазначити що у 2-міс щурів переважали процеси апоптозу ендотеліоцитів та виявлялися новоутворені капіляри з певними морфологічними характеристиками. За даними інших авторів гостре запалення після пошкодження міокарда активує проліферацію кардіоміоцитів і

ангіогенез через передачу сигналів інтерлейкіну-6 (IL-6 та активатора транскрипції 3 [220], проте хронічне запалення у дорослих мишей сприяє фіброзу та утворенню рубців, одночасно пригнічуючи ангіогенез і проліферацію кардіоміоцитів [221].

Таким чином, за результатами проведено дослідження можемо стверджувати що ХІС є тригером погіршення перебігу СЦД у щурів різного віку та призводить до ремоделювання серця за типом кардіоміопатії, яка характеризується: атрофією кардіоміоцитів, фіброзом міокарда, зниженням морфо-функціональної активності СПК, діабетичною мікроангіопатією.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної науково-практичної задачі, що полягає у встановленні вікових морфологічних особливостей ремоделювання серця при експериментальному цукровому діабеті, за умови хронічного стресу та їхнього поєднання, що може стати теоретичним підґрунтям для патогенетичного обґрунтування нових ефективних методів лікування виникаючих порушень при даних патологіях.

1. У 2-міс щурів спостерігаються вікові особливості будови міокарда, порівняно із 6-міс щурами, що проявляються: меншою площею кардіоміоцитів і більшим ядром та ядерно-цитоплазматичним відношенням; більшою площею просвіту мікрогемосудин приносної та обмінної ланки гемомікроциркуляторного русла (у всіх випадках $p < 0,05$), що вказує на вищу їхню пропускну здатність. Секреторні передсердні кардіоміоцити за ультраструктурою не відрізняються від таких у 6-міс щурів, однак об'ємна щільність секреторних гранул у різних відділах серця (окрім лівого вушка) є вірогідно меншою за показники статевозрілих щурів (у всіх випадках $p < 0,05$). У вушках серця 2-міс щурів об'ємна щільність молодих і зрілих секреторних гранул є майже удвічі більшою за дифундуючі, що вказує на превалювання процесів синтезу і накопичення передсердного натрійуретичного пептиду у клітині над його виведенням. Натомість у 6-міс щурів об'ємна щільність молодих і зрілих секреторних гранул є еквівалентною до дифундуючих, і вказує на врівноваження процесів синтезу - накопичення із виведенням передсердного натрійуретичного пептиду із клітини.

2. Стрептозотоциновий цукровий діабет, стрес та їх поєднання призводять до тотожних закономірних змін у міокарді серця тварин різного віку на 14-у добу спостереження. У 6-ти та 2-міс щурів площа кардіоміоцитів вірогідно зменшується у всіх дослідних групах порівняно з контрольними показниками, зокрема у шлуночках відповідно у 1-й групі на 17 %-12,6 % та

19,3 %-12 %, у 2-й – на 12,9 %-11,8 % та 9,3 %-6 %, у 3-й на 17,1 %-8,1 та 8,2 %-5,7 %, у передсердях у 1-й групі на 20,2-24 % та 13 %-10 %, у 2-й – на 17,3 %-16,1 % та 3,7 %-3,4 %, у 3-й на 14,9 %-9,4 % та 12,33 %-5,5 % (у всіх випадках $p<0,05$). При цьому площа ядер кардіоміоцитів має тенденцію до зменшення, що призводить до вірогідного зростання ядерно-цитоплазматичного відношення.

3. У віддалені терміни експерименту (56-а доба) в міокарді 6-міс тварин у 1-й і 2-й групах на гістологічному рівні відмічались: лізис кардіоміоцитів, набряк строми від помірного до дифузного з явищами гістолейкоцитарної інфільтрації; дифузний кардіосклерозу на тлі вираженої гіперемії у 60 % тварин 1-ї групи; мала або повна відсутність включень глікогену; поодинокі випадки геморагії міокарда; зменшення площі кардіоміоцитів у різних частинах серця від 16,4 % до 30,5 % (у всіх випадках $p<0,05$); деструктивні зміни кардіоміоцитів за типом вакуольної та балонної дистрофії, колікваційного та парціального некрозів з подальшим розвитком кардіосклерозу. Натомість у щурів 3-ї групи відмічалась гіпертрофія кардіоміоцитів шлуночків на 11 %-11,1 % (у всіх випадках $p<0,05$), вогнищевий фіброз, слабке та помірне наповнення кардіоміоцитів глікогеном, дистрофічно деструктивні зміни кардіоміоцитів за типом вакуольної дистрофії та піроптозу.

4. У 2-міс щурів із коморбідною патологією на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії та додаткового впливу стресового чинника спостерігається різке порушення мікроциркуляції та гіпоксичне ураження міокарда, що на 56-у добу експерименту призводить до атрофії (зменшення площі кардіоміоцитів у різних частинах серця від 13,4 % до 29,7 % (у всіх випадках $p<0,05$)), некроптозу, піроптозу, апоптозу, мікроінфарктів та фіброзу міокарда. У щурів із стрептозотоцин-індукованим діабетом на 28-у -56-у доби експерименту відмічається розвиток діабетичної кардіоміопатії, яка проявляється колікваційним та парціальним некрозом кардіоміоцитів на тлі діабетичної мікроангіопатії. При цьому в щурів із СЦД ми виявляли неоангіогенез. Постійний вплив стресового чинника у щурів 3-ї групи

призводить до гіпертрофії кардіоміоцитів шлуночків серця, що підтверджується вірогідним збільшенням їхньої площі на 13,7 %–24,8 % (у всіх випадках $p < 0,05$), вогнищового фіброзу.

5. На 14 добу експерименту в тварин 1-ї та 2-ї груп щурів різного віку відмічається підвищення функціональної активності секреторних передсердних кардіоміоцитів, що підтверджується ультраструктурною перебудовою білок-синтезуючого апарату та збільшенням об'ємної щільності секреторних гранул у 6-міс щурів в 1,3-1,7 раза, у 2-міс в 1,1-1,7 раза в основному за рахунок їхніх дифундуючих форм (у 6-міс – в 1,2-2,6 раза, у 2-міс в 1,3-2,2 раза, у всіх випадках $p < 0,05$). У 6-міс щурів 3-ї групи на 1-у добу впливу стресового чинника перерозподіл об'ємної щільності секреторних гранул відбувається у бік збільшення їхніх дифундуючих форм, тоді як загальна їхня кількість вірогідно не змінюється. Натомість у 2-міс щурів 3-ї групи об'ємна щільність секреторних гранул у досліджуваних частинах серця зменшувалась за винятком правого передсердя за рахунок молодих і зрілих їхніх форм, тоді як об'ємна щільність дифундуючих секреторних гранул зростала, що вказує на активні процеси виведення передсердного натрійуретичного пептиду із клітин.

6. Із збільшенням терміну експерименту до 56 доби у 1 і 2 групах тварин різного віку відмічаються деструктивні зміни в секреторних передсердних кардіоміоцитах за типом вакуольної і балонної дистрофій, колікваційного і парціального некрозів. При цьому функціональна активність секреторних передсердних кардіоміоцитів різних частин серця 6-міс щурів суттєво зменшується порівняно з попереднім терміном що підтверджується вірогідним зменшення об'ємної щільності секреторних гранул. При цьому у 6-міс щурів спостерігається зменшення молодих і дифундуючих секреторних гранул, що вказує на порушення процесів синтезу та виведення передсердного натрійуретичного пептиду із клітин. Натомість у 2-міс щурів у 1-й та 2-й групах зменшується об'ємна щільність молодих і зрілих секреторних гранул, що вказує на порушення процесів синтезу і накопичення передсердного натрійуретичного пептиду. У 2-міс щурів у всіх експериментальних групах

об'ємна щільність секреторних гранул, в тому числі дифундуючих їхніх форм залишається вищою за показники контролю.

7. У ранні терміни експерименту (14-а доба) на тлі наростаючої гіперглікемії та глікованого гемоглобіну в 1-й та 2-й групах щурів різного віку простежуються повнокров'я міокарду за рахунок еритроцитарних складів у просвіті мікрогемосудин. У всіх трьох досліджуваних групах відмічається зменшення площі просвіту артеріол міокарда у 6-міс та 2-міс щурів відповідно на 15 %-29 % та 11 %-15 % за рахунок зменшення площі їхнього просвіту на 32 %-53 % та 34 %-45 %, що призводить до зростання індексу Вогенворта в 1,3-1,7 раза та 1,4-1,8 раза порівняно з контролем (у всіх випадках $p < 0,05$). Такі зміни мікроциркуляції зумовлені метаболічними змінами крові та високими рівнями кортизолу в 6-міс щурів в 3,2-1,8 раза, у 2-міс – у 5,1-3,2 раза (у всіх випадках $p < 0,05$). У подальшому на 56-у добу перебігу коморбідної патології та цукрового діабету у міокарді щурів різних вікових груп спостерігався розвиток діабетичної мікроангіопатії, яка характеризувалась: гемореологічними порушеннями (еритроцитарні складжі, мікротромби, агрегація клітинних елементів крові та їх адгезія до люменальної поверхні ендотеліоцитів, явища мікро-та макроклазматозу); зростанням індексу Вогенворта в артеріолах і капілярах за рахунок збільшення площі їхньої стінки; вакуольною дистрофією ендотеліоцитів і міоцитів; потовщенням і проліферацією базальної мембрани капілярів у вигляді окремих пластин.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Одержані результати дозволяють встановити основні патоморфологічні механізми розвитку діабетичних кардіоміопатій за умов коморбідної патології з врахуванням вікового чинника. Кардіоміопатія при змодельованих патологіях характеризується: атрофією кардіоміоцитів, фіброзом міокарда, зниженням морфо-функціональної активності секреторних передсердних кардіоміоцитів, діабетичною мікроангіопатією. При цьому дегенеративні зміни кардіоміоцитів у статевозрілих щурів відбуваються за типом вакуольної та балонної дистрофій, колікваційного та парціального некрозів із наступним розвитком кардіосклерозу, а у щурів перипубертатного віку – некроптозу, піроптозу, апоптозу, мікроінфарктів та фіброзу.

2. Для моделювання комбінованої кардіоміопатії (діабетичної і стресової) із урахуванням вікового аспекту рекомендуємо використовувати модифікацію методики стрептозотоцин-індукованого цукрового діабету, суттю якої є разове внутрішньоочеревинне введення стрептозотоцину в дозі 7 мг/100 г маси тіла 6 міс щурам і 6 мг/100 г маси тіла 2-міс щурам (Патент України на корисну модель № 62966) та доєднання хронічного іммобілізаційного стресу шляхом щоденного поміщення тварини в закритий пластиковий контейнер упродовж 5 годин на добу (Патент України на винахід №125623).

Список літературних джерел

1. Kibel A, Selthofer-Relatic K, Drenjancevic I, Bacun T, Bosnjak I, Kibel D, et al. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus. *J Int Med Res.* 2017 Dec;456:1901–29.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2022 Jan;183:109119.
3. Dillmann WH. Diabetic Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2019 Apr 12;1248:1160–2.
4. Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nature reviews Endocrinology.* 2015 Dec 18;123:144.
5. Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Orejas M, Cortés M, Egido J, Lorenzo Ó. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2017 Feb 23;161:28.
6. Impact of mental disorders on the all-cause mortality and cardiovascular disease outcomes in adults with new-onset type 1 diabetes: A nationwide cohort study. *Psychiatry Research.* 2024 Dec 1;342:116228.
7. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes.* 2015 Oct 10;613:1246–58.
8. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *European J of Heart Fail.* 2020 Feb;222:196–213.
9. Babel RA, Dandekar MP. A Review on Cellular and Molecular Mechanisms Linked to the Development of Diabetes Complications. *CDR.* 2021 May;174:457–73.

10. Raghavan S, Vassy JL, Ho Y, Song RJ, Gagnon DR, Cho K, et al. Diabetes Mellitus–Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. *J Am Heart Assoc*. 2019 Feb 19;84:e011295.
11. Fasoula NA, Xie Y, Katsouli N, Reidl M, Kallmayer MA, Eckstein HH, et al. Clinical and Translational Imaging and Sensing of Diabetic Microangiopathy: A Narrative Review. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Sep 6;109:383.
12. Palazzuoli A, Iacoviello M. Diabetes leading to heart failure and heart failure leading to diabetes: epidemiological and clinical evidence. *Heart Fail Rev*. 2023 May;283:585–96.
13. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Jun;136:368–78.
14. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2018;205:853–72.
15. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019 Aug 13;1407:e294–324.
16. Kivimäki M, Head J, Ferrie JE, Brunner E, Marmot MG, Vahtera J, et al. Why is evidence on job strain and coronary heart disease mixed? An illustration of measurement challenges in the Whitehall II study. *Psychosom Med*. 2006;683:398–401.
17. Chandola T, Britton A, Brunner E, Hemingway H, Malik M, Kumari M, et al. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *Eur Heart J*. 2008 Mar;295:640–8.
18. Kim DB, Park YS, Yun I, Park EC, Jang SI. Association between anti-smoking campaign types and smoking cessation attempts. *SSM - Population Health*. 2023 Dec;24:101505.

19. Jung I, Kwon H, Park SE, Han KD, Park YG, Kim YH, et al. Increased Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Patients with Diabetes and Coexisting Depression: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Diabetes Metab J*. 2020 Dec 11;453:379–89.
20. Bae NY, Lee SR, Choi EK, Ahn HJ, Ahn HJ, Kwon S, et al. Impact of mental disorders on the risk of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a nationwide population-based study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Nov 17;211:251.
21. Farooqi A, Khunti K, Abner S, Gillies C, Morriss R, Seidu S. Comorbid depression and risk of cardiac events and cardiac mortality in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019 Oct 1;156:107816.
22. Abdoli S, Hardy LR, Hall J. The Complexities of ‘Struggling to Live Life’. *Diabetes Educ*. 2017 Apr;432:206–15.
23. Chandra P, Sachan N, Saraswat N, Vyawahare N. A Detailed Review of Molecular Pathways and Mechanisms Responsible for the Development and Aggravation of Neuropathy and Nephropathy in Diabetes. *CMP*. 2023 Jul 13;17:e280323215026.
24. Sandireddy R, Yerra VG, Areti A, Komirishetty P, Kumar A. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Futuristic Strategies Based on These Targets. *International Journal of Endocrinology*. 2014;2014:1–10.
25. Oktay AA, Paul TK, Koch CA, Lavie CJ. Diabetes, Cardiomyopathy, and Heart Failure. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth MA: MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2024 Feb 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560257/>
26. Hölscher ME, Bode C, Bugger H. Diabetic Cardiomyopathy: Does the Type of Diabetes Matter? *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 18;1712:2136.
27. Waldman M, Arad M, Abraham NG, Hochhauser E. The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Coactivator-1 α -Heme Oxygenase 1 Axis, a

Powerful Antioxidative Pathway with Potential to Attenuate Diabetic Cardiomyopathy. *Antioxid Redox Signal*. 2020 Jun 10;3217:1273–90.

28. Peng ML, Fu Y, Wu CW, Zhang Y, Ren H, Zhou SS. Signaling Pathways Related to Oxidative Stress in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Endocrinol Lausanne*. 2022;13:907757.

29. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *American Journal of Cardiology*. 1974 Jul 1;341:29–34.

30. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013 May;3419:1404–13.

31. Lorenzo-Almorós A, Cepeda-Rodrigo JM, Lorenzo Ó. Diabetic cardiomyopathy. *Rev Clin Esp Barc*. 2022 Feb;2222:100–11.

32. Riehle C, Bauersachs J. Of mice and men: models and mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 2018 Nov 15;1141:2.

33. Glatz JFC, Luiken JJFP. Dynamic role of the transmembrane glycoprotein CD36 SR-B2 in cellular fatty acid uptake and utilization. *J Lipid Res*. 2018 Jul;597:1084–93.

34. Tan Y, Zhang Z, Zheng C, Wintergerst KA, Keller BB, Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Sep;179:585–607.

35. Bertero E, Maack C. Metabolic remodelling in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Aug;158:457–70.

36. Waldman M, Arad M, Abraham NG, Hochhauser E. The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Coactivator-1 α -Heme Oxygenase 1 Axis, a Powerful Antioxidative Pathway with Potential to Attenuate Diabetic Cardiomyopathy. *Antioxid Redox Signal*. 2020 Jun 10;3217:1273–90.

37. Khan S, Ahmad SS, Kamal MA. Diabetic Cardiomyopathy: From Mechanism to Management in a Nutshell. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;212:268–81.

38. Wang L, Cai Y, Jian L, Cheung CW, Zhang L, Xia Z. Impact of peroxisome proliferator-activated receptor- α on diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Jan 4;201:2.
39. Hussain S, Khan AW, Akhmedov A, Suades R, Costantino S, Paneni F, et al. Hyperglycemia Induces Myocardial Dysfunction via Epigenetic Regulation of JunD. *Circ Res*. 2020 Oct 23;12710:1261–73.
40. Sun Y, Ding S. NLRP3 Inflammasome in Diabetic Cardiomyopathy and Exercise Intervention. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 8;2224:13228.
41. Ding S, Xu S, Ma Y, Liu G, Jang H, Fang J. Modulatory Mechanisms of the NLRP3 Inflammasomes in Diabetes. *Biomolecules*. 2019 Dec 9;912:850.
42. Ye Y, Bajaj M, Yang HC, Perez-Polo JR, Birnbaum Y. SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017 Apr;312:119–32.
43. Luo B, Li B, Wang W, Liu X, Xia Y, Zhang C, et al. NLRP3 gene silencing ameliorates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetes rat model. *PLoS One*. 2014;98:e104771.
44. Luo B, Huang F, Liu Y, Liang Y, Wei Z, Ke H, et al. NLRP3 Inflammasome as a Molecular Marker in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Physiol*. 2017;8:519.
45. Sun Y, Ding S. NLRP3 Inflammasome in Diabetic Cardiomyopathy and Exercise Intervention. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 8;2224:13228.
46. Kar S, Shahshahan HR, Hackfort BT, Yadav SK, Yadav R, Kambis TN, et al. Exercise Training Promotes Cardiac Hydrogen Sulfide Biosynthesis and Mitigates Pyroptosis to Prevent High-Fat Diet-Induced Diabetic Cardiomyopathy. *Antioxidants Basel*. 2019 Dec 11;812:638.
47. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Apr 16;418:1387–93.

48. Russo I, Frangogiannis NG. Diabetes-associated cardiac fibrosis: Cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Mol Cell Cardiol.* 2016 Jan;90:84–93.
49. Prandi FR, Evangelista I, Sergi D, Palazzuoli A, Romeo F. Mechanisms of cardiac dysfunction in diabetic cardiomyopathy: molecular abnormalities and phenotypical variants. *Heart Fail Rev.* 2023 May;283:597–606.
50. Marino F, Salerno N, Scalise M, Salerno L, Torella A, Molinaro C, et al. Streptozotocin-Induced Type 1 and 2 Diabetes Mellitus Mouse Models Show Different Functional, Cellular and Molecular Patterns of Diabetic Cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023 Jan 6;242:1132.
51. Li A, Peng W, Xia X, Li R, Wang Y, Wei D. Endothelial-to-Mesenchymal Transition: A Potential Mechanism for Atherosclerosis Plaque Progression and Destabilization. *DNA Cell Biol.* 2017 Nov;3611:883–91.
52. Du JK, Yu Q, Liu YJ, Du SF, Huang LY, Xu DH, et al. A novel role of kallikrein-related peptidase 8 in the pathogenesis of diabetic cardiac fibrosis. *Theranostics.* 2021;119:4207–31.
53. Jeon SJ, Huh J, Jeong E. et al. Angiotensin II related glial cell activation and necroptosis of retinal ganglion cells after systemic hypotension in glaucoma. *Cell Death Dis.* 2022; 13:323. [Internet]. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04762-4>
54. Chen Y, Zheng Y, Chen R, Shen J, Zhang S, Gu Y, et al. Dihydromyricetin Attenuates Diabetic Cardiomyopathy by Inhibiting Oxidative Stress, Inflammation and Necroptosis via Sirtuin 3 Activation. *Antioxidants.* 2023 Jan;121:200.
55. Pries AR, Reglin B. Coronary microcirculatory pathophysiology: can we afford it to remain a black box? *Eur Heart J.* 2017 Feb 14;387:478–88.
56. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *Journal of Diabetes.* 2017;95:434–49.
57. Zhang L, Dong L, Liu X, Jiang Y, Zhang L, Zhang X et al. α -Melanocyte-stimulating hormone protects retinal vascular endothelial cells from

oxidative stress and apoptosis in a rat model of diabetes. PLoS One. 2014;94:e93433. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24695675/>

58. Pavkov ME, Weil EJ, Fufaa GD, Nelson RG, Lemley KV, Knowler WC et al. Tumor necrosis factor receptors 1 and 2 are associated with early glomerular lesions in type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2016;891:226-34. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2015.278/>

59. Utkan T, Yazir Y, Karson A, Bayramgurler D. Etanercept improves cognitive performance and increases eNOS and BDNF expression during experimental vascular dementia in streptozotocin-induced diabetes. *Curr Neurovasc Res.* 2015;122:135-46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25760219/>

60. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, Atasever B, Spaan JA, Ince C et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006;554:1127-32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16567538/>

61. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;546:1615-25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15919781/>

62. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in Obesity, Diabetes and related Disorders. *Immunity.* 2022 Jan 11;551:31.

63. Yuan G, Si G, Hou Q, Li Z, Xu K, Wang Y, et al. Advanced Glycation End Products Induce Proliferation and Migration of Human Aortic Smooth Muscle Cells through PI3K/AKT Pathway. *Biomed Res Int.* 2020;2020:8607418.

64. Monnier VM, Sun W, Sell DR, Fan X, Nemet I, Genuth S. Glucosepane: a poorly understood advanced glycation end product of growing importance for diabetes and its complications. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Jan 1;521:21–32.

65. Febbraio MA. Role of interleukins in obesity: implications for metabolic disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2014 Jun;256:312–9.

66. Simó R, Sundstrom JM, Antonetti DA. Ocular Anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: the role of VEGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2014 Apr;374:893–9.

67. Farooqi A, Khunti K, Abner S, Gillies C, Morriss R, Seidu S. Comorbid depression and risk of cardiac events and cardiac mortality in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Oct;156:107816.
68. Deschênes SS, Burns RJ, Graham E, Schmitz N. Depressive symptoms and sleep problems as risk factors for heart disease: a prospective community study. *Epidemiology and Psychiatric Sciences.* 2019 Aug 20;29:e50.
69. Scott KM. Depression, anxiety and incident cardiometabolic diseases. *Curr Opin Psychiatry.* 2014 Jul;274:289–93.
70. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2002 Jul;231:51–61.
71. Wu Q, Kling JM. Depression and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Death: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Medicine Baltimore.* 2016 Feb;956:e2815.
72. Wium-Andersen MK, Wium-Andersen IK, Prescott EIB, Overvad K, Jørgensen MB, Osler M. An attempt to explain the bidirectional association between ischaemic heart disease, stroke and depression: a cohort and meta-analytic approach. *Br J Psychiatry.* 2020 Aug;2172:434–41.
73. Huffman JC, Celano CM, Beach SR, Motiwala SR, Januzzi JL. Depression and cardiac disease: epidemiology, mechanisms, and diagnosis. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2013;2013:695925.
74. Shi S, Liu T, Liang J, Hu D, Yang B. Depression and Risk of Sudden Cardiac Death and Arrhythmias: A Meta-Analysis. *Psychosom Med.* 2017;792:153–61.
75. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med.* 2003;652:201–10.
76. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007 Jul;227:613–26.

77. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2012 Apr 3;96:360–70.
78. Kivimäki M, Jokela M, Nyberg ST, Singh-Manoux A, Fransson EI, Alfredsson L, et al. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603 838 individuals. *The Lancet.* 2015 Oct 31;38610005:1739–46.
79. Pei Q, Yang J, Li B, Lin P, Zou L, Zhang J, et al. Histological and functional assessment of a Takotsubo cardiomyopathy model established by immobilization stress. *Pacing and Clinical Electrophysiology.* 2024;473:373–82.
80. Ferradini V, Vacca D, Belmonte B, Mango R, Scola L, Novelli G, et al. Genetic and Epigenetic Factors of Takotsubo Syndrome: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 13;2218:9875.
81. Mizutani K, Shioya A, Hirose Y, Saito R, Yamada S. Serious takotsubo cardiomyopathy: an autopsy case presenting severe irreversible myocardial damage after frequent episodes of recurrence. *Diagn Pathol.* 2020 Jul 21;151:90.
82. Itagane M, Nakazato J, Kinjo M. Postpartum pheochromocytoma-induced takotsubo syndrome. *BMJ Case Rep.* 2021 Mar 19;143:e240098. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33741570/>
83. Thomas C, Johler SM, Hermann M, Fischer M, Thorsteinsdottir J, Schichor C, et al. Takotsubo cardiomyopathy in a 12-year-old boy caused by acute brainstem bleeding-a case report. *Transl Pediatr.* 2021 Nov;1011:3110–7.
84. Fan X, Yang G, Kowitz J, Akin I, Zhou X, El-Battrawy I. Takotsubo Syndrome: Translational Implications and Pathomechanisms. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 10;234:1951.
85. Ciarambino T, Menna G, Sansone G, Giordano M. Cardiomyopathies: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 19;2214:7722.
86. Ono R, Falcão LM. Takotsubo cardiomyopathy systematic review: Pathophysiologic process, clinical presentation and diagnostic approach to Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016 Apr 15;209:196–205.

87. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018 Sep 7;3934:3165–241.
88. Yoganathan T, Perez-Liva M, Balvay D, Le Gall M, Lallemand A, Certain A, et al. Acute stress induces long-term metabolic, functional, and structural remodeling of the heart. *Nat Commun*. 2023 Jun 28;141:3835.
89. Ahmadjee A, Herzallah K, Saleh Y, Abela GS. Takotsubo Cardiomyopathy presenting with different morphological patterns in the same patient: a case report and review of the literature. *Cardiovasc Pathol*. 2020;47:107204.
90. Takahashi J, Onuma S, Hao K, Godo S, Shiroto T, Yasuda S. Pathophysiology and diagnostic pathway of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *J Cardiol*. 2024 Jan;831:17-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37524299/>
91. Bruns B, Antoniou M, Baier I, Joos M, Sevinchan M, Moog MC, et al. Calcineurin signaling promotes takotsubo syndrome. *Nat Cardiovasc Res*. 2023 Jul;27:645–55.
92. Frustaci A, Loperfido F, Gentiloni N, Caldarulo M, Margante E, Russo MA. Catecholamine-induced Cardiomyopathy in Multiple Endocrine Neoplasia: A Histologic, Ultrastructural, and Biochemical Study. *CHEST*. 1991 Feb 1;992:382–5.
93. Crestani CC. Emotional Stress and Cardiovascular Complications in Animal Models: A Review of the Influence of Stress Type. *Front Physiol*. 2016;7:251.
94. McNeal N, Scotti MAL, Wardwell J, Chandler DL, Bates SL, LaRocca M, et al. Disruption of social bonds induces behavioral and physiological dysregulation in male and female prairie voles. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*. 2013 Oct 11;180:9.
95. Duarte JO, Cruz FC, Leão RM, Planeta CS, Crestani CC. Stress vulnerability during adolescence: comparison of chronic stressors in adolescent and adult rats. *Psychosom Med*. 2015;772:186–99.

96. Carnevali L, Vacondio F, Rossi S, Callegari S, Macchi E, Spadoni G, et al. Antidepressant-like activity and cardioprotective effects of fatty acid amide hydrolase inhibitor URB694 in socially stressed Wistar Kyoto rats. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Nov;2511:2157–69.
97. Sgoifo A, Carnevali L, Grippo AJ. The socially stressed heart. Insights from studies in rodents. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Feb;39:51–60.
98. Hayashi H. Does remodeling of gap junctions and connexin expression contribute to arrhythmogenesis? Study in an immobilization rat model. *Circ J*. 2010 Nov;7412:2558–9.
99. Unuma K, Shintani-Ishida K, Yahagi N, Tsushima K, Shimosawa T, Ueyama T, et al. Restraint stress induces connexin-43 translocation via α -adrenoceptors in rat heart. *Circ J*. 2010 Nov;7412:2693–701.
100. Lee YB, Han K, Kim B, Lee SE, Jun JE, Ahn J, et al. Risk of early mortality and cardiovascular disease in type 1 diabetes: a comparison with type 2 diabetes, a nationwide study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Nov 16;181:157.
101. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Apr 13;37615:1407–18.
102. I Inha Jung, Hyemi Kwon, Se Eun Park, Kyung-Do Han, Yong-Gyu Park, Yang-Hyun Kime et al. Increased Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Patients with Diabetes and Coexisting Depression: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Diabetes & Metabolism Journal* 2021;453:379-89. Available from: <https://www.e-dmj.org/journal/view.php?doi=10.4093/dmj.2020.0008>
103. Park M, Katon WJ, Wolf FM. Depression and risk of mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis and systematic review. *General Hospital Psychiatry*. 2013 May;353:217–25.
104. Kachur S, Menezes AR, De Schutter A, Milani RV, Lavie CJ. Significance of Comorbid Psychological Stress and Depression on Outcomes After Cardiac Rehabilitation. *The American Journal of Medicine*. 2016 Dec;12912:1316–21.

105. Blanchette CM, Simoni-Wastila L, Zuckerman IH, Stuart B. A Secondary Analysis of a Duration Response Association Between Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use and the Risk of Acute Myocardial Infarction in the Aging Population. *Annals of Epidemiology*. 2008 Apr 1;184:316–21.
106. Kim S, Kim G, Cho SH, Oh R, Kim JY, Lee YB, et al. Impact of mental disorders on the all-cause mortality and cardiovascular disease outcomes in adults with new-onset type 1 diabetes: A nationwide cohort study. *Psychiatry Research*. 2024 Dec 1;342:116228.
107. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J, Whyte S, Penny C. Effects of severe mental illness on survival of people with diabetes. *Br J Psychiatry*. 2010 Oct;1974:272–7.
108. Wu SI, Chen SC, Liu SI, Sun FJ, Juang JJM, Lee HC, et al. Relative Risk of Acute Myocardial Infarction in People with Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Population-Based Cohort Study. Van Winkel R, editor. *PLoS ONE*. 2015 Aug 13;108:e0134763.
109. Kaur N, Ruiz-Velasco A, Raja R, Howell G, Miller JM, Abouleisa RRE, et al. Paracrine signal emanating from stressed cardiomyocytes aggravates inflammatory microenvironment in diabetic cardiomyopathy. *iScience*. 2022 Mar 18;253:103973.
110. Левицький ВА, Жураківська ОЯ, Міськів ВА, Заяць ЛМ, Петрів РБ, Якимів ЮМ та ін. винахідники., Івано-Франківський національний медичний університет, володілець. Спосіб моделювання цукрового діабету 1-го типу у тварин різного віку. Патент на корисну модель № 62966, 2011.
111. Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Current Protocols*. 2021;14:e78.
112. Міськів ВА, Жураківська ОЯ, Палійчук ІВ, Іванців ОР, Себро ОГ, Василюк ВМ, Федорак ЛВ, Багайлюк ЛБ, Ткачук ЮЛ, Палійчук ВІ, винахідники., Івано-Франківський національний медичний університет, володілець. Спосіб моделювання хронічного стресу в експериментальних тварин різних вікових груп. Патент України на винахід №125623, 2022.

113. Suvarna SK, Layton C, Bancroft JD, editors. Bancroft's theory and practice of histological techniques. Eighth edition. Amsterdam: Elsevier; 2019. 557 p.
114. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Гришук МІ. Методики гістологічних досліджень. Монографія; за ред. Багрія ММ, Діброви А. Вінниця: Нова книга; 2016. 328 p.
115. Zhurakivska OYa, Koshkin OYe, Tkachuk YL, Knyazevych-Chorna TV, Rudyak OM. Age characteristics of morphogenesis of diabetic myopathies. Problems of endocrine pathology 2020 Nov 12;744:115–23.
116. Жураківська ОЯ, Микулець ТІ, Дутчак УМ, Клипич ЯІ, Миськів ВА, Гречин АБ, Клипич ОО. Структурні зміни ендокринної системи міокарда при стрептозотоциновому цукровому діабеті.. Світ Медицини та Біології. 2018 Jan 17;1463:126–30.
117. Fang J qian. Handbook of medical statistics. Singapore: World scientific publishing; 2018.
118. Lu Y, Fang JQ, Tian L, Jin H, editors. Advanced medical statistics. 2nd edition. New Jersey: World Scientific; 2015. 1458 p.
119. Vasyliuk VM, Khabchuk VS, Pavliak AYa, Zhurakivska OYa, Hrechyn AB. Morphologic characteristic of rat myocardium in comorbid pathology. Patologiâ. 2023 Aug 30;202:175–81.
120. Vasyliuk VM, Zhurakivska OYa, Kondrat AIV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. Polski Merkuriusz Lekarski. 2023 Jun;513:194–200.
121. Skora JS, Vasyliuk VM, Vlasiuk TI. Structural rearrangement of the endocrine system of the heart in the early stages of diabetes mellitus in conditions of chronic stress. 4th International Wroclaw Scientific Meetings (09-10 October 2020). Wroclaw, 2020:212-14.
122. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY. Morphological Changes of the Myocardium in Comorbid Pathology. International scientific conference “The concept of modern pharmacy and medicine in Ukraine and EU countries”. (Wloclawek Republic of Poland. July 9-10, 2021), Wroclaw, 2021: 71-3.

123. Василюк ВМ. Морфологічна характеристика гемомікроциркуляторного русла міокарда за умов хронічного стресу. Матеріали XIII науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», (26 - 28 жовтня 2022 року, м. Тернопіль). Тернопіль: 2022:12-3

124. Vasyliuk V. M., Zhurakivska OYa. Morphological changes of the hemomicrocirculatory flow of the myocardium in case of comorbid pathology. International scientific conference “Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects” (November 3–4, 2022, Riga, the Republic of Latvia). Riga, Latvia: “Baltija Publishing”, 2022: 62-5.

125. Василюк ВМ, Жураківська ОВ. Морфологічні зміни міокарда при цукровому діабеті в умовах хронічного стресу. Збірник наукових робіт шостої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю “Теорія та практика сучасної морфології ” (9-11 листопада 2022 року, м. Дніпро, Україна). Дніпро. 2022: 32-4. 32–4.

126. Vasyliuk VM, Zhurakivska OYa. Age characteristics of myocardial blood supply in comorbid pathology. Experimental and Clinical Medicine. 2023;924:6-16. <https://doi.org/10.35339/ekm.2023.92.4.vaz>.

127. Василюк ВМ, Жураківська ОЯ. Ультраструктурні зміни ендокринної системи серця нестатевозрілих щурів у віддалені терміни перебігу експериментального цукрового діабету в умовах хронічного стресу. Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)»; (8 жовтня 2021р. Полтава). Полтава. 2021: 22-4.

128. Василюк ВМ, Жураківська ОЯ, Жураківська ОВ. Ультраструктурні зміни ендокринної системи серця нестатевозрілих щурів у ранні терміни перебігу стрептозотоцинового цукрового діабету. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація

органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції»; (14 квітня 2021. Полтава). Полтава. 2022: 22-3.

129. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT, et al. Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother*. 2023 Dec;168:115734.

130. Standl E, Khunti K, Hansen TB, Schnell O. The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Dec;262_suppl:7–14.

131. Rajbhandari J, Fernandez CJ, Agarwal M, Yeap BXY, Pappachan JM. Diabetic heart disease: A clinical update. *World J Diabetes*. 2021 Apr 15;124:383–406.

132. Rosano GM, Vitale C, Seferovic P. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Card Fail Rev*. 2017 Apr;31:52–5.

133. Gómez-Perez AM, Damas-Fuentes M, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ. Heart Failure in Type 1 Diabetes: A Complication of Concern? A Narrative Review. *J Clin Med*. 2021 Sep 29;1019:4497.

134. Trimarco B, Barbato E, Izzo R, Morisco C. Microvascular Disease and the Pathogenesis of Heart Failure in Diabetes: A Tiny Piece of the Tricky Puzzle. *Diabetes Care*. 2022 Dec 1;4512:2817–9.

135. Shaw JA, Cooper ME. Contemporary Management of Heart Failure in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2020 Dec;4312:2895–903.

136. Ritchie RH, Abel ED. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circ Res*. 2020 May 22;12611:1501–25.

137. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. Aboyans V, Cosentino F, editors. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019 Dec 1;262_suppl:25–32.

138. Shabab S, Mahmoudabady M, Gholamnezhad Z, Niazmand S, Fouladi M, Mousavi Emadi Z. Endurance Exercise Prevented Diabetic Cardiomyopathy

through the Inhibition of Fibrosis and Hypertrophy in Rats. *Rev Cardiovasc Med*. 2024 May 16;255:173.

139. Dannenberg L, Weske S, Kelm M, Levkau B, Polzin A. Cellular mechanisms and recommended drug-based therapeutic options in diabetic cardiomyopathy. *Pharmacol Ther*. 2021 Dec;228:107920.

140. Shanbhag SM, Greve AM, Aspelund T, Schelbert EB, Cao JJ, Danielsen R, et al. Prevalence and prognosis of ischaemic and non-ischaemic myocardial fibrosis in older adults. *Eur Heart J*. 2019 Feb 7;406:529–38.

141. 1. Чабан О.С., Хаустова О.О. Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно враховувати при наданні медичної допомоги? *Український медичний часопис*. 2022. № 4 150 – VII/VIII. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.150.232297. WWW.UMJ.COM.UA

142. Serini G, Bochaton-Piallat ML, Ropraz P, Geinoz A, Borsi L, Zardi L, et al. The Fibronectin Domain ED-A Is Crucial for Myofibroblastic Phenotype Induction by Transforming Growth Factor- β 1. *J Cell Biol*. 1998 Aug 10;1423:873–81.

143. Calderone A, Bel-Hadj S, Drapeau J, El-Helou V, Gosselin H, Clement R, et al. Scar myofibroblasts of the infarcted rat heart express natriuretic peptides. *J Cell Physiol*. 2006 Apr;2071:165–73.

144. Kishimoto I, Tokudome T, Nakao K, Kangawa K. Natriuretic peptide system: an overview of studies using genetically engineered animal models. *The FEBS Journal*. 2011 Jun;27811:1830–41.

145. Sergeeva IA, Christoffels VM. Regulation of expression of atrial and brain natriuretic peptide, biomarkers for heart development and disease. *Biochimica et Biophysica Acta BBA - Molecular Basis of Disease*. 2013 Dec;183212:2403–13.

146. Shimoike H, Iwai N, Kinoshita M. DIFFERENTIAL REGULATION OF NATRIURETIC PEPTIDE GENES IN INFARCTED RAT HEARTS. *Clin Exp Pharma Physio*. 1997 Jan;241:23–30.

147. Zhurakivska O, Zherdova N, Oliinyk R, Pobigun N, Kostitska I, Zhurakivskyi V, et al. Evidence of apoptosis in parvocellular nuclei of hypothalamus

in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Problems of Endocrine Pathology*. 2021 Dec 3;784:94–103.

148. Жураківська О.Я., Жураківський В.М., Міськів В.А., Дутчак У.М., Кулинич Г.Б., Ткачук Ю.Л. Морфофункціональні зміни надниркових залоз у ранні терміни розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019;218:82–8.

149. Zhurakivska OYa, Mykulets TI, Dutchak UM, Klypych YaI, Miskiv VA. Hrechyn AB, Klypych OO. Structural changes of endocrine system of myocardium during the streptozotocin diabetes mellitus. *World of Medicine and Biology*. 2018 Jan 17;1463:126–30.

150. Aroor AR, Mandavia C, Ren J, Sowers JR, Pulakat L. Mitochondria and Oxidative Stress in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Cardiorenal Med*. 2012 May;22:87-109.. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22619657/>

151. Galloway CA, Yoon Y. Mitochondrial Dynamics in Diabetic Cardiomyopathy. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2015 Jun 10;2217:1545–62.

152. Sciarretta S, Maejima Y, Zablocki D, Sadoshima J. The Role of Autophagy in the Heart. *Annu Rev Physiol*. 2018 Feb 10;801:1–26.

153. Montava-Garriga L, Ganley IG. Outstanding Questions in Mitophagy: What We Do and Do Not Know. *J Mol Biol*. 2020 Jan 3;4321:206–30.

154. Rodger CE, McWilliams TG, Ganley IG. Mammalian mitophagy – from in vitro molecules to in vivo models. *FEBS J*. 2018 Apr;2857:1185–202.

155. Zhao JF, Rodger CE, Allen GFG, Weidlich S, Ganley IG. HIF1 α -dependent mitophagy facilitates cardiomyoblast differentiation. *Cell Stress*. 45:99–113.

156. Lampert MA, Orogo AM, Najor RH, Hammerling BC, Leon LJ, Wang BJ, et al. BNIP3L/NIX and FUNDC1-mediated mitophagy is required for mitochondrial network remodeling during cardiac progenitor cell differentiation. *Autophagy*. 2019 Jul;157:1182–98.

157. Cagalinec M, Waczulíková I, Uličná O, Chorvat D Jr. Morphology and contractility of cardiac myocytes in early stages of streptozotocin-induced diabetes

mellitus in rats. *Physiol Res.* 2013;625:489-501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24020809/>

158. Zhurakivska OYa, Hrad AO. Histo-ultrastructural organization of neuromuscular synapses of the masseter in experimental diabetes mellitus. *Deutscher Wissenschaftsherold·German Science Herald.* 2:52–5.

159. Боднар ЯЯ, Трач-Росоловська СВ. Морфометричні показники міокарда лівого шлуночка щурів різного віку при експериментальному цукровому діабеті. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* 2011;1:28–30.

160. Nemoto O, Kawaguchi M, Yaoita H, Miyake K, Maehara K, Maruyama Y. Left ventricular dysfunction and remodeling in streptozotocin-induced diabetic rats. *Circ J.* 2006 Mar;703:327-34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16501301/>

161. Барінов ЕФ, Сулаєва ОМ, Канана НМ. Структурні детермінанти розвитку дилатаційної кардіоміопатії при експериментальному цукровому діабеті. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* 2009;81:26–32.

162. Wisneski JA, Stanley WC, Neese RA, Gertz EW. Effects of acute hyperglycemia on myocardial glycolytic activity in humans. *Journal of Clinical Investigation.* 1990 May;855:1648.

163. Жураківська ОЯ, Жураківський ВМ. Міськів ВА. Дутчак УМ. Кулинич ГБ. Ткачук ЮЛ. Морфофункціональні зміни надниркових залоз у ранні терміни розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* 2019;182:82–8.

164. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *Journal of Diabetes.* 2017 May;95:434–49.

165. Sheng S yuan, Li J min, Hu X yang, Wang Y. Regulated cell death pathways in cardiomyopathy. *Acta Pharmacol Sin.* 2023 Aug;448:1521–35.

166. Tang D, Kang R, Berghe TV, Vandenabeele P, Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Res.* 2019 May;295:347–64.

167. Zhao JF, Rodger CE, Allen GFG, Weidlich S, Ganley IG. HIF1 α -dependent mitophagy facilitates cardiomyoblast differentiation. *Cell Stress*. 45:99–113.
168. Xiang Q, Yi X, Zhu XH, Wei X, Jiang DS. Regulated cell death in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Trends Endocrinol Metab*. 2024 Mar;353:219–34.
169. Tadokoro T, Ikeda M, Ide T, Deguchi H, Ikeda S, Okabe K, et al. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity. *JCI Insight*. 86:e169756.
170. Guo X, Zhang Y, Lu C, Qu F, Jiang X. Protective effect of hyperoside on heart failure rats via attenuating myocardial apoptosis and inducing autophagy. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2020 Apr;844:714–24.
171. Kalkavan H, Green DR. MOMP, cell suicide as a BCL-2 family business. *Cell Death Differ*. 2018 Jan;251:46–55.
172. Chang DW, Xing Z, Pan Y, Algeciras-Schimmich A, Barnhart BC, Yaish-Ohad S, et al. c-FLIPL is a dual function regulator for caspase-8 activation and CD95-mediated apoptosis. *EMBO J*. 2002 Jul 15;2114:3704–14.
173. Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020 Feb;212:85–100.
174. Cai L, Li W, Wang G, Guo L, Jiang Y, Kang YJ. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway. *Diabetes*. 2002 Jun;516:1938–48.
175. Li Z, Zhang T, Dai H, Liu G, Wang H, Sun Y, et al. Involvement of Endoplasmic Reticulum Stress in Myocardial Apoptosis of Streptozocin-Induced Diabetic Rats. *J Clin Biochem Nutr*. 2007 Jul;411:58–67.
176. Kuethe F, Sigusch HH, Bornstein SR, Hilbig K, Kamvissi V, Figulla HR. Apoptosis in patients with dilated cardiomyopathy and diabetes: a feature of diabetic cardiomyopathy? *Horm Metab Res*. 2007 Sep;399:672–6.
177. Souders CA, Bowers SLK, Baudino TA. Cardiac Fibroblast: The Renaissance Cell. *Circ Res*. 2009 Dec 4;10512:1164–76.

178. Burke RM, Burgos Villar KN, Small EM. Fibroblast contributions to ischemic cardiac remodeling. *Cell Signal*. 2021 Jan;77:109824.
179. Wang Q, Spurlock B, Liu J, Qian L. Fibroblast Reprogramming in Cardiac Repair. *JACC Basic Transl Sci*. 2024 Jan;91:145–60.
180. Soliman H, Rossi FMV. Cardiac fibroblast diversity in health and disease. *Matrix Biol*. 2020 Sep;91–92:75–91.
181. Reichardt IM, Robeson KZ, Regnier M, Davis J. Controlling cardiac fibrosis through fibroblast state space modulation. *Cell Signal*. 2021 Mar;79:109888.
182. Fu X, Liu Q, Li C, Li Y, Wang L. Cardiac Fibrosis and Cardiac Fibroblast Lineage-Tracing: Recent Advances. *Front Physiol*. 2020;11:416.
183. Huntley BK, Sandberg SM, Noser JA, Cataliotti A, Redfield MM, Matsuda Y, et al. BNP-induced activation of cGMP in human cardiac fibroblasts: Interactions with fibronectin and natriuretic peptide receptors. *Journal of Cellular Physiology*. 2006;2093:943–9.
184. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res*. 2021 May 25;1176:1450–88.
185. Sun Y, Weber KT. Infarct scar: a dynamic tissue. *Cardiovasc Res*. 2000 May;462:250–6.
186. Willems IE, Havenith MG, De Mey JG, Daemen MJ. The alpha-smooth muscle actin-positive cells in healing human myocardial scars. *Am J Pathol*. 1994 Oct;1454:868–75.
187. Wang R, Luo X, Li S, Wen X, Zhang X, Zhou Y, et al. A bibliometric analysis of cardiomyocyte apoptosis from 2014 to 2023: A review. *Medicine Baltimore*. 2023 Nov 24;10247:e35958.
188. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Jul;157:387–407.
189. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, Yutzey KE, Blaxall BC. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ Res*. 2016 Mar 18;1186:1021–40.
190. Crestani CC. Emotional Stress and Cardiovascular Complications in Animal Models: A Review of the Influence of Stress Type. *Front Physiol* [Internet].

2016 Jun 24;7. Available from:
<https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2016.00251/full>

191. Marin MT, Cruz FC, Planeta CS. Chronic restraint or variable stresses differently affect the behavior, corticosterone secretion and body weight in rats. *Physiology & Behavior*. 2007 Jan 30;90:29–35.

192. Crestani CC, Alves FHF, Busnardo C, Resstel LBM, Correa FMA. *N*-Methyl-d-aspartate glutamate receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus modulate cardiac component of the baroreflex in unanesthetized rats. *Neuroscience Research*. 2010 Aug 1;67:317–26.

193. Cruz FC, Duarte JO, Leão RM, Hummel LFV, Planeta CS, Crestani CC. Adolescent vulnerability to cardiovascular consequences of chronic social stress: Immediate and long-term effects of social isolation during adolescence. *Developmental Neurobiology*. 2016;76:34–46.

194. Duarte JO, Cruz FC, Leão RM, Planeta CS, Crestani CC. Stress Vulnerability During Adolescence: Comparison of Chronic Stressors in Adolescent and Adult Rats. *Biopsychosocial Science and Medicine*. 2015 Mar;77:186.

195. Мішалов ВД. Стан секреторного апарату кардіоміоцитів передсердь у різних відділах передсердь щурів. *Морфологія*. 2007;11:94–8.

196. Трач-Росоловська СВ, Боднар ЯЯ. Особливості ремоделювання ендокринних кардіоміоцитів при стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2011;102.2:144–6.

197. Benedini S, Villa P, Luzi L, Bevilacqua M. Pioglitazone does not modify ANP levels of type 2 diabetic patients. *World Journal of Cardiovascular Diseases*. 2012 Oct 30;24:277–82.

198. Levytskyi V, Zhurakivska Oy, Tkachuk YL. Exenatide use for the correction of morphological changes of pituitary-adrenal system in experimental diabetes mellitus. *The Pharma Innovation Journal*. 2016;55:76–0.

199. Kováts T, Tomcsányi J. Bradycardia and B-type natriuretic peptide. *International Journal of Cardiology*. 2009 Jun 26;135:238–9.

200. Hebden RA, Todd ME, McNeill JH. Relationship between atrial granularity and release of atrial natriuretic factor in rats with diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1989 Oct;2574:R932–8.
201. Ahmed F, Tabassum N, Rasool S. Regulation of atrial natriuretic peptide ANP and its role in blood pressure. *Int Curr Pharm J*. 2012 Jun 3;17:176–9.
202. Ryu S, Lee SH, Isenberg G, Ho WK, Earm Y. Monitoring of ANP secretion from single atrial myocytes using densitometry. *Pflügers Arch - Eur J Physiol*. 2002 Jul 1;444:568–77.
203. Wang R, Luo X, Li S, Wen X, Zhang X, Zhou Y, et al. A bibliometric analysis of cardiomyocyte apoptosis from 2014 to 2023: A review. *Medicine Baltimore*. 2023 Nov 24;10247:e35958.
204. Kondashevskaya MV, Tseylikman VE, Komelkova MV, Lapshin MS, Sarapultsev AP, Lazuko SS, et al. Physical Fatigue and Morphofunctional State of the Myocardium in Experimental Chronic Stress. *Dokl Biol Sci*. 2019 Mar 1;4851:30–2.
205. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res*. 2006 Feb 1;692:318–28.
206. Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, Noser JA, Cataliotti A, Costello-Boerrigter LC, et al. Brain natriuretic Peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res*. 2002 Dec 13;9112:1127–34.
207. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;4236:3599–726.
208. Rahmutula D, Zhang H, Wilson EE, Olgin JE. Absence of natriuretic peptide clearance receptor attenuates TGF- β 1-induced selective atrial fibrosis and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2019 Feb 1;1152:357–72.
209. Venkatesan B, Tumala A, Subramanian V, Vellaichamy E. Transient silencing of Npr3 gene expression improved the circulatory levels of atrial natriuretic peptides and attenuated β -adrenoceptor activation- induced cardiac hypertrophic growth in experimental rats. *Eur J Pharmacol*. 2016 Jul 5;782:44–58.

210. Meng L, Lu Y, Wang X, Cheng C, Xue F, Xie L, et al. NPPC deletion attenuates cardiac fibrosis in diabetic mice by activating PKA/PKG and inhibiting TGF- β 1/Smad pathways. *Sci Adv.* 931:eadd4222.
211. Боровкова ОС, Іфтодій А.Г. Питання патогенезу діабетичних ангіопатій. *Буковинський медичний вісник.* 102:132–5.
212. Shen J, San W, Zheng Y, Zhang S, Cao D, Chen Y, et al. Different types of cell death in diabetic endothelial dysfunction. *Biomed Pharmacother.* 2023 Dec;168:115802.
213. Yang D, Livingston MJ, Liu Z, Dong G, Zhang M, Chen JK, Dong Z. Autophagy in diabetic kidney disease: regulation, pathological role and therapeutic potential. *Cell Mol Life Sci.* 2018 Feb;754:669-88.. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28871310/>
214. Sruthi CR, Raghu KG. Advanced glycation end products and their adverse effects: The role of autophagy. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021 Apr;354:e22710.
215. Ram C, Gairola S, Verma S, Mugale MN, Bonam SR, Murty US et al. Ameliorates Nephropathy in High-Fat Diet/Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: Effects on NF-kB/NLRP3 Axis, Pyroptosis, and Fibrosis. *Antioxidants Basel.* 2023 May 5;125:1052. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37237918/>
216. Shen J, San W, Zheng Y, Zhang S, Cao D, Chen Y, et al. Different types of cell death in diabetic endothelial dysfunction. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2023 Dec 1;168:115802.
217. Maiuolo J, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Scarano F, Nucera S, et al. From Metabolic Syndrome to Neurological Diseases: Role of Autophagy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* 2021 Mar 19;9:651021.
218. Kim HS, Ren G, Kim T, Bhatnagar S, Yang Q, Bahk YY, Kim JA. Metformin reduces saturated fatty acid-induced lipid accumulation and inflammatory response by restoration of autophagic flux in endothelial cells. *Sci Rep.* 2020 Aug 11;101:13523. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32782332/>

219. Chen F, Chen B, Xiao FQ, Wu YT, Wang RH, Sun ZW, Fu GS, Mou Y, Tao W, Hu XS, Hu SJ. Autophagy protects against senescence and apoptosis via the RAS-mitochondria in high-glucose-induced endothelial cells. *Cell Physiol Biochem*. 2014;334:1058-74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24732710/>
220. Han C, Nie Y, Lian H, Liu R, He F, Huang H, et al. Acute inflammation stimulates a regenerative response in the neonatal mouse heart. *Cell Res*. 2015 Oct;2510:1137–51.
221. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HH, Boer RA de. From Inflammation to Fibrosis—Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities. *Current Heart Failure Reports*. 2017 Jul 13;144:235.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY, Kondrat AV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. Pol Merkur Lekarski. 2023;51(3):194-200. doi: <https://doi.org/10.36740/merkur202303102>. ISSN 1426-9686. PMID: 37589102.

(Василюком В. М. особисто проведено експеримент, забрано матеріал для дослідження, виконано морфометричні дослідження, здійснено опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження).

2. Vasyliuk VM, Khabchuk VS, Pavliak AY, Zhurakivska OY, Hrechyn AB. Morphologic characteristic of rat myocardium in comorbid pathology. Patologiâ. 2023;20(2):175-81. ISSN 2306-8027. Available from: <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/280409>

(Василюком В. М. особисто проведено експеримент, забрано матеріал для дослідження, виконано морфометричні дослідження, здійснено опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження).

3. Vasyliuk VM, Zhurakivska OYa. Age characteristics of myocardial blood supply in comorbid pathology. Experimental and Clinical Medicine. 2023;92(4):6-16. <https://doi.org/10.35339/ekm.2023.92.4.vaz>

(Василюком В. М. особисто проведено експеримент, забрано матеріал для дослідження, виконано морфометричні дослідження, здійснено опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Skora JS, Vasyliuk VM, Vlasiuk TI. Structural rearrangement of the endocrine system of the heart in the early stages of diabetes mellitus in conditions of chronic stress. 4th International Wroclaw Scientific Meetings (09-10 October 2020). Wroclaw, 2020:212-14. *(Василюком В. М. особисто проведено експеримент, забрано матеріал для дослідження, виконано морфометричні дослідження, здійснено опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження).*

експериментальну частину роботи, забрано матеріал виконано опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження).

5. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY. Morphological Changes of the Myocardium in Comorbid Pathology. International scientific conference “The concept of modern pharmacy and medicine in Ukraine and EU countries”. (Wloclawek Republic of Poland. July 9-10, 2021). Wroclaw, 2021: 71-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-26-113-8-19>. *(Василюком В. М. В. особисто проведено експериментальну частину роботи, забрано матеріал виконано опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження)*

6. Василюк ВМ, Жураківська ОЯ. Ультраструктурні зміни ендокринної системи серця нестатевозрілих щурів у віддалені терміни перебігу експериментального цукрового діабету в умовах хронічного стресу. Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)»; (8 жовтня 2021р. Полтава). Полтава. 2021: 22-4. *(Василюком В. М. В. особисто проведено експериментальну частину роботи, забрано матеріал виконано опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження)*

7. Василюк ВМ, Жураківська ОЯ, Жураківська ОВ. Ультраструктурні зміни ендокринної системи серця нестатевозрілих щурів у ранні терміни перебігу стрептозотоцинового цукрового діабету. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції»; (14 квітня 2021. Полтава). Полтава. 2022: 22-3 *(Василюком В. М. В. особисто проведено експериментальну частину роботи, забрано матеріал виконано опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження)*

8. Василюк ВМ. Морфологічна характеристика гемомікроциркуляторного русла міокарда за умов хронічного стресу. Матеріали XIII науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії

надзвичайних факторів на організм», (26 - 28 жовтня 2022 року, м. Тернопіль). Тернопіль: 2022:12-13.

9. Vasyliuk V. M., Zhurakivska OYa. Morphological changes of the hemomicrocirculatory flow of the myocardium in case of comorbid pathology. International scientific conference “Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects” (November 3–4, 2022, Riga, the Republic of Latvia). Riga, Latvia: “Baltija Publishing”, 2022: 62-5. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-260-9-17> *(Василюком В. М. В. особисто проведено експериментальну частину роботи, забрано матеріал виконано опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження)*

10. Василюк ВМ, Жураківська ОВ. Морфологічні зміни мілкарда при цукровому діабеті в умовах хронічного стресу. Збірник наукових робіт шостої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю “Теорія та практика сучасної морфології ” (9-11 листопада 2022 року, м. Дніпро, Україна). Дніпро. 2022: 32-4. *(Василюком В. М. В. особисто проведено експериментальну частину роботи, забрано матеріал виконано опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження)*

Наукові праці, які додатково висвітлюють матеріали дисертації:

11. Міськів ВА, Жураківська ОЯ, Палійчук ІВ, Іванців ОР, Себро ОГ, Василюк ВМ, Федорак ЛВ, Багайлюк ЛБ, Ткачук ЮЛ, Палійчук ВІ, винахідники. Івано-Франківський національний медичний університет, володілець. Спосіб моделювання хронічного стресу в експериментальних тварин різних вікових груп. Патент України на винахід №125623. 04.05.2022. *(Василюком В. М. В. особисто проведено експериментальну частину роботи, забрано матеріал виконано опис щодо змін серця при впливі хронічного іммобілізаційного стресу).*

ДОДАТОК А1

Апробація результатів дисертації:

1. 4th International Wroclaw Scientific Meetings 09-10 October, 2020, Wroclaw – усна доповідь, публікація тез.
2. International scientific conference “The concept of modern pharmacy and medicine in Ukraine and EU countries” 9-10 July, 2021, Wloclawek – усна доповідь, публікація тез.
3. Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень до 100-річчя від заснування УМСА» 8 жовтня, 2021, Полтава – усна доповідь, публікація тез.
4. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції» 14 квітня, 2021, Полтава – усна доповідь, публікація тез.
5. XIII науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» 26 - 28 жовтня, 2022 року, Тернопіль – публікація тез.
6. International scientific conference “Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects” 3–4 November, 2022, Riga – усна доповідь, публікація тез.
7. Шоста всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Теорія та практика сучасної морфології ” 9-11 листопада, 2022 року, Дніпро – усна доповідь, публікація тез.

ДОДАТОК Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 роботи Івано-Франківського
 національного медичного університету
 професор Сергій ГЕРАЩЕНКО
 «27» листопада 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Вікові особливості морфологічних змін міокарда при експериментальному цукровому діабеті за умов хронічного стресу (експериментальне дослідження)».

2. Установа-розробник, автор: Івано-Франківський національний медичний університет; Василюк Василь Миколайович – аспірант кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

3. Джерела інформації:

1. Vasyliuk VM, Khabchuk VS, Pavliak AY, Zhurakivska OY, Hrechyn AB. Morphologic characteristic of rat myocardium in comorbid pathology. Patologiâ [Internet]. 2023 Aug. 30; 20(2):175-81. Available from: <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/280409> (Web of Science).
2. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY, Kondrat AV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. Pol Merkur Lekarski. 2023;51(3):194-200. doi: 10.36740/Merkur202303102. PMID: 37589102 (Scopus). (<https://polskimerkuriuszlekarski.pl/3-2023/>).
3. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY. Morphological Changes of the Myocardium in Comorbid Pathology. International scientific conference "The concept of modern pharmacy and medicine in Ukraine and EU countries". Wloclawek Republic of Poland. July 9-10, 2021: 71-74.
4. Міськів ВА, Жураківська ОЯ, Палійчук ІВ, Іванців ОР, Себро ОГ, Василюк ВМ, Федорак ЛВ, Багайлюк ЛБ, Ткачук ЮЛ, Палійчук ВІ, винахідники. Івано-Франківський національний медичний університет, власник. Спосіб моделювання хронічного стресу в експериментальних тварин різних вікових груп. Патент України на винахід №125623. 04.05.2022

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патологічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету.

5. Форма впровадження: впроваджено в педагогічний процес кафедри патологічної анатомії, як матеріал для лекцій і практичних занять.

6. Термін впровадження: вересень-грудень 2024 року.
 Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної анатомії 27 листопада 2024 року, протокол № 5.

Завідувач кафедри патологічної анатомії
 Івано-Франківського
 національного медичного університету
 д.мед.н., професор



Ельвіра КІНДРАТІВ

ДОДАТОК Б1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з науково-педагогічної
роботи Івано-Франківського
національного медичного університету
професор Сергій Геращенко
« 05 » _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Вікові особливості морфологічних змін міокарда при експериментальному цукровому діабеті за умов хронічного стресу (експериментальне дослідження).»

2. Установа-розробник, автор: Івано-Франківський національний медичний університет; Василюк Василь Миколайович – аспірант кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

3. Джерела інформації:

1. Vasyliuk VM, Khabchuk VS, Pavliak AY, Zhurakivska OY, Hrechyn AB. Morphologic characteristic of rat myocardium in comorbid pathology. Patologiâ [Internet]. 2023 Aug. 30; 20(2):175-81. Available from: <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/280409> (Web of Science).
2. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY, Kondrat AV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. Pol Merkur Lekarski. 2023;51(3):194-200. doi: 10.36740/Merkur202303102. PMID: 37589102 (Scopus). (<https://polskimerkuriuszlekarski.pl/3-2023/>).
3. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY. Morphological Changes of the Myocardium in Comorbid Pathology. International scientific conference "The concept of modern pharmacy and medicine in Ukraine and EU countries". Wloclawek Republic of Poland. July 9-10, 2021: 71-74.
4. Міськів ВА, Жураківська ОЯ, Палійчук ІВ, Іванців ОР, Себро ОГ, Василюк ВМ, Федорак ЛВ, Багайлюк ЛБ, Ткачук ЮЛ, Палійчук ВІ, винахідники. Івано-Франківський національний медичний університет, володілець. Спосіб моделювання хронічного стресу в експериментальних тварин різних вікових груп. Патент України на винахід №125623. 04.05.2022

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра пропедевтики педіатрії Івано-Франківського національного медичного університету.

5. Форма впровадження: впроваджено в педагогічний процес кафедри пропедевтики педіатрії, як матеріал для лекцій і практичних занять.

6. Термін впровадження: вересень-грудень 2024 року.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри

пр. Очерга _____ . Протокол № *6*
від *05.05* року

Завідувач кафедри пропедевтики педіатрії
Івано-Франківського
національного медичного університету
д.мед.н., професор

Зоряна КОЧЕРГА
Зоряна КОЧЕРГА

ДОДАТОК Б2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
доктор медичних наук, професор
Вікторія Сергієнко

« 09 »

2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Вікові особливості морфологічних змін міокарда при експериментальному цукровому діабеті за умов хронічного стресу (експериментальне дослідження)».

2. Установа-розробник, автор: Івано-Франківський національний медичний університет; Василюк Василь Миколайович – аспірант кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

3. Джерела інформації:

1. Vasyliuk VM, Khabchuk VS, Pavliak AY, Zhurakivska OY, Hrechyn AB. Morphologic characteristic of rat myocardium in comorbid pathology. Patologiâ [Internet]. 2023 Aug. 30; 20(2):175-81. Available from: <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/280409> (Web of Science).
2. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY, Kondrat AV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. Pol Merkur Lekarski. 2023;51(3):194-200. doi: 10.36740/Merkur202303102. PMID: 37589102 (Scopus). (<https://polskimerkuriuszlekarzski.pl/3-2023/>).
3. Skora JS, Vasyliuk VM, Vlasiuk TL. Structural rearrangement of the endocrine system of the heart in the early stages of diabetes mellitus in conditions of chronic stress. 4th International Wroclaw Scientific Meetings (09-10 October 2020). Wroclaw, 2020:212-214.
4. Василюк ВМ, Жураківська ОЯ, Жураківська ОВ. Ультраструктурні зміни ендокринної системи серця нестатевозрілих щурів у ранні терміни перебігу стрептозототинового цукрового діабету. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції»; 2022 Квіт 14; Полтава. Полтава; 2022; с. 22-23.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра нормальної анатомії «Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького».

5. Форма впровадження: впроваджено в наукову роботу та педагогічний процес кафедри нормальної анатомії, як матеріал для лекцій і практичних занять, для навчання студентів медичного факультету.

6. Термін впровадження: вересень-грудень 2024 року.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри

Протокол № 4 від 9.12.2024 року

Завідувач кафедри нормальної анатомії
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
д.мед.н., професор

Леся Матешук-Вацеба

ДОДАТОК БЗ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної та лікувальної
роботи Вінницького національного медичного
університету ім. М.І.Пирогова
д.мед.н., професор

Василь ПОГОРІЛИЙ

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Вікові особливості морфологічних змін міокарда при експериментальному цукровому діабеті за умов хронічного стресу (експериментальне дослідження).»

2. Установа-розробник, автор: Івано-Франківський національний медичний університет; Василюк Василь Миколайович – аспірант кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

3. Джерела інформації:

1. Vasyliuk VM, Khabchuk VS, Pavliak AY, Zhurakivska OY, Hrechyn AB. Morphologic characteristic of rat myocardium in comorbid pathology. Patologiâ [Internet]. 2023 Aug. 30; 20(2):175-81. Available from: <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/280409> (Web of Science).
2. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY, Kondrat AV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. Pol Merkur Lekarski. 2023;51(3):194-200. doi: 10.36740/Merkur202303102. PMID: 37589102 (Scopus). (<https://polskimerkuriuszlekarski.pl/3-2023/>).
3. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY. Morphological Changes of the Myocardium in Comorbid Pathology. International scientific conference "The concept of modern pharmacy and medicine in Ukraine and EU countries". Wloclawek Republic of Poland. July 9-10, 2021: 71-74.
4. Міськів ВА, Жураківська ОЯ, Палійчук ІВ, Іванців ОР, Себро ОГ, Василюк ВМ, Федорак ЛВ, Багайлюк ЛБ, Ткачук ЮЛ, Палійчук ВІ, винахідники. Івано-Франківський національний медичний університет, володілець. Спосіб моделювання хронічного стресу в експериментальних тварин різних вікових груп. Патент України на винахід №125623. 04.05.2022

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра клінічної анатомії та оперативної хірургії Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

5. Форма впровадження: впроваджено в педагогічний процес кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії, як матеріал для лекцій і практичних занять, для навчання студентів медичного факультету.

6. Термін впровадження: вересень-листопад 2024 року.

7. Зауваження та пропозиції: не поступило.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії Протокол № 10 від 11 грудня 2024 року

Завідувач кафедри клінічної анатомії
та оперативної хірургії
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор

Володимир ПІВТОРАК

ДОДАТОК Б4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я.Горбачевського
МОЗ України

проф. Аркадій Шульгай
2024 року.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Вікові особливості морфологічних змін міокарда при експериментальному цукровому діабеті за умов хронічного стресу (експериментальне дослідження)».

2. Установа-розробник, автор: Івано-Франківський національний медичний університет; Василюк Василь Миколайович – аспірант кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

3. Джерела інформації:

1. Vasyliuk VM, Khabchuk VS, Pavliak AY, Zhurakivska OY, Hrechyn AB. Morphologic characteristic of rat myocardium in comorbid pathology. Patologiâ [Internet]. 2023 Aug. 30; 20(2):175-81. Available from: <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/280409> (Web of Science).
2. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY, Kondrat AV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. Pol Merkur Lekarski. 2023;51(3):194-200. doi: 10.36740/Merkur202303102. PMID: 37589102 (Scopus). (<https://polskimerkuriuszlekarSKI.pl/3-2023/>).
3. Skora JS, Vasyliuk VM, Vlasiuk TI. Structural rearrangement of the endocrine system of the heart in the early stages of diabetes mellitus in conditions of chronic stress. 4th International Wrocław Scientific Meetings (09-10 October 2020). Wrocław, 2020:212-214.
4. Василюк ВМ, Жураківська ОЯ, Жураківська ОВ. Ультраструктурні зміни ендокринної системи серця нестатевозрілих щурів у ранні терміни перебігу стрептозототинового цукрового діабету. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції»; 2022 Квіт 14; Полтава. Полтава; 2022; с. 22-23.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України”

5. Форма впровадження: впроваджено в навчальний процес кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії при читанні лекцій і проведенні практичних занять з студентами медичного факультету.

6. Термін впровадження: : січень-березень 2024 року.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії.

Протокол № 17 від 23. 12. 2024 року

Завідувач кафедри оперативної хірургії
та клінічної анатомії
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
Заслужений працівник освіти України,
д.мед.н.,проф.

Михайло Гнатюк

ДОДАТОК Б5

ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 роботи Івано-Франківського
 національного медичного університету
 професор Сергій Геращенко
 «01» _____ 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Вікові особливості морфологічних змін міокарда при експериментальному цукровому діабеті за умов хронічного стресу (експериментальне дослідження).»

2. Установа-розробник, автор: Івано-Франківський національний медичний університет; Василюк Василь Миколайович – аспірант кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

3. Джерела інформації:

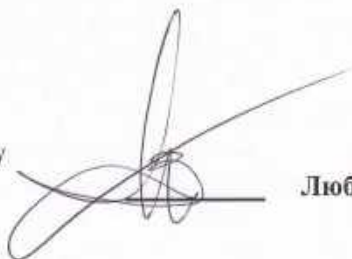
1. Vasyliuk VM, Khabchuk VS, Pavliak AY, Zhurakivska OY, Hrechyn AB. Morphologic characteristic of rat myocardium in comorbid pathology. Patologiâ [Internet]. 2023 Aug. 30; 20(2):175-81. Available from: <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/280409> (Web of Science).
2. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY, Kondrat AV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. Pol Merkur Lekarski. 2023;51(3):194-200. doi: 10.36740/Merkur202303102. PMID: 37589102 (Scopus). (<https://polskimerkuriuszlekarski.pl/3-2023/>).
3. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY. Morphological Changes of the Myocardium in Comorbid Pathology. International scientific conference "The concept of modern pharmacy and medicine in Ukraine and EU countries". Wloclawek Republic of Poland. July 9-10, 2021: 71-74.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патофізіології Івано-Франківського національного медичного університету.

5. Форма впровадження: впроваджено в педагогічний процес кафедри патофізіології, як матеріал для лекцій і практичних занять.

6. Термін впровадження: вересень-грудень 2024 року.

Завідувач кафедри патофізіології
 Івано-Франківського
 національного медичного університету
 д.мед.н., професор



Любомир ЗАЯЦЬ

ДОДАТОК Б6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

 В.о. проректора з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. Ігор ЗАВГОРОДНІЙ
«13» 01 2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.)

«Вікові особливості морфологічних змін міокарда при експериментальному цукровому діабеті за умов хронічного стресу» (експериментальне дослідження)

2. Ким і коли запропоновано

Івано-Франківський національний медичний університет;
Василюк Василь Миколайович – аспірант кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету

3. Джерело інформації (інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конгреси, конференції, семінари тощо)

1. Vasyliuk VM, Khabchuk VS, Pavliak AY, Zhurakivska OY, Hrechyn AB. Morphologic characteristic of rat myocardium in comorbid pathology. Patologiâ [Internet]. 2023 Aug. 30; 20(2):175-81. Available from: <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/280409> (Web of Science).

2. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY, Kondrat AV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. Pol Merkur Lekarski. 2023;51(3):194-200. doi: 10.36740/Merkur202303102. PMID: 37589102 (Scopus). (<https://polskimerkuriuszlekarski.pl/3-2023/>).

3. Skora JS, Vasyliuk VM, Vlasiuk TI. Structural rearrangement of the endocrine system of the heart in the early stages of diabetes mellitus in conditions of chronic stress. 4th International Wroclaw Scientific Meetings (09-10 October 2020). Wroclaw, 2020:212-214.

4. Василюк ВМ, Жураківська ОЯ, Жураківська ОВ. Ультраструктурні зміни ендокринної системи серця нестатевозрілих щурів у ранні терміни перебігу стрептозотоцинового цукрового діабету. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції»; 2022 Квіт 14; Полтава. Полтава; 2022; с. 22-23.
- 4. Де і коли впроваджено**
Кафедра анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківського національного медичного університету: січень 2025 по лютий 2025 рр.
- 5. Результати застосування методу за період з січня 2025 по лютий рр.**
Впроваджено в науковий та педагогічний процеси, як матеріал для лекцій та практичних занять здобувачів освіти та аспірантів.
- 6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3)**
Поглиблення знань з особливостей впливу хронічного стресу на морфологічні зміни міокарду при експериментальному діабеті
- 7. Зауваження, пропозиції** Зауважень не має

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри анатомії людини,
клінічної анатомії та
оперативної хірургії ХНМУ



Колісник І.Л.

ДОДАТОК Б7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 роботи Івано-Франківського
 національного медичного університету
 професор Сергій Геращенко
 «29» 01 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Вікові особливості морфологічних змін міокарда при експериментальному цукровому діабеті за умов хронічного стресу (експериментальне дослідження).»

2. Установа-розробник, автор: Івано-Франківський національний медичний університет; Василюк Василь Миколайович – аспірант кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

3. Джерела інформації:

1. Vasyliuk VM, Khabchuk VS, Pavliak AY, Zhurakivska OY, Hrechyn AB. Morphologic characteristic of rat myocardium in comorbid pathology. Patologiâ [Internet]. 2023 Aug. 30; 20(2):175-81. Available from: <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/280409> (Web of Science).
2. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY, Kondrat AV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. Pol Merkur Lekarski. 2023;51(3):194-200. doi: 10.36740/Merkur202303102. PMID: 37589102 (Scopus). (<https://polskimerkuriuszlekarski.pl/3-2023/>).
3. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY. Morphological Changes of the Myocardium in Comorbid Pathology. International scientific conference "The concept of modern pharmacy and medicine in Ukraine and EU countries". Wloclawek Republic of Poland. July 9-10, 2021: 71-74.
4. Міськів ВА, Жураківська ОЯ, Палійчук ІВ, Іванців ОР, Себро ОГ, Василюк ВМ, Федорак ЛВ, Багайлюк ЛБ, Ткачук ЮЛ, Палійчук ВІ, винахідники. Івано-Франківський національний медичний університет, володілець. Спосіб моделювання хронічного стресу в експериментальних тварин різних вікових груп. Патент України на винахід №125623. 04.05.2022

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра фармакології Івано-Франківського національного медичного університету.

5. Форма впровадження: впроваджено в педагогічний процес кафедри фармакології, як матеріал для лекцій і практичних занять.

6. Термін впровадження: вересень-грудень 2024 року.
 Обговорено та затверджено на засіданні кафедри

ф.о.п. Василюк ВМ . Протокол № 8
 від 29.01.2025 року

Завідувач кафедри фармакології
 Івано-Франківського
 національного медичного університету
 д.мед.н., професор

Юрій ПОПОВИЧ

ДОДАТОК Б8



1. Пропозиція для впровадження: «Вікові особливості морфологічних змін міокарда при експериментальному цукровому діабеті за умов хронічного стресу (експериментальне дослідження).»

2. Установа-розробник, автор: Івано-Франківський національний медичний університет; Василюк Василь Миколайович – аспірант кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

3. Джерела інформації:

1. Vasyliuk VM, Khabchuk VS, Pavliak AY, Zhurakivska OY, Hrechyn AB. Morphologic characteristic of rat myocardium in comorbid pathology. Patologiâ [Internet]. 2023 Aug. 30; 20(2):175-81. Available from: <http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/280409> (Web of Science).
2. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY, Kondrat AV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. Pol Merkur Lekarski. 2023;51(3):194-200, doi: 10.36740/Merkur202303102. PMID: 37589102 (Scopus). (<https://polskimerkuriuszlekarzski.pl/3-2023/>).
3. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY. Morphological Changes of the Myocardium in Comorbid Pathology. International scientific conference "The concept of modern pharmacy and medicine in Ukraine and EU countries". Wloclawek Republic of Poland. July 9-10, 2021: 71-74.
4. Міськів ВА, Жураківська ОЯ, Палійчук ІВ, Іванців ОР, Себро ОГ, Василюк ВМ, Федорак ЛВ, Багайлюк ЛБ, Ткачук ЮЛ, Палійчук ВІ, винахідники. Івано-Франківський національний медичний університет, володілець. Спосіб моделювання хронічного стресу в експериментальних тварин різних вікових груп. Патент України на винахід №125623. 04.05.2022

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

5. Форма впровадження: впроваджено в педагогічний процес кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії, як матеріал для лекцій і практичних занять.

6. Термін впровадження: вересень-грудень 2024 року.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри
Протокол № 9 від 19.02.25 року

Завідувач кафедри дитячої хірургії
з курсом клінічної анатомії
та оперативної хірургії
Івано-Франківського
національного медичного університету
д.мед.н., професор

Олександр ФОФАНОВ