

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

ЯРМОЛЕНКО ОЛЬГА СЕРГІЇВНА

УДК 616.127 – 018 – 084 – 053 – 06 : 612.014.46 (043.5)

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ МІОКАРДА ЗА УМОВ
ГІПООСМОЛЯРНОЇ ГІПЕРГІДРАТАЦІЇ ОРГАНІЗМУ У ВІКОВОМУ
АСПЕКТІ

(анатомо-експериментальне дослідження)

14.03.01 – нормальна анатомія

ДИСЕРТАЦІЯ
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник –
Сікора Віталій Зіновійович
доктор медичних наук, професор

СУМИ - 2015

ЗМІСТ

| | |
|---|------------|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..... | 3 |
| ВСТУП..... | 4 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ | |
| 1.1. Вікові особливості морфофункціонального стану міокарда | 9 |
| 1.2. Сучасні погляди на ремоделювання серця..... | 17 |
| 1.3. Сучасні уявлення про водно-сольовий обмін організму та його гіпергідратаційні порушення | 22 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 33 |
| РОЗДІЛ 3. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРЦЯ ТВА- РИН КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ..... | 39 |
| РОЗДІЛ 4. СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ СЕРЦЯ ТВАРИН МОЛОДОГО, ЗРІЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ ЗА УМОВ ГІПООСМОЛЯРНОЇ ГІПЕРГІДРАТАЦІЇ | |
| 4.1. Особливості морфофункціональної перебудови серця тварин молодого віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації | 53 |
| 4.2. Особливості морфофункціональної перебудови серця тварин зрілого віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації..... | 62 |
| 4.3. Особливості морфофункціональної перебудови серця тварин старечого віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації..... | 71 |
| РОЗДІЛ 5. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРЦЯ ТВА- РИН РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ЗА УМОВ ВИКОРИСТАННЯ МЕЛЬДОНІО ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ГІПЕРГІДРАТАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ | 81 |
| АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 93 |
| ВИСНОВКИ..... | 118 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 121 |
| ДОДАТОК А..... | 143 |
| ДОДАТОК Б..... | 155 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АДГ – антидіуретичний гормон
ВОКМ – відносний об'єм кардіоміоцитів
ВОС – відносний об'єм судин
ВОСТ – відносний об'єм сполучної тканини
ВЕБ – водно-електролітний баланс
ДКМ – діаметр кардіоміоцитів
ДЯКМ – діаметр ядер кардіоміоцитів
КМЦ – кардіоміоцити
ЛШ – лівий шлуночок
МЛШ – маса лівого шлуночка
МП – маса передсердь
МПШ – маса правого шлуночка
ПІ – планіметричний індекс
ПС – площа ендокардіальної поверхні
ПШ – правий шлуночок
СІ – серцевий індекс
СТКМВ – стромально-кардіоміоцитарне відношення
ЧМС – "чиста" маса серця
ШІ – шлуночковий індекс

ВСТУП

Актуальність теми. У більшості країн світу хвороби системи кровообігу є провідною причиною смертності та інвалідності населення. Однак, якщо у розвинених країнах рівень смертності від серцево-судинних захворювань знижується, то в Україні – стрімко зростає і є одним з найвищих у Європі [70]. Така тенденція викликає потребу в удосконаленні методів діагностики, лікування та профілактики серцево-судинних захворювань, для чого, насамперед, необхідним є всебічне вивчення особливостей ремоделювання серця за умов впливу різних екзо- та ендогенних чинників. Вітчизняними морфологами вивчені особливості структурної та функціональної перебудови серця при інтоксикації солями важких металів [59], хлоридом кадмію та чотирикислим вуглецем [19], за умов змодельованої легеневої гіпертензії [20], експериментального цукрового діабету [76].

Розлади водно-електролітного балансу (ВЕБ) супроводжують значну кількість захворювань ендокринної, сечовидільної, серцево-судинної систем та щодня мають місце в клінічній практиці, зумовлюючи порушення структури та функції органів. Детально вивчені особливості перебудови серця під впливом дегідратаційних процесів [75], в той час як вивченню впливу гіпергідратаційних порушень на ремоделювання серця присвячені лише поодинокі праці [113, 120].

Відомо, що вміст води та електролітів змінюється протягом життя, тому реакція організму на розлади водно-сольового балансу може бути неоднозначною в залежності від віку [2, 27, 101]. У постнатальному онтогенезі зазнає змін і серце. Такі зміни пов'язані з незворотним процесом старіння [78, 137, 152, 169]. З огляду на це, є доцільним вивчення перетворень серця за умов порушень водно-електролітного обміну у віковому аспекті.

Одним з основних завдань сучасної кардіології є пошук засобів нівелювання впливу несприятливих чинників на міокард, а саме, оптимальних кардіопротекторів [25]. Тому актуальним є вивчення вікових особливостей морфофункціонального стану міокарда за умов гіпергідратаційних порушень водно-сольового балансу та визначення шляхів корекції структурних змін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану наукових досліджень Сумського державного університету і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри анатомії людини «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень внутрішніх органів і кісткової системи за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції» (№ держреєстрації 0013U001347).

Мета роботи. Встановлення на макро- та мікроструктурному рівнях закономірностей перебудови міокарда і змін хімічного складу серця за умов гіпоосмолярної гіпергідратації у щурів різних вікових груп та пошук способу їх корекції.

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні **завдання**:

1. Вивчити масометричні, планіметричні, гістоморфометричні параметри і хімічний склад серця контрольних тварин різних вікових груп для проведення коректного порівняльного аналізу отриманих даних.

2. Встановити особливості перебудови камер серця щурів різного віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму.

3. Дослідити якісні та кількісні перетворення гістоархітекtonіки міокарда тварин молодого, зрілого та старечого віку під впливом водного перевантаження.

4. Визначити зміни хімічного складу серця щурів різного віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму.

5. Виявити залежність морфофункціональних показників серця від віку тварин та ступеня гіпергідратації.

6. З'ясувати корегуючу дію мельдонію на структурні зміни міокарда під впливом гіпоосмолярної гіпергідрії тяжкого ступеня.

Об'єкт дослідження – динаміка змін серця за умов легкого, середнього і тяжкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідратації та корекції структурно-метаболических порушень.

Предмет дослідження – морфофункціональний стан міокарда лабораторних щурів різного віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації легкого, середнього та тяжкого ступеня.

Методи дослідження:

кардіометрія – для визначення вагових та планіметричних параметрів серця;

гістоморфометрія – для виявлення структурних змін міокарда на мікроскопічному рівні;

скануюча електронна мікроскопія – для визначення особливостей тривимірної будови серця

спектрофотометрія – для вивчення хімічного складу серця експериментальних тварин

статистичний – для визначення достовірності отриманих відмінностей кількісних показників і дисперсійного аналізу впливу віку тварин і ступеня гіпергідрії на цифрові показники дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше за допомогою сучасних методів дослідження на достатньому експериментальному матеріалі розкрито особливості перетворення міокарда щурів за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму на різних рівнях структурної організації. Уперше отримані дані щодо вікових відмінностей ремоделювання міокарда тварин при водному перевантаженні. Уточнена тривимірна будова серця за допомогою скануючої електронної мікроскопії. Визначені сила впливу віку та ступеня гіпергідрії на вираженість змін кардіометричних, гістоморфометричних та хімічних показників серця щурів за допомогою статистичних методів. Уперше доведена можливість корекції

мельдонієм змін будови та мінерального складу серця, викликаних гіпоосмолярною гіпергідратацією.

Практичне значення отриманих результатів. Проведене дослідження дозволило визначити механізми впливу гіпергідратації на будову та метаболізм міокарда тварин різного віку. Особливості перебудови міокарда за умов гіпоосмолярної гіпергідратації варто враховувати при корекції розладів ВЕБ. Отримані експериментальні дані можна використовувати для морфологічного обґрунтування характеру змін міокарда в клініках реаніматології, нефрології, терапії, кардіології, педіатрії, геронтології, у наукових дослідженнях серцево-судинної системи, в навчальному процесі та в якості моделі з метою пошуку нових кардіопротекторів.

Результати експериментальних досліджень впроваджені у навчальний процес на кафедрах анатомії людини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України", ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", Харківського національного медичного університету, Одеського національного медичного університету, ВДНЗ "Українська медична стоматологічна академія", на кафедрі патологічної анатомії медичного інституту Сумського державного університету, на кафедрі гістології, цитології та ембріології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України".

Особистий внесок здобувача. Дисертант особисто провела інформаційний пошук та аналіз літературних джерел. Автор оволоділа методами дослідження, які використовувалися під час проведення наукової роботи, провела постановку експерименту, забір матеріалу та морфофункціональні дослідження, здійснила аналіз та статистичну обробку

отриманих результатів. Дисертантом написані всі розділи роботи, проведено узагальнення, сформульовані висновки, підготовлені наукові матеріали до публікацій та виступів на конференціях.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертації повідомлені й обговорені на I Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини» (Суми, 10-12 квітня 2013 р.), на XVIII Російському симпозиумі по растровій електронній мікроскопії та аналітичним методам дослідження твердих тіл (Чорноголовка, Росія, 3-7 червня 2013 р.), на II Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини» (Суми, 16-18 квітня 2014 р.), на 6-th International Student Medical Congress Kosice (Kosice, Slovakia, June 25-27 2014), на III Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини» (Суми, 23-24 квітня 2015 р.).

Публікації. Основний зміст дисертаційної роботи відображений у 10 наукових працях, з яких 5 – у фахових наукових журналах, з них 2 обліковуються наукометричною базою даних РИНЦ, 1 – Google Scholar, 5 – у матеріалах конференцій. З них 4 наукові роботи опубліковано одноосібно.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Вікові особливості морфофункціонального стану міокарда

Результати чисельних морфологічних досліджень [11, 18, 23, 34, 38, 42, 53, 55, 59] вказують на спільні закономірності структурної організації серця людини та ссавців. М'язова оболонка серця складається з тісно зв'язаних між собою поперечно-посмугованих клітин – кардіоміоцитів (КМЦ). КМЦ – високодиференційовані спеціалізовані клітини, які втратили здатність до поділу. За будовою вони дуже подібні до волокон скелетних м'язів, хоча й мають певні відмінності в мікроскопічній будові. Скоротливі (робочі) КМЦ характеризуються рядом структурних та цитохімічних властивостей, які відрізняють їх від провідних КМЦ та від волокон скелетної поперечнопосмугової м'язової тканини [58, 79]. Клітина має поперечну посмугованість подібно скелетному м'язу. Але, на відміну від багатоядерних скелетних міофібрил, КМЦ мають одно або 2 ядра, розташовані в центрі клітини. Найбільша кількість КМЦ виявляється в субендокардіальних зонах міокарда всіх камер серця та зменшується по напрямленню до епікарда. На думку вчених, це пов'язано з тим, що зони міокарда, прилеглі до ендокарда, зазнають більш суттєвих деформацій під час роботи органа [10]. Робочі КМЦ на поздовжніх зрізах майже прямокутної форми. Дані літератури щодо розмірів КМЦ дуже різняться. Зрілий КМЦ, за даними одних досліджень, має розмір 100 мкм в довжину та 25 мкм в діаметрі [57]. За даними інших дослідників ДКМЦ становить 10-15 мкм [160]. Науковці зважають також на різницю у розмірах КМЦ щурів різних ліній та на вікове збільшення розмірів КМЦ [73]. Роботами вчених встановлено зв'язок ДКМ з місцем розташування їх у серці, а також із масою серця та віком. За їхніми даними, діаметр КМЦ лівого шлуночка (ДКМЛШ) та міжпередсердної перегородки приблизно однаковий та перевищує аналогічний морфометричний параметр ПШ [11,

18]. Найменшу товщину мають КМЦ передсердь, вони циліндричної форми, а іноді й роздвоєні [57]. Порівнюючи довжину КМЦ різних відділів серця, вчені зазначають, що найдовшими є КМЦ передсердь, а найкоротшими – КМЦ міжпередсердної перегородки та лівого шлуночка (ЛШ). Загальна кількість КМЦ залежить від розмірів певного відділу серця. ДЯКМЛШ у зрілих та старечих тварин збільшуються відповідно у 1,6 та 1,8 рази в порівнянні з новонародженими щурами, що впливає на показник ядерно-цитоплазматичних відношень досліджуваних КМЦ. Так, ядерно-цитоплазматичні відношення ЛШ новонароджених щурів є на 38,4 % більшими, ніж у щурів зрілого та старечого віку. ДКМ ПШ новонароджених тварин більше за аналогічний показник ЛШ на 3,8 %. Дослідники пояснюють цю різницю тим, що внутрішньоутробно спостерігається гіпертензія малого кола кровообігу [11]. КМЦ, що походять з різних частин серця, мають не лише відмінності морфології та ультраструктури, а й їх контрактильної функції [104], а також вважають, що існує пряма кореляція між формою КМЦ та силою їх скорочень [153].

Навколо кожного КМЦ присутня сполучна тканина, що містить густу капілярну сітку. Скоротливі (робочі) КМЦ вкриті мембраною, що зветься сарколемою. Сарколему розглядають як високоспеціалізовану органелу КМЦ. Ділянки сарколеми утворюють пальцеподібні відростки, які своїми торцями контактують із сусідніми клітинами, формуючи вставні диски [167]. Саме вставні диски є однією з типових ознак тканини серцевого м'яза. Вставні диски мають дуже складну організацію, що значно відрізняється в міокарді шлуночків, передсердь та провідній системі. КМЦ з'єднуються між собою трьома типами міжклітинних сполучень: щілинні сполучення (нексуси), облітеруючі контакти, адгезивні контакти [58, 111]. Ширина щілини між мембранами сусідніх клітин у нексусах не перевищує 4 нм. Крізь щілину нексуса проходять коннексони. Усередині коннексонів розташовані гідрофільні канали діаметром 1-1,5 нм [79]. Через канали відбувається обмін іонних струмів та деяких низькомолекулярних речовин між КМЦ, що

підвищує проникність такого нексуса в десятки разів в порівнянні зі звичайною мембраною КМЦ. Завдяки цьому потенціал дії та збудження, що виникло в одній клітині, може поширитись на всю товщу міокарда. Число і розмір нексусів є досить варіабельним у різних ділянках серця. Міокард, що швидко проводить імпульс (передсердя, шлуночок, волокна Гіса-Пуркін'є), має численні великі нексуси, тоді як структури, що проводять імпульс повільно (синусовий, АВ-вузол), містять міоцити, які пов'язані значно меншою кількістю і меншими за розміром нексусами [178]. На відміну від щурів та мишей, у людському неонатальному міокарді не виявляють відмінностей в організації нексусів між ендокардіальною та епікардіальною його частинами [58]. Облітеруючі контакти (смужки злипання) здійснюють ізоляцію міжклітинного простору від оточуючої сполучної тканини. Адгезивні контакти (десмосоми) сприяють укріпленню механічного зв'язку між суміжними КМЦ. Десмосоми і смужки злипання забезпечують ділянки стабілізації сарколеми. Усі типи сполучень КМЦ мають місце у ділянці вставних дисків. Вставні диски на гістологічних препаратах візуалізуються в зоні контактування плазмолем двох сусідніх КМЦ як темні смужки. За допомогою вставних дисків КМЦ з'єднуються в м'язові волокна за рахунок поздовжніх анастомозів за типом «кінець в кінець» та бічних (паралельних) зв'язків за типом «бік в бік». Завдяки цьому стає можливим генералізоване поширення хвилі деполяризації, що охоплює весь міокард. Встановлено, що у міокарді шлуночків кожен міоцит утворює 11-12 щілинних сполучень з іншими міоцитами, при чому половина цих контактів за типом «бік в бік», а половина – «кінець в кінець». У міокарді ж передсердь переважають міжклітинні контакти за типом «кінець в кінець» [50].

Вп'ячування сарколеми всередину м'язового волокна у вигляді поперечних трубочок утворюють Т-систему, що є наступною функціональною ознакою КМЦ. Т-система збільшує площу поверхні сарколеми для контакту з позаклітинним середовищем, забезпечуючи тим самим швидкий і синхронний трансмембранний транспорт іонів в процесі

збудження та скорочення [147, 158]. Ці трубочки пронизують міофібрилу і контактують із саркоплазматичним ретикулумом, утворюючи складну сітку усередині м'язового волокна [179]. До саркоплазматичного ретикулуму трубочки Т-системи приєднуються під прямим кутом в ділянці бічних мішечків (кінцевих цистерн). Кінцеві цистерни містять більшу частину внутрішньоклітинного кальцію. На відміну від скелетних м'язів, у міокарді Т-системи розташовані біля Z-ліній, а не в ділянках А-І з'єднань [16].

Кожна міофібрила складається з поздовжньо розташованих ізотропних (І) та анізотропних (А) дисків, які по-різному заломлюють світло, надаючи міофібрилі посмугованості. Посередині кожного світлового І-диска проходять Z-лінії (мембрани), які поділяють міофібрилу на саркомери [153, 177]. В звичайному фізіологічному стані загальна довжина саркомера (відстань між Z і Z) під час серцевого циклу коливається між 2,2 та 1,5 мкм [57]. Найбільший розмір відображає ступінь розтягнення волокна при заповненні шлуночків, в той час як найменший розмір відображає ступінь зменшення довжини волокна під час скорочення. Кожний саркомер складається з темного диска А і двох половинок світлих дисків І, розташованих по обидва боки від нього. Майже в кожному саркомері знаходяться мітохондрії. Дослідженнями вчених встановлено, що диски складаються з двох видів протофібрил: товстіші з них (біля 15 нм) побудовані з білка міозину, а тонші протофібрили (5-7 нм) – з білків актину, тропоміозину і тропоніну [79, 152].

Після народження КМЦ зазнають значної гіпертрофії за рахунок збільшення міофібрил, глікогену, мітохондрій, Т-трубочок. При народженні некуси рівномірно розподілені по всій мембрані КМЦ. Їх кількість прогресивно збільшується протягом постнатального періоду. Одночасно відбувається зменшення кількості бічних міжклітинних контактів. У людини цей період триває до 6-річного віку, у щурів – 90 днів [58]. У зрілому віці в міокарді шлуночків щільні контакти розташовані поблизу до адгезивних сполучень клітин у вставних дисках кінцевих електромеханічних зон КМЦ.

Для забезпечення величезних метаболічних потреб серця високоенергетичними фосфатами КМЦ містять велику кількість мітохондрій. Ці органели розташовані між окремими міофібрилами та займають приблизно 35 % об'єму клітини [57]. Така велика кількість мітохондрій пов'язана з високою потребою КМЦ в енергії. В результаті КМЦ дуже вразливі для виникнення мітохондріальних дефектів [157]. Останнім часом дослідники приділяють значну увагу вивченню мітохондрій. Мітохондрії КМЦ відзначаються поліморфізмом [26, 50]. Доведено, що мітохондрії – це не статичні, паличкоподібні органели, єдина роль яких в клітині зводиться до синтезу АТФ. Насправді, мітохондрії – дуже мобільні органели, які здатні змінювати свою форму, піддаючись «злиттю» (з утворенням подовжених, пов'язаних між собою мітохондрій) і «поділу» (формування фрагментованих, дискретних мітохондрій). Мітохондріальна властивість «злиття» і «поділу» була виявлена в КМЦ молодих тварин, але в дорослих майже не спостерігалась [116]. Це дозволяє припустити, що відмінності у мітохондріальній динаміці дорослих та молодих КМЦ пов'язані зі специфікою структурної організації та особливостями взаємодії мітохондрій з цитоскелетом у цих клітинах [73]. Мітохондрії відіграють важливу роль в регуляції життя і смерті клітин [107, 126, 175]. Вони забезпечують клітину енергією за допомогою окисного фосфорилування, але можуть швидко перетворитися на органели, що стимулюють апоптоз у відповідь на стрес [137, 157]. Виділяють субсарколемну та інтерфібрилярну популяції міокардіальних мітохондрій [137], а також перинуклеарну популяцію. Вчені припускаються думки, що різні популяції виконують різні функції. Так, ймовірно, інтерфібрилярні мітохондрії є основними виробниками АТФ, діяльність субсарколемної популяції пов'язана з функціонуванням іонних каналів, а перинуклеарні мітохондрії беруть участь в процесі ядерної транскрипції [129].

У процесі старіння внаслідок некрозу чи апоптозу зменшується кількість КМЦ. Стає меншою також кількість мітохондрій з ознаками їхньої

деструкції [137, 152], спостерігається поліморфізм ядер КМЦ, зростає кількість лізосом. В той же час у міокарді виникають і гіпертрофічні зміни, що сприяють виконанню скоротливої функції серцевого м'яза в умовах вікових змін в судинах, зокрема тих, які ведуть до збільшення периферичного опору [136]. Збільшення розмірів КМЦ шлуночків та зростання судинного опору призводить до гіпертрофії ЛШ, але скоротлива здатність міокарда при цьому значно зменшується [45]. Розміри КМЦ збільшуються за рахунок саркомерів, в той час як кількість міофібрил зменшується. Характерним для старіння є поява контрактурних змін міофібрил внаслідок підвищення транспорту іонів кальцію та порушення його виділення. Істотних змін у процесі старіння зазнає і метаболізм міокарда [78]. Окрім розладів кальцієвого гомеостазу, під впливом кисневих радикалів посилено руйнуються ліпіди, білки та молекули ДНК. З віком збільшується вміст внутрішньоклітинного натрію та зменшується вміст внутрішньоклітинного калію. Знижується рівень кардіоліпіну та потенціал мітохондріальної мембрани [169].

Окрім м'язового компоненту міокарда, представленого КМЦ, виділяють «нем'язовий», або сполучнотканинний (стромальний) компонент. Останній представлений прошарками пухкої волокнистої сполучної тканини з прилеглими судинами та нервовими елементами. Сучасними дослідженнями встановлена роль нем'язового компоненту в регулюванні функції КМЦ шляхом вирівнювання потенціалів між внутрішньоклітинним та міжклітинним просторами [106, 108, 110, 114, 160]. Об'ємне співвідношення КМЦ (паренхіми) та сполучнотканинного компоненту (строми) в міокарді коливається від 3:1 до 4:1 за даними різних джерел. У відсотковому співвідношенні питома площа м'язового компоненту складає 54,7 %, позасудинної строми – 29,9 % та судинного русла – 15,4 % [22, 23]. Стромальний компонент міокарда утворений клітинами та міжклітинною речовиною (матриксом), який, в свою чергу, складається з волокон та основної речовини. На думку інших дослідників близько 70 % клітин

міокарда шлуночків не є КМЦ [73]. При народженні відносна кількість КМЦ складає 75 %, тоді як у серці дорослої людини – лише 1/3 [160]. Підтверджено, що об'єм сполучної тканини в міокарді всіх камер серця закономірно збільшується в напрямку від ендокарда до епікарда. Клітини та волокна строми більш щільно розташовані ближче до ендокарда. З віком зменшується сумарний об'єм КМЦ і збільшується об'єм сполучної тканини [10].

Клітини строми представлені переважно фібробластами (90-95 %) та мастоцитами. Фібробласти відокремлюють групи КМЦ від прилеглих капілярів, а також сусідні пучки КМЦ між собою. Вважають, що кожен КМЦ контактує щонайменше з одним фібробластом. Фібробласти продукують макромолекули матриксу та їх різновидом є міофібробласти, яким притаманні властивості фібробласта (синтез колагену) та гладкого міоцита (наявність міофіламентів, здатність скорочуватись). Дослідники припускають здатність міофібробластів змінювати об'єм міжклітинної речовини та впливати на орієнтацію його волокон. Їх збільшення спостерігається при фібротичних та склеротичних процесах в серці [22].

Мастоцити розташовані периваскулярно. Вони контактують з нервовим закінченнями капілярів. Відомо, що тучні клітини секретують гепарин, який пригнічує метаболізм навколишніх клітин; гістамін, що розширює судини, стимулює фагоцитоз та пригнічує фібрилогенез; хімазу (інгібітор ліпази); простагландини та каллікреїн, що збільшують проникненість міжклітинного матрикса; протеази, які активують проколагеназу, тим самим підсилюючи розпад колагену [103].

Елементи судинної стінки також є частиною стромального компоненту міокарда. Гладкі міоцити виробляють і секретують елементи міжклітинного матриксу (глікозаміноглікани, еластин, колаген III типу), а також фактори, що стимулюють синтез проколагенази фібробластами.

Колагенові та еластичні волокна міжклітинної речовини утворюють своєрідний каркас, що під час серцевого циклу постійно змінює свою форму

[154, 160]. У сполучнотканинному компоненті міокарда за морфофункціональними ознаками розрізняють епімізій, перимізій та ендомізій. Серед фібрилярних білків переважають колаген I типу (приблизно 80 %) та колаген III типу (приблизно 11 %). Колаген I типу входить до складу товстих волокон міокарда та забезпечує його тривкість, а колаген III типу – його розтягненість. Співвідношення колагенів I та III типів в нормі є стабільним. Товсті колагенові волокна розташовані переважно в перимізіальних прошарках. Напрямок цих волокон співпадає з напрямком КМЦ, а довжина та звивистість змінюються згідно фаз серцевого циклу. Припускають, що ці волокна відіграють роль в збереженні цілісності саркомерів КМЦ при збільшенні кровонаповнення камер серця [100, 149, 171]. Окрім колагену I та III типів в судинній стінці міокарда міститься колаген IV типу. Виділяють також колаген XXIII типу, функція якого до кінця не з'ясована [23]. Щодо ролі актинових волокон, вчені вважають, що їх розташування зумовлює конфігурацію КМЦ [154].

Міжклітинний простір існує як складне динамічне середовище, що контролює обмін колагену та є життєво необхідним для нормальної структури та функції серця. Основна (аморфна) речовина оточує КМЦ, клітинні та волокнисті структури, нервові та судинні елементи. Тут присутні білки плазми крові, вода, неорганічні іони, продукти метаболізму клітин, розчинні попередники колагену та еластину, протеоглікани, глікопротеїни. Поліаніонний склад основної речовини забезпечує транспорт води, солей, низькомолекулярних продуктів харчування та обміну [23, 106]. У старечому віці підсилюється проліферація фібробластів, підвищується кількість колагену, збільшується діаметр колагенових волокон та співвідношення між колагеном I и III типу, зменшується вміст еластину. Зміна балансу активності матриксних металлопротеїназ сприяє збільшенню утворення екстрацелюлярного матриксу [67]. Провідне місце в патогенезі фіброзу та коронарного атеросклерозу в процесі старіння належить ангіотензину II та ендотеліну-1 [136].

Останнє десятиріччя велику увагу приділяють вивченню ендокринної функції серця. Доведено, що КМЦ передсердь продукують натрійуретичний гормон (атріопептид) [166]. Його секрецію стимулюють розтягнення стінки передсердь внаслідок збільшення об'єму крові, зміни рівня натрію в крові, вміст вазопресину. Натрійуретичний гормон сприяє зниженню артеріального тиску, підвищуючи екскрецію нирками іонів Na^+ і Cl^- та пригнічуючи їх реабсорбцію. Його секреція впливає на діурез за рахунок збільшення клубочкової фільтрації та пригнічення реабсорбції води [161,174].

Сучасні дослідження присвячені пошуку регенераційних можливостей кардіоміоцитів протягом життя. Встановлено, що самовідновлення КМЦ відбувається за допомогою протеасом, що видаляють пошкоджені білки шляхом протеолізу, тим самим здійснюючи контроль якості серцевих білків [164]. Вивчається можливість регенерації міокарда за рахунок стовбурових клітин різного походження та процесів трансдиференціювання клітин інших диферонів. Зрілі КМЦ здатні до мітотичного поділу та самовідновлення шляхом аутофагії. Вчені звертають увагу на роль мітохондріальної РНК у стимуляції регенераторних процесів у міокарді [126]. Трансплантація у пошкоджений міокард стовбурових клітин з червоного кісткового мозку, активізація власних міокардіальних резервів стовбурових клітин можуть стати альтернативним розв'язанням проблеми втрати кардіоміоцитів та їх відновлення [81, 96, 108].

Таким чином, будова серця на всіх рівнях структурної організації достатньо вивчена. Але деякі дані є суперечливими та неповністю відтворюють вікову морфологію серця. Тому вивчення вікових особливостей будови серця під впливом зовнішніх чинників є актуальним.

1.2. Сучасні погляди на ремоделювання серця.

На сьогоднішній день під терміном "ремоделювання серця" розуміють різні зміни КМЦ, об'ємів порожнин, що виникають при перевантаженні

об'ємом або тиском, при кардіоміопатіях, інфекціях, інтоксикаціях та призводять до зміни структури і функції органа [35].

Термін «ремоделювання серця» був введений в наукову літературу N. Sharp в кінці 70-х р.р. минулого сторіччя для визначення структурних і геометричних змін серця після гострого інфаркта міокарда. В буквальному сенсі ремоделювання – це процес зміни існуючої структури, її перебудова або доповнення будь-чим. Ремоделювання серця – це його структурно-геометричні зміни, що виникли під впливом патологічного фактора та трансформували анатомо-фізіологічну норму в патологію [54]. Деякі вчені виділяють термін «ультраструктурне ремоделювання». Їхні дослідження показали істотні зміни в деяких частинах КМЦ під час серцевих захворювань, в тому числі саркоплазматичного ретикулуму та поперечних (Т)-трубочок, і в розташуванні іонних каналів і насосів, які мають вирішальне значення в регулюванні скорочення та розслаблення міокарда [167, 172]. Інші дослідники окремо виділяють «метаболічне ремоделювання серця» [115, 181], та «мікросудинне ремоделювання» [132].

Тривалий час гіпертрофію міокарда визнавали компенсаторною відповіддю на підвищене навантаження, що спрямована на нормалізацію стану серцевого м'яза та підтримку нормальної функції серця. Але результатами Фремінгемського дослідження було виявлено найбільш високий рівень ризику смерті від серцево-судинних захворювань саме в групі пацієнтів з концентричною гіпертрофією ЛШ. Таким чином, уявлення про гіпертрофію міокарда як про адаптивний процес, що має відновити ефективність роботи серцевого м'яза, було спростовано [28, 54, 148]. Найбільш вивченою є проблема ремоделювання ЛШ у разі інфаркту міокарда та гіпертонічної хвороби. Поглиблено вивчаючи гуморальні та спадкові фактори формування гіпертрофії міокарда, було з'ясовано, що зміни у разі гіпертонічної хвороби стосуються не лише КМЦ, а й практично всіх елементів серцевої стінки і є значно глибшими, ніж вважали раніше [124]. КМЦ, як високодиференційовані спеціалізовані клітини, втратили здатність

до поділу. У відповідь на зростаюче навантаження при інфаркті міокарда, гіпертонічній хворобі, клапанній патології КМЦ гіпертрофуються, в них збільшується синтез білків і продукція саркоплазматичних скорочувальних одиниць [148]. Пусковими стимулами гіпертрофії є фізичні фактори, що призводять до розтягнення КМЦ (підвищене перед- та постнавантаження, підвищена напруженість стінки серця) та біологічно активні речовини (норадреналін, ангіотензин II, ендотелін, локальні пептиди, стимулюючі ріст клітин) [163]. Важливим регуляторним механізмом у відповідь на перевантаження тиском вважається апоптоз. Його розглядають як пусковий момент гіпертрофії КМЦ [109]. Іншими добре відомими стимуляторами апоптозу є цитокіни (особливо фактор некроза пухлин -альфа і інтерлейкіни), оксидативний стрес [149] і пошкодження мітохондрій [78]. Сучасні дослідники припускаються думки щодо ймовірності гіперплазії КМЦ, зокрема, у пошкодженому міокарді [28, 126].

У зміні структури серця також беруть участь інтерстицій, фібробласти, колаген, коронарні судини. Як фібробласти, так і ендотеліальні клітини активуються у відповідь на ішемічне пошкодження. В результаті стимуляції фібробластів підвищується синтез колагену, що призводить до фіброзу як ушкоджених, так і неушкоджених ділянок міокарда, збільшенню «жорсткості» міокарда та розвитку діастолічної дисфункції [54, 109]. Некроз КМЦ ініціює запальну реакцію з лейкоцитарною інфільтрацією та вивільненням протеолітичних ферментів. Серед протеолітичних ферментів важливу роль в деградації колагену відіграють матриксні металопротеїнази. Їхня концентрація є підвищеною до 14-го дня з моменту інфаркту міокарда і, відповідно, розпад колагену превалює над його утворенням. Потім починає переважати активність тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ, що призводить до інфільтрації ураженої ділянки фібробластами, відкладання колагену і формування рубця [100].

Вивчені особливості перебудови компонентів серця у щурів дорепродуктивного та репродуктивного віку за умов гіперглікемії. Характер

ремоделювання серця залежить від тривалості експерименту. Гіперглікемія протягом 1 місяця призводить до перебудови серця за гіпертрофічним типом і має пристосувально-компенсаторний характер. Тривала гіперглікемія веде до розвитку дилатаційного ремоделювання камер шлуночків, зменшення відносного об'єму КМЦ і судин, зростання площі фіброзу і стромально-кардіоміоцитарного індексу. Вищевказані зміни були найбільш суттєво виражені у тварин дорепродуктивного віку [76].

Встановлено, що за умов антрациклінового пошкодження розвиток регенераторно-пластичної недостатності КМЦ у тварин різних вікових груп супроводжується стереотипною ультраструктурною реорганізацією. Основні зміни позначаються на ядерному апараті, міофібрилярному відділі та агранулярній саркоплазматичній сітці. Для внутрішньоклітинної реорганізації КМЦ молодих тварин притаманне більш значне зниження об'ємної густини міофібрил в ті ж самі терміни спостереження порівняно зі старечими тваринами. Відновлення ультраструктури КМЦ у молодих щурів відбувається раніше. В КМЦ старих щурів виявлені більш значні структурні модифікації мітохондрій та більш виражені літичні зміни міофібрилярних пучків. Важливою рисою кардіотоксичності доксорубіцина у молодих тварин є значна деструкція ендотелію капілярів в ранні терміни після впливу [77].

Роботи останніх років присвячені також проблемам вивчення ремоделювання серця за умов легеневої гіпертензії. За результатами досліджень істотно змінювалися просторові характеристики камер серця. Ці зміни були нерівномірні та диспропорційні. Так, через 3 місяці від початку експерименту площа ендокардіальної поверхні (ПС) ЛШ зросла на 4,2 %, а ПСПШ – на 20,2 %. Планіметричний індекс (ПІ) знижувався [20].

Отруєння тварин хлоридом кадмію та чотирикислим вуглецем викликає нерівномірне збільшення маси частин серця з переважною гіпертрофією ЛШ, диспропорційну дилатацію серцевих камер з найбільшим ступенем розширення ПШ. Також виникає виражена структурна перебудова артерій дрібного калібру в різних частинах серця. Хлорид кадмію призводив

до переважного ураження судин ЛШ, а чотирикислий вуглець – ПШ. Дія на організм цих токсичних речовин викликає зміни секреторної активності КМЦ передсердь. Так, в умовах компенсації кількість гранул в секреторних передсердних КМЦ зростала, а при декомпенсації – істотно зменшувалась [19, 62].

За умов впливу солей важких металів на першому етапі розвивається компенсаторна гіпертрофія міокарда, яка при подовженні терміну експерименту призводить до структурних змін у серцях тварин всіх вікових груп. Зміни проявляються зменшенням чистої маси серця (ЧМС) та зменшенням маси ЛШ (МЛШ) мінімально у тварин зрілого віку, максимально – у тварин старечого віку. Також розвивається нерівномірна дилатація порожнин шлуночків, зменшення ДКМ та їх ядер в обох шлуночках, зменшення відносного об'єму КМЦ (ВОКМ) та відносного об'єму судин (ВОС) міокарда, збільшення відносного об'єму сполучної тканини (ВОСТ) на 8,54 % та 18,91 % у тварин молодого та старечого віку відповідно [59].

При загальному зневодненні відмічається стадійність розвитку морфологічних, структурних і ультраструктурних змін у серцевому м'язі: переважання дистрофічних та дисциркуляторних процесів при легкому ступені зневоднення, подальше їх поглиблення при середньому ступені та виснаження компенсаторних механізмів при сублетальному ступені дегідратації. Також зростає вміст катіонів натрію, магнію та калію і зменшення концентрації кальцію, активацію перекисного окислення ліпідів, значні порушення субмікроскопічної цілісності мембран КМЦ, дестабілізацію ендокринної системи регуляції ВЕБ серця, що проявляється суттєвою гіперплазією секреторних гранул і збільшенням їх об'ємної щільності в секреторних передсердних КМЦ правого вушка [75].

Дослідниками описані вікові структурні особливості реакції секреторних і скорочувальних КМЦ щурів на введення вазопресину. Так, у молодих тварин під впливом вазопресину підвищується секреторна

активність КМЦ передсердь та активація білок-синтетичних процесів у КМЦ ЛШ. У старих щурів на фоні вищевказаних змін відмічалось зростання деструктивних процесів як у КМЦ, так і в судинній стінці [33].

Таким чином, проблемі ремоделювання серця за умов впливу зовнішніх і внутрішніх чинників присвячена достатня кількість клінічних та експериментальних робіт. Але зовсім відсутні дані про зміни міокарда на всіх рівнях структурної організації при гіпергідратаційних порушеннях ВЕБ.

1.3. Сучасні уявлення про водно-сольовий обмін організму та його гіпергідратаційні порушення

Загальна кількість води в організмі обумовлена віком, статтю, масою тіла, розміром жирових депо, станом центральної гемодинаміки та мікроциркуляції, проникністю ендотелію [74]. Кількість води в тканинах і органах пропорційна їхній фізіологічній активності: шкіра, м'язи, внутрішні органи, мозок на 70-80 % складаються з води, тоді як жирова тканина і кістки – лише на 10-20 % [28, 101].

У новонародженого на частку води припадає 83 % від маси тіла. Під кінець першого року життя вміст води починає знижуватись, і у 9 років вже дорівнює вмісту води у дорослої людини [28]. Незважаючи на достовірно більший вміст води та електролітів в усіх тканинах в ранньому онтогенезі, тканинні депо (скелетні м'язи, сполучна тканина, колаген, печінка) мають низьку іонодепонуючу здатність [2]. Загальний вміст води в організмі дорослої людини класично оцінюється як 60 % від маси тіла у чоловіків та 50 % від маси тіла у жінок. У літніх людей кількість води є на 5 % меншою. Це пояснюється зменшенням м'язової маси з віком [101]. Після 40 років вміст води зменшується за рахунок внутрішньоклітинного компоненту та у віці 60 років становить у чоловіків 51,5 %, а у жінок – 45,5 % від маси тіла. Всю рідину, що знаходиться в організмі, поділяють на два головних сектори:

позаклітинна рідина, відносний об'єм якої з віком зростає; внутрішньоклітинна рідина, відносний об'єм якої з віком зменшується. Ці сектори розділені плазматичними мембранами клітин. Позаклітинний басейн, в свою чергу, поділяється на три відділи: міжклітинну (інтерстиційну) рідину, відносний об'єм якої значно більший в ранньому дитинстві; внутрішньосудинну рідину, що представлена плазмою крові, її відносний об'єм з віком змінюється мало; трансцеллюлярну рідину, яка знаходиться в серозних та інших спеціалізованих порожнинах тіла (рідина ока, спинномозкова рідина та ін.), а також в порожнистих органах шлунково-кишкового тракту і представлена у дорослих відносно більшим об'ємом [16, 29, 48, 127]. При патології трансцеллюлярна рідина через 1-2 дні після початку захворювання утворює «третій простір», що виключається з вільного обміну. Швидке всмоктування цієї рідини може стати причиною окремої небезпеки для хворого [27, 29]. Крім вищезазначених підрозділів окремо виділяють рідину, що оточує клітини жирової тканини. Патологічне ожиріння збільшує позаклітинний водний сектор до 50-60 % при нормі 45-48 % у жінок та 42-45 % у чоловіків [101].

Водний баланс неможливо розглядати окремо від балансу електролітів, які обумовлюють осмотичну активність рідини, впливають на роботу ферментних систем, забезпечують функціональний стан тканин та стан проникності біологічних мембран. Іонний склад рідини кожного водного сектору різний, але в будь-якому з них вона електронейтральна завдяки еквівалентній концентрації катіонів та аніонів. Катіони та аніони забезпечують один з компонентів осмотичного тиску рідин організму, формують біоелектричний потенціал мембран, прискорюють обмін речовин, є кофакторами ферментів, зумовлюють рН рідких середовищ організму, беруть участь в енергетичному обміні та гемокоагуляції.

Переміщення води між секторами відбувається вже при незначних відхиленнях загальної осмотичної концентрації. У зв'язку з цим до уваги береться осмолярність та осмоляльність [74]. Однією з констант

внутрішнього середовища організму є осмотичний тиск. Осмотичний тиск представляє собою концентрацію осмотично активних часток в розчині та зумовлений їх кількістю незалежно від маси, заряду та розміру. У внутрішньоклітинному секторі такими частками є іони калію (основний катіон), фосфату (основний аніон) та білок, в позаклітинному – іони натрію, хлору та білок. Осмотичний тиск розчину тим більший, чим більше в ньому цих часток. Оскільки вода переміщується між різними рідинними секторами шляхом осмосу, осмолярність є непрямою мірою вмісту в них води, тобто чим вища осмолярність, тим нижчий вміст води [48, 155]. Термін осмолярність є ідентичним терміну молярність. Якщо молярна концентрація вимірюється на 1 кг води (розчинника), то здатність розчину зв'язувати рідину зветься осмоляльністю. Осмоляльність – це концентрація осмотично-активних речовин в розрахунку на одиницю (кг) об'єму води – мОсм/кг H_2O . Дія 1 мОсм/кг H_2O еквівалентна 17 мм рт.ст. [134]. Різниця величин осмолярності та осмоляльності біологічних рідин незначна. Чим більше в рідині вмісту води, тем менше відрізняються між собою величини осмолярності й осмоляльності [72]. Іншими словами, під осмоляльністю розуміють міру здатності розчину утворювати осмотичний тиск, впливаючи на рух води [27].

Осмоляльність, що утворена осмотично активними речовинами, є ефективною і зветься тонічністю. Тонічність залежить не тільки від концентрації розчинених речовин, але й від проникності мембран для цих речовин [48]. Термін тонічність використовується з метою порівняння осмоляльності розчину щодо плазми [16]. Основними осмотично активними еквівалентами в позаклітинній рідині є катіони натрію та аніони хлору, менше значення має бікарбонат-аніони. З неелектролітів важливі глюкоза й сечовина [27]. На осмолярність впливає об'єм розчинених речовин та температура, тоді як на осмоляльність ці чинники не впливають.

Осмоляльність плазми крові складається з двох компонентів – власне осмотичного та онкотичного тиску (осмотичний тиск, зумовлений білками

плазми, що не фільтруються через капілярну стінку). Порушення одного з компонентів призводить до зміни осмоляльності плазми та до порушення руху рідини між водними секторами організму. Більшість мембран організму вільно пропускають молекули води, але частково або повністю не пропускають інші молекули, тобто є напівпроникними. Тому по обидва боки мембрани виникає різний осмотичний тиск, що примушує воду рухатись з менш концентрованого в більш концентрований розчин. Надходження води та натрію складає одну з основних ланок системи ВЕБ.

Проникнення води внаслідок звичайної дифузії збільшується завдяки водним каналам, що зветься аквапоринами. Ідентифіковано п'ять типів аквапоринів. Аквапорини 1, 2 і 3 містяться в нирках, аквапорин 4 знайдено в головному мозку, аквапорин 5 – у слинних і слюзовій залозах, а також у дихальних [16]. Сучасними дослідженнями аквапорини виявлені і у серці ссавців [97].

Система регуляції ВЕБ має два компенсаторні компоненти: травний тракт, що здійснює корекцію завдяки спразі та сольовому апетиту; нирки, що здатні забезпечити адекватну затримку або екскрецію води та солей в організмі.

В дитячому віці всмоктування води та електролітів в травному тракті є значно вищою за дорослих. Але, не зважаючи на це, екскреція сечі та катіонів нирками у відповідь на водно-сольові навантаження значно нижча, ніж у дорослих. Після водного навантаження високі показники діурезу та швидкості клубочкової фільтрації в молодшому віці є наслідком збільшення ниркового кровотоку, тоді як зростання діурезу в дорослих забезпечується переважно реабсорбційними механізмами [2].

Поза- та внутрішньоклітинний сектори здатні швидко реагувати на зміни об'єму і складу плазми крові. Кількість води та натрію в позаклітинній рідині в нормальних умовах підтримується у вузьких межах завдяки динамічній рівновазі між їхньою втратою і надходженням. В першу чергу фізіологічний контроль ВЕБ відбувається саме за осмолярністю

позаклітинної рідини, величина якої належить до найбільш точно контрольованих параметрів гомеостазу, оскільки її зміни вже на 1 % є сигналом для включення гомеостатичних механізмів ВЕБ. Саме осмолярність позаклітинної рідини є константою, що забезпечує перерозподіл води між клітинним та позаклітинним секторами, що суттєво зумовлює стан клітинного метаболізму [21].

Значні коливання об'єму інтерстиційної частини позаклітинної рідини можуть спостерігатися без вираженого впливу на функції організму, особливо, якщо ці зміни відбуваються повільно. Судинна частина позаклітинної рідини менш стійка до змін. Коливання внутрішньосудинного об'єму фіксуються волюморцепторами та ведуть до змін серцевого викиду, судинного опору, спраги та ниркового регулювання кількості натрію та води [48, 134, 139, 158]. Ці зміни опосередковані комбінацією взаємодіючих нейро- і гормональних факторів, а саме: симпатичною нервовою системою (збільшення серцевого викиду, підвищення артеріального опору та підвищення викиду реніну нирками) [105, 140]; ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (опосередкована стимуляція секреції альдостерону, який збільшує реабсорбцію натрію, секрецію іонів калію та іонів водню [95, 98, 117, 119]; передсердним натрійуретичним фактором (підвищує екскрецію нирками натрію і води, зменшує синтез реніну і викид альдостерону, знижує викид антидіуретичного гормону (АДГ), викликає пряму вазодилатацію [162, 166, 174]; АДГ і спрагою [16, 48]. Медіатором спраги є ангіотензин II. Він стимулює продукцію вазопресину [29].

Натрій – головний катіон позаклітинного середовища. Порушення обміну натрію тісно пов'язано з порушенням водної рівноваги. Підтримання нормальної концентрації натрію у внутрішньоклітинній рідині може здійснюватися, головним чином, завдяки контролю екскреції цього іону нирками, але частково й завдяки контролю його надходження. Роботами вчених встановлено, що в гіпоталамусі локалізований не лише центр спраги, а і центр сольового апетиту, причому зони двох центрів не перекриваються.

Стимулом для збудження нейронів є зниження концентрації натрію в цереброспінальній рідині внаслідок недостатності надходження цього іону або втраті його через шлунково-кишковий тракт. Рецептори, що беруть участь в стимуляції сольового апетиту, як і рецептори спраги, розташовані на периферії (в судинах) і в мозку. Однак стимуляція сольового апетиту визначається головним чином рецепторами мозку, які реагують на зміни концентрації натрію в церебральній рідині і меншій мірі залежить від концентрації цього іону в плазмі крові, тобто від периферичних рецепторів. Різноманітні гормональні фактори можуть бути задіяними в регуляції сольового апетиту. Відомо, що сольовий апетит значно зростає у вагітних або годуючих тварин. Цей ефект вказує на те, що стимуляція сольового апетиту залежить від змін гормонального балансу матері (рівня естрогенів і прогестерону, пролактину та окситоцину), а не від потреб зростаючого плоду. Сольовий апетит зростає в стресовій ситуації при підвищенні в крові наднирникових стероїдів [31]. Калій – головний внутрішньоклітинний катіон. На 98 % він знаходиться в клітинах, де його концентрація в 40 разів вища позаклітинної. Іон утримується там калій-натрієвим насосом при участі іонів магнію. Секреція калію нирками опосередкована альдостероном. Але нирка не може контролювати виведення калію так само жорстко, як і екскрецію натрію, водню та бікарбонату, тому втрата калію часто продовжується навіть при зниженні його концентрації в плазмі [29]. Не дивлячись на те, що лише 1% всього кальцію організму знаходиться в позаклітинній рідині, нормальний перебіг молекулярних процесів в клітині залежить від константи позаклітинної концентрації іонів Ca^{2+} . Саме іони Ca^{2+} забезпечують адекватне функціонування мембранних каналів. Магній – другий після калію по важливості для організму внутрішньоклітинний катіон, хоча його внутрішньоклітинна концентрація і є значно нижчою за калій і коливається в різних клітинах від 5 до 20 ммоль/л. У присутності іонів магнію відбувається більшість ферментативних реакцій. Магній контролює баланс внутрішньоклітинного калію та є його антагоністом [27, 69].

Об'єм позаклітинної рідини може збільшуватись або зменшуватись, а осмотичний тиск при цьому зростає, залишається нормальним або знижується. Тобто, відбувається ізо-, гіпер- та гіпотонічне збільшення або зменшення об'єму позаклітинної рідини. Гіпергідратація є наслідком позитивного водного балансу. Причинами позаклітинної гіпергідрії може бути надмірне надходження води в організм та її затримка внаслідок порушення виділення рідини і солей нирками (ниркова недостатність чи порушення ниркової регуляції) [12, 170].

Гіпоосмолярна гіпергідратація формується одночасно в клітинному та позаклітинному секторах, тобто належить до тотальних форм дисгідрій. Цей стан часто є наслідком прогресуючої ізоосмолярної гіпергідратації, що ускладнюється перерозподілом води з міжклітинного до внутрішньоклітинного простору при збільшенні загальної кількості води [64]. Зменшується осмотичний тиск позаклітинної рідини, який пов'язаний з розвитком гіпонатріємії [146, 161]. В результаті вода за законами осмосу переміщується з позаклітинного простору в клітину, внаслідок чого формується набряк клітини та явище водного отруєння. Мембрани клітин розтягуються, збільшується їх проникність і виникає явище електричного «пробивання» мембрани, а саме механічне пошкодження мембран в результаті їх розтягнення [162]. Гіпоосмолярна гіпергідрія супроводжується грубими розладами електролітного та кислотно-лужного балансу, а також порушеннями мембранних потенціалів клітин. Ці механізми стають причиною загибелі клітин та є патогенетичною основою клінічних проявів водного отруєння [12]. Гіпонатріємія призводить до порушення роботи серця, м'язової тканини (розвивається м'язова адинамія), втрати апетиту і підвищення чутливості до водного навантаження, яке проявляється нудотою, багаторазовим блюванням, судомами, розвитком коми [94]. Дефіцит натрію сприймається натрієвими рецепторами, розташованими в гіпоталамусі та нирках, і стимулює біосинтез та секрецію альдостерону, який затримує натрій в організмі. Первинна чи абсолютна недостатність іонів натрію

виникає як наслідок зменшення його надходження в організм (безсольова дієта, анорексія) чи збільшення виділення натрію нирками (гіпофункція кори надниркових залоз, ниркова недостатність) [52]. Вторинна чи відносна гіпонатріємія виникає при збільшенні надходження води в організм чи її затримці – гіпонатріємія внаслідок розведення [132]. При нормальному функціонуванні нирок та ендокринної системи організм може компенсувати недостатність натрію, вирівняти осмотичний тиск між водними секторами та запобігати клітинній гіпергідрії посиленням секреції альдостерону через ренін-ангіотензиновий механізм та зменшенням надходження в кров антидіуретичного гормону [117, 119, 182]. В результаті посилюється реабсорбція іонів натрію та пригнічення реабсорбції води в нирках. Але при пошкодженні одного з механізмів відбувається зрив адаптації і вмикаються патологічні кола, що поглиблюють існуючий патологічний процес [168].

Серед факторів, що призводять до збільшення загального водного сектору організму та гіпонатріємії, автори виділяють 2 групи: надмірне надходження води в організм, що перевищує нормальну екскреторну спроможність нирок; недостатня екскреція рідини нирками при надходженні в організм її нормальної кількості [4, 138].

Гіпонатріємія іноді розвивається при лікуванні препаратами, які використовуються у щоденній лікарській практиці (антигіпертензивні препарати, антибіотики, інгібітори протонної помпи тощо). Виділяють 3 основні способи впливу лікарських засобів на ВЕБ: збільшення центральної секреції АДГ; підсилення ефекту ендогенного АДГ в мозковій речовині нирки; зміна осмолярності, що призводить до зниження порогу секреції АДГ [143]. Інші вчені розглядають форму гіпонатріємії, що була індукована фізичними вправами, медикаментозну гіпонатріємію та гіпонатріємію, що супроводжує такі загальні захворювання, як серцева недостатність, цироз печінки, пневмонія та ВІЛ- інфекція [146]. Надмірне надходження води може виникнути в результаті первинних розладів відчуття спраги – питоманії чи надмірного пиття води водночас з незначним надходженням в організм

осмотично активних речовин. Останнє спостерігається в осіб похилого віку та при анорексії, коли раціон бідний на білки і складається переважно зі збагаченої вуглеводами їжі та гарячих напоїв [29, 135]. Описані випадки гострого водного отруєння під час примусового вживання великої кількості рідини для скринінгу сечі у військовослужбовців [180] та під час підготовки до ультразвукового дослідження [133]. Гіпергідратація супроводжує гостру та хронічну ниркову недостатність [93]. Інколи до водного отруєння може призвести введення навіть невеликої кількості води, наприклад через зонд для промивання шлунка, особливо якщо у хворого наявна недостатність функції нирок [4, 168].

Захворювання гіпофіза є причиною масивного викиду в кров АДГ, і, як наслідок, розладів ВЕБ [145]. Окремо слід виділити синдром "невідповідної" гіперсекреції АДГ (синдром Пархона), при якому має місце масивний викид в кров вазопресину, що зумовлює не лише гіпонатріємію в результаті розведення крові, а також втрату солей з сечею завдяки зменшенню секреції альдостерону. Такий стан спостерігається у хворих з неврологічною (менінгіт, енцефаліт, розлади мозкового кровообігу, черепно-мозкові травми, розсіяний склероз, нейропатії та поліневрити) або легеневою (пневмонії, туберкульоз, абсцес, рак, штучна вентиляція легень, пневмоторакс) патологіями. Гіперсекреція вазопресину у хворих з легеневою патологією, зокрема в разі раку легень, може бути частково зумовлена припиненням гальмівних імпульсів в аферентних волокнах блукаючого нерва, що генеруються в рецепторах передсердь і порожнистих вен в результаті розтягнення їх стінок. Однак відомо, що значна кількість пухлин легень і деякі інші новоутворення самостійно продукують вазопресин [16, 29]. Виділення вазопресину збільшується також при вживанні деяких медикаментів (барбітурати, морфін, глюкокортикоїди, хлорид калію, аміназин), анестетиків, при стресі, під час штучної вентиляції легень з позитивним тиском. Достатньо високий рівень вазопресину має місце в післяопераційному періоді, коли нирки не в змозі швидко виводити

надлишок рідини [27]. Гіпергідрія характерна для кардіоренального синдрому, що виникає в результаті первинної ниркової або серцевої дисфункції. Такий стан може призвести до розтягнення міокарда та серцевої декомпенсації [112, 187]. Гіпонатріємія є відносно поширеним розладом ВЕБ у хворих на гостру та хронічну серцеву недостатність та, за даними вчених, становить 20 %, особливо у пацієнтів з прогресуючим захворюванням. Гіпонатріємія є вагомим предиктором несприятливого перебігу захворювання [132]. Доведено ризик смертності від серцево-судинної недостатності хворих, що перебувають на перитонеальному діалізі [121, 141] та гемодіалізі [156, 165, 176] в зв'язку зі збільшенням води в позаклітинному секторі. Тяжка серцево-судинна недостатність спостерігається у дорослих [122] та літніх [135] пацієнтів і пов'язана з втратою залишкової функції нирок, запаленням, недоїданням і гіпертонією. У вагітних з важкою формою гестозів (пreeклампсія, еклампсія) розвивається ниркова недостатність, в результаті чого відмічається гіпергідратація переважно за рахунок внутрішньоклітинного компонента [12, 128]. До небезпечних наслідків як для вагітної, так і для плоду може призвести неадекватна корекція розладів ВЕБ у другій половині вагітності [182]. Антидіуретичну дію має і окситоцин [151, 183]. Припускається, що він опосередковано впливає на секрецію АДГ, збільшуючи її. Високі дози окситоцину, що вводяться жінкам під час пологів, можуть викликати гіпонатріємію у новонароджених [94, 131]. Описані випадки «психогенної» полідипсії. Так, відчуття сильної спраги виникає у хворих з психічними розладами за відсутності порушень секреції вазопресину [89, 123, 125, 138]. При дефіциті тироїдних гормонів зменшується продукція передсердного натрійуретичного поліпептиду. Створюється тенденція до затримки натрію та води в організмі. При прогресуванні захворювання неадекватно стимулюється синтез вазопресину, що веде до гіпонатріємії [29].

Крім вищенаведених станів, розглядаються такі випадки розвитку гіпоосмолярної гіпергідратації, як промивання водою (без солей) сечового

мішура та ложа передміхурової залози після її трансуретральної резекції; утоплення в прісній воді; цироз печінки, асцит; дефіцит глюкокортикоїдів; мікседема; синдром Бартера (врожена недостатність каналців нирок, порушення їх властивостей затримувати іони натрію та калію при підвищеній продукції реніну та альдостерону, гіпертрофія юкстагломерулярного апарата) [64]. За В.П. Сухоруковим (2006 р.) на першому місці серед причин гіпотонічної гіпергідратації є компенсація потреб організму у воді після великих оперативних втручань, травм, крововтрат плеторичними переливаннями переважно або винятково безсолевих розчинів глюкози. Розвитку цього стану в значній мірі сприяє те, що інфузії проводяться на фоні високого катаболізму з утворенням в організмі великої кількості ендогенної безелектролітної води, в той час, як натрій і хлор фіксуються на колагені пошкоджених тканин і переміщуються всередину клітин в результаті порушень функції калій-натрієвого насоса клітинних мембран [72].

Таким чином, гіпоосмолярна гіпергідратація досить часто супроводжує різні захворювання та призводить до морфологічних та функціональних змін органів. Сучасні дослідження висвітлюють особливості перебудови кісток [7], печінки [9], гіпофіза [37] за умов гіпоосмолярної гіпергідратації у віковому аспекті, проте морфофункціональний стан міокарда в аналогічних умовах практично не вивчений.

Основні результати даного розділу опубліковані в нашій роботі [68]:

Сікора В.З. Вікові особливості морфофункціональних перетворень міокарда в нормі та в умовах впливу ушкоджуючих чинників (огляд літератури) / В.З. Сікора, О.С. Ярмоленко // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2013. – № 3. – С. 263 – 274.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчення особливостей морфофункціональної перебудови серця за умов гіпоосмолярної гіпергідратації проведене на 180 білих лабораторних щурах-самцях 3 вікових груп: молодого (3 місяці), зрілого (8 місяців) та старечого (22 місяці) віку. Вибір щурів як біологічної моделі обумовлений рядом спільних особливостей будови та функції серцево-судинної системи щура і людини [57].

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно вимогам Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), директивам Європейського парламенту та ради ЄС від 22.09.2010 р. та "Загальним етичним принципам експериментів на тваринах", ухваленим Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001р.). Комісією з питань біоетики медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 1 від 28 серпня 2015 р.) не виявлено порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи.

Всі тварини були поділені на 3 серії, з яких 2 – експериментальні та 1 – контрольна (таб. 1).

В першу експериментальну серію увійшли молоді щурі віком 3 місяці, зрілі – 8 місяців та старечого віку – 22 місяці. Тваринам моделювали всі 3 ступені гіпоосмолярної гіпергідрії. Для досягнення гіпергідрії тваринам зондово вводили дистильовану воду по 10 мл тричі на добу. У якості їжі використовували виварені знесолені харчі. Для запобігання фізіологічної підтримки водного гомеостазу та досягнення необхідного ступеня гідратації щурам вводили синтетичний аналог АДГ (вазопресину) – «Мінірин» (Феррінг Інтернешнл Сентер СА/Феррінг ГмбХ, Швейцарія/Німеччина), номер реєстраційного посвідчення UA/5118/01/01 від 03.10.2011 до 03.10.2016. Різницею між ним та аргінін-вазопресином полягає в тім, що цистеїн аміногрупи в положенні 1 відсутній, а 8-L-аргінін замінений на 8-D-

аргінін. Ці зміни означають, що молекула в значній мірі втратила вазопресорний ефект, в той час, як антидіуретичний ефект та його тривалість підвищилась. "Мінірин" активує тільки V_2 -рецептори вазопресину, які розташовані в епітелії звивистих каналців та широкої частини висхідної петлі Генле, що призводить до посилення реабсорбції води в кровоносне русло [24]. Препарат вводився тваринам разом з водою 2 рази на добу в дозі 0,01 мг. Тривалість моделювання гіпергідрії залежала від її ступеня та віку тварин. Так, для молодих особин моделювання легкого ступеня гіпергідрії становить 5 днів (зростання гідратації на 5 %), середньої тяжкості – 10 днів (зростання гідратації на 8 %) та важкого ступеня – 15 днів (зростання гідратації на 15 %). На відміну від тварин молодого віку, легкий ступінь гіпергідрії у тварин зрілого та старечого віку досягався на 10-й день, середній – відповідно на 15-й та 20-й день і важкий – на 25-й день [6, 46, 74]. Для контролю ступеня порушення осмолярності використовувався показник "дискременту осмолярності", що є діагностичним критерієм гіпоосмолярної гіпергідрії та визначається за формулою Dorgant: осмолярність плазми крові (в мосм на 1 кг води) = $1,86 \cdot Na$ (в моль/л) + глюкоза (в моль/л) + сечовина (в моль/л) + 9. При моделюванні гіпоосмолярного синдрому враховували осмолярність плазми нижче 280 мосм/кг та концентрацію вмісту натрію менше за 135 ммоль/л. Тварин виводили з експерименту після досягнення відповідного ступеня гіпергідратації [74].

Другу експериментальну серію склали щурі всіх вікових категорій, яким моделювався важкий ступінь гіпоосмолярної гіпергідрії та в якості коректора морфофункціональних змін міокарда застосовувався препарат «Вазопро» («Фармак», Україна), реєстрація № UA/11505/01/01 від 11.05.2011 до 11.05.2016. Діюча речовина препарату «Вазопро» – мельдоній. Це структурний аналог γ -бутиробетайну, який порушує перетворення γ -бутиробетайну в карнітин шляхом пригнічення активності γ -бутиробетайнгідроксилази. Його дія полягає в зменшенні концентрації карнітину, що призводить до обмеження транспорту активованих форм

жирних кислот в клітині. Препарат має антигіпоксичні, антиаритмічні, антитромботичні властивості та здатний розширювати артеріоли і позитивно впливати на скорочувальну функцію міокарда [41].

Таблиця 1

Розподіл тварин на серії

| Серії тварин | Вік тварин | Ступінь гіпергідратації | Термін досліду та кількість тварин | | | | |
|---------------------|-----------------|-------------------------|------------------------------------|--------|--------|---------|--------|
| | | | 6 діб | 11 діб | 16 діб | 21 доба | 26 діб |
| I експериментальна | молоді | легкий | 6 | | | | |
| | | середній | | 6 | | | |
| | | тяжкий | | | 12 | | |
| | зрілі | легкий | | 6 | | | |
| | | середній | | | 6 | | |
| | | тяжкий | | | | | 12 |
| | старе-чого віку | легкий | | 6 | | | |
| | | середній | | | | 6 | |
| | | тяжкий | | | | | 12 |
| II експериментальна | молоді | тяжкий | | | 12 | | |
| | зрілі | тяжкий | | | | 12 | |
| | старі | тяжкий | | | | 12 | |
| Контрольна | молоді | - | 6 | 6 | 12 | | |
| | зрілі | - | | 6 | 6 | 12 | |
| | старе-чого віку | - | | 6 | | 6 | |

Мельдоній вводили інтраперитонеально в дозі 50 мг/кг один раз на добу протягом всього експерименту. Розрахунок дози проводився згідно формули Р.С. та Ю.Р. Риболовлевих [65]:

Доза для щура = $\frac{r \times \text{доза для людини}}{R}$,

де

r – коефіцієнт видової витривалості для щура = 3,62;

R – коефіцієнт видової витривалості для людини = 0,57.

Контрольну серію склали тварини молодого, зрілого та старечого віку, яким вводився «Мінірин» двічі на добу в дозі 0,01 мг, зважаючи на потенційний вплив препарату на морфологію серцево-судинної системи [30, 33]. Ці тварини протягом експерименту отримували звичайну питну воду та харчі в межах добової фізіологічної потреби.

Тварини виводилися з експерименту шляхом евтаназії під ефірним наркозом декапітацією. На дослідження забиралися серця щурів. Попередньо зважували кожного щура.

Для вивчення особливостей перетворень міокарда за умов гіпергідратації використовували такі методи дослідження:

1. Кардіометрія. Серця розтинали за методикою Г. Г. Автанділова [1], розділюючи його на 4 частини: ЛШ та ПШ, міжшлуночкову перегородку та передсердя. Окремо зважували частини серця за W. Muller з урахуванням модифікації Г.І. Ільїна та ін., використовували непряму планіметрію ендокардіальних поверхонь шлуночків серця [1].

При проведенні кардіометрії враховувались наступні показники: ЧМС – маса серцевого м'яза без клапанів, великих судин, субепікардіальної жирової клітковини; абсолютна МЛШ та МПШ із пропорційною до їхньої маси частиною масою міжшлуночкової перегородки, шлуночковий індекс (ШІ) – відношення МПШ до МЛШ, серцевий індекс (СІ) – відношення ЧМС до маси тіла, маса обох передсердь (МП). За допомогою непрямої планіметрії вираховувалася ПСЛШ та ПШ, розраховувався ПІ – ПСЛШ / ПСПШ.

2. Гістологічне дослідження міокарда шлуночків. Для приготування гістологічних препаратів серця фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну впродовж доби, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації та заливали в парафін. Готували поперечні та поздовжні гістологічні зрізи серця товщиною 10-15 мкм та забарвлювали їх гематоксиліном і еозином, за ван-Гізона та ГОФП-методом [70, 148]. Отримані препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа Olympus BH-2. Зображення зберігали на вінчестері з подальшим друком кольорових ілюстрацій. Дослідження

проведені на базі Центру патоморфологічних досліджень медичного інституту СумДУ (керівник – проф. А.М. Романюк).

3. Морфометрія гістологічних препаратів. Визначали діаметр КМЦ лівого та правого шлуночків; діаметр ядер КМЦ обох шлуночків; відносний об'єм КМЦ лівого та правого шлуночків; відносний об'єм сполучної тканини лівого та правого шлуночків; відносний об'єм судин обох шлуночків; стромально-кардіоміоцитарне відношення (СТКМВ) в лівому та правому шлуночках. ВОКМ, ВОС, ВОСТ визначалися методом «точкового» підрахунку [1], СТКМВ – за формулою: $(ВОСТ+ВОС)/ВОКМ$, інші показники – за допомогою комп'ютерної програми "Digimaizer".

4. Вивчення хімічного складу серця. Серця зважували з точністю до 0,001 г, поміщали в термостат при температурі 105°C і висушували до постійної маси. За різницею маси вологої та сухої проби визначали вміст води в серці. Потім зразки спалювалися в порцелянових тиглях в муфельній печі при температурі 450°C для видалення органічної матриці [118]. Отриманий попіл розчиняли в суміші соляної (2 мл) та азотної (1 мл) кислот та доводили об'єм розчину до 10 мл бідистильованою водою [102]. Отриманий розчин аналізували на спектрофотометрі С115-М1 з полуменевим та електротермічним атомізатором. Методом полуменевої атомізації визначали вміст кальцію (довжина хвилі – 422,7 нм), магнію (довжина хвилі – 285,2 нм), цинку (довжина хвилі – 213,9 нм), заліза (довжина хвилі – 248,3 нм). Вміст натрію (довжина хвилі – 589,0 нм) та калію (довжина хвилі – 766,5 нм) визначали в режимі емісії у полум'ї. Перед визначенням кожного елемента будували калібрувальний графік, використовуючи стандартні розчини елементів (ГСОРМ) [44, 47, 186]. Після проведення процедури визначення вмісту елемента в розчині вводили масу зразка та отримували концентрацію елемента в 1г досліджуваної тканини. Вміст досліджуваних елементів наводили в мкг/г вологої тканини. Виміри та розрахунки проводили з використанням програми AAS-SPECTR.

5. Скануюча електронна мікроскопія. Дослідження архітекtonіки

міокарда шлуночків серця проводили за допомогою растрового електронного мікроскопа "РЭМ 102". Цей метод дає можливість вивчити тривимірне зображення при високій роздільній здатності. Дане дослідження проведене у контрольних і експериментальних тварин всіх вікових груп в останній термін спостереження (ось чому в цей період щурів було не 6, а 12). Неушкоджені серця фіксували у 1 % глутаровому диальдегіді, виготовленому на фосфатному буфері, промивали фосфатним буфером тричі та проводили дегідратацію етанолом зі зростаючою концентрацією (60, 70, 80, 90, 100 %) [13]. Готували поперечні зрізи сердець на однаковому рівні. Зразки фіксували на графітові столики та висушували на повітрі. Перед переглядом у растровому мікроскопі проводили напилення зразків вуглецем у вакуумному універсальному пості «ВУП-5». Зразки поміщали у растровий електронний мікроскоп із камерою низького вакууму "РЭМ 102", фотографували при збільшенні від $\times 12$ до $\times 10000$.

6. Статистичний метод. Отримані цифрові дані оброблялися статистично на персональному комп'ютері за допомогою програми «GraphPad» та пакету програм «Microsoft EXCEL-2003». Достовірність розходження контрольних і експериментальних даних оцінювали з використанням критерію Стьюдента, достовірною вважали ймовірність помилки, яка менше чи дорівнює 5 % ($p \leq 0,05$).

З метою виявлення факту й ступеня впливу контрольованих факторів (ступінь гіпергідратації і вік тварин) на результуючі ознаки провели двофакторний дисперсійний аналіз [39, 43]. Результуючими ознаками були показники кардіометрії, гістоморфометрії та хімічного складу міокарда.

РОЗДІЛ 3.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРЦЯ ТВАРИН КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ

Органометричними дослідженнями серця контрольних тварин виявлено зростання маси органа та розширення його порожнин з віком (Додаток А, табл. А.1). ЧМС щурів молодого віку в середньому становить $0,632 \pm 0,004$ г при масі тіла $157,1 \pm 1,59$ г, що відповідає СІ $4,03 \pm 0,03$. У щурів зрілого віку ЧМС є більшою на 56,65 % ($p < 0,0001$) за ЧМС щурів молодого віку та дорівнює $0,99 \pm 0,008$ г. При масі тіла щура $249,47 \pm 2,96$ г СІ змінюється недостовірно і становить $3,98 \pm 0,02$. У щурів 22-місячного віку відбувається збільшення ЧМС на 17,27 % ($p < 0,0001$) в порівнянні з 8-ми місячними тваринами, що складає $1,161 \pm 0,01$ г при масі тварини $302,73 \pm 3,35$ г. Натомість СІ зменшується на 3,77 % порівняно зі зрілими щурами і становить $3,83 \pm 0,016$ ($p < 0,0001$). Отже, найбільш інтенсивно ЧМС зростає у молодому віці та продовжує збільшуватись у зрілих тварин, але не так стрімко. СІ має тенденцію до зниження. При достовірному збільшенні маси тіла щура наглядно, що ріст серця контрольних тварин з віком відбувається повільніше за масу тіла.

Окремим зважуванням частин серця встановлено, що МП молодих тварин складає $0,089 \pm 0,0014$ г, зрілих – $0,139 \pm 0,002$ г, тобто на 56,18 % ($p < 0,0001$) більша, а МП щурів старечого віку становить $0,163 \pm 0,002$ г, що на 17,27 % ($p < 0,0001$) більше за МП зрілих тварин. Таким чином, МП збільшується рівномірно по відношенню до змін ЧМС. МПШ з віком змінюється набагато повільніше. Так, у зрілих тварин виявляється збільшення цього показника на 37,82 % ($p < 0,0001$) в порівнянні зі щурами молодого віку, а у старечих тварин в порівнянні зі зрілими МПШ зростає лише на 4,89 % ($p = 0,0048$). Щодо зміни МЛШ, цей показник у 8-ми місячних тварин є більшим на 67,71 % ($p < 0,0001$) за МЛШ у молодих щурів. У щурів старечого віку МЛШ є більшою за аналогічний показник зрілих

щурів на 22,49 % ($p < 0,0001$). Отже, для змін масометричних показників серця щурів контрольної групи характерним є рівномірне зростання МП, найшвидше збільшення МЛШ та найповільніше – МПШ (рис. 3.1). Ці зміни підтверджуються зменшенням відносного гравіметричного показника, ШІ. ШІ у щурів старечого віку є на 29,63 % ($p < 0,0001$) нижчим за ШІ молодих тварин, що говорить про прискорені темпи зростання МЛШ.

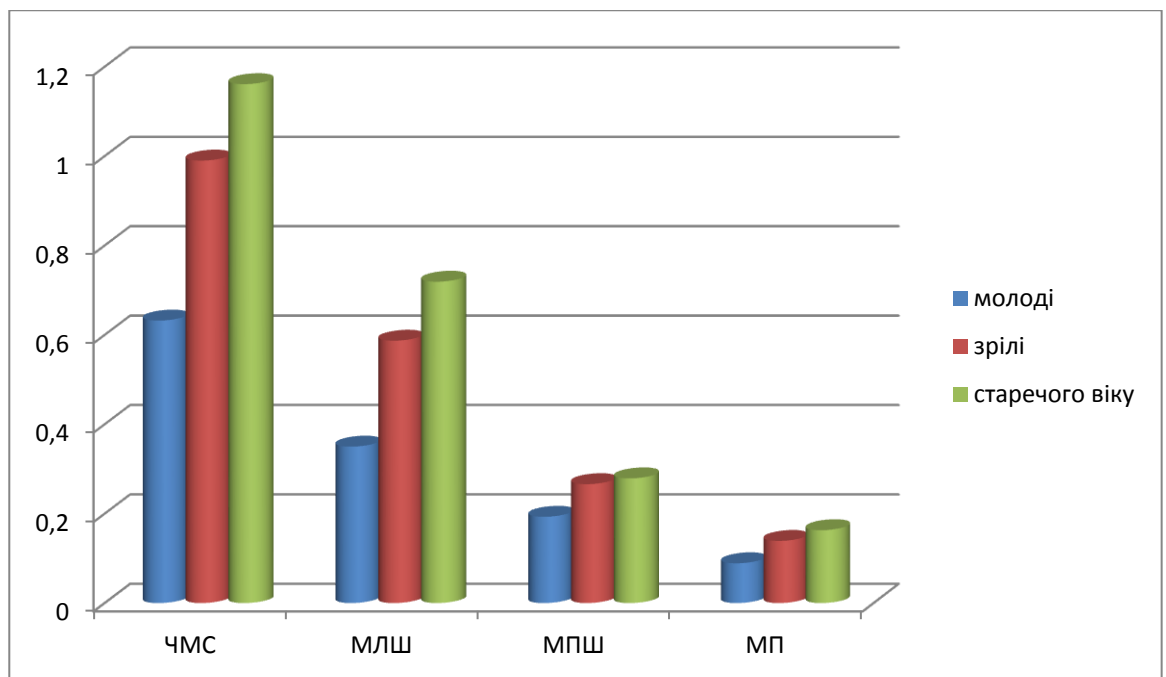


Рис. 3.1. Масометричні показники сердець щурів контрольної серії, г.

Планіметричні показники контрольних щурів всіх вікових груп, вказують на зростання площі ендокардіальної поверхні обох шлуночків, що також відбувається нерівномірно. Так, ПСЛШ 3-місячних щурів дорівнює $0,882 \pm 0,015 \text{ см}^2$, 8-ми місячних – $1,285 \pm 0,018 \text{ см}^2$, 22-місячних – $1,51 \pm 0,024 \text{ см}^2$. ПСПШ становить відповідно $1,017 \pm 0,02 \text{ см}^2$; $1,475 \pm 0,02 \text{ см}^2$; $1,685 \pm 0,023 \text{ см}^2$. Таким чином, з віком ПСЛШ зростає на 84,15 % ($p < 0,0001$), ПСПШ – на 65,68 % ($p < 0,0001$) і, відповідно, подібні зміни позначаються зростанням ШІ. ШІ у щурів старечого віку в порівнянні з молодими щурами контрольної серії є більшим на 10,62 % ($p < 0,0001$), що говорить про більш стрімке розширення порожнини ЛШ (рис.3.2).

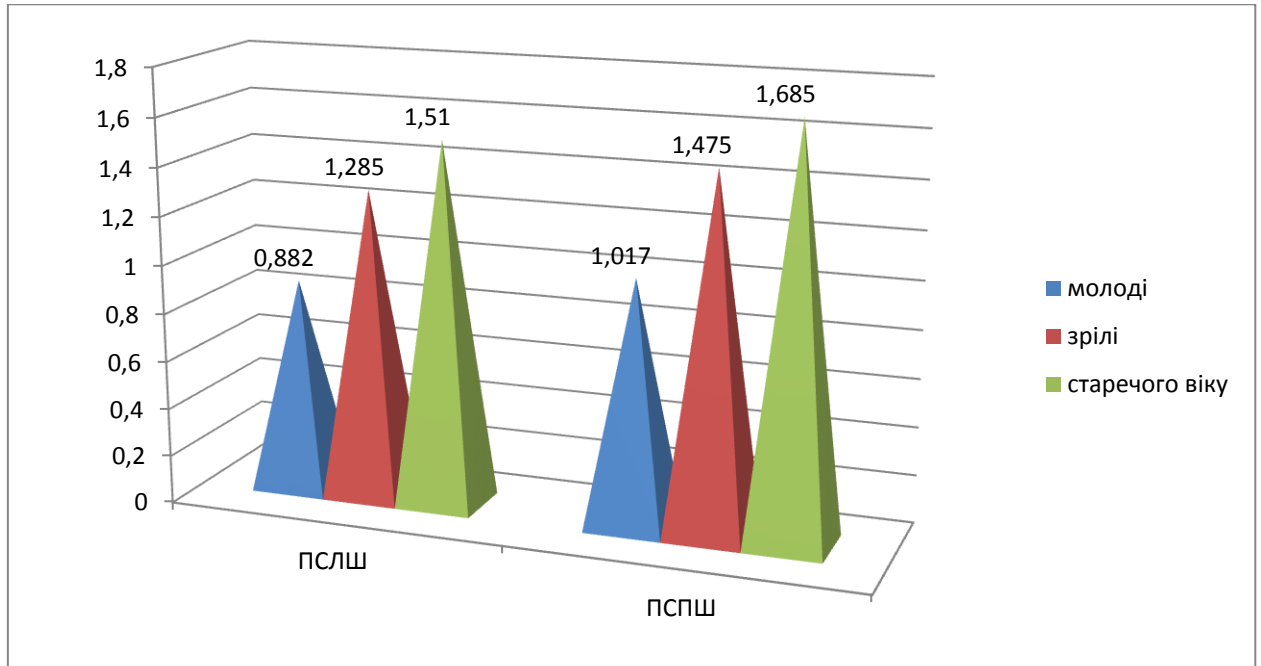


Рис. 3.2. Планіметричні показники серця у контрольних щурів всіх вікових груп, см².

Скануюча електронна мікроскопія дає змогу розширити уявлення щодо просторової організації серцевої стінки, рельєфу внутрішньої поверхні та особливостей будови камер серця. На поперечних зрізах серця на збільшеннях $\times 40$ - $\times 200$ чітко візуалізується товщина стінки ЛШ, частина внутрішньої поверхні, форма та товщина сосочкових м'язів, м'язових перекладок та сухожилкових струн. Сосочкові м'язи та трабекулярна сітка добре розвинені у молодих (рис. 3.3) та зрілих тварин (рис. 3.4), у тварин старечого віку (рис. 3.5) відмічається згладжування рельєфу внутрішньої стінки серця, істотне стоншення сосочкових м'язів. Товщина вільної стінки ЛШ з віком збільшується більш значуще ніж ПШ. Товщина міжшлуночкової перегородки зростає пропорційно ЛШ. Відмічається збільшення щільності серцевої стінки з віком. Це пояснюється зменшенням кількості кровоносних судин у щурів старечого віку та збільшенням колагенових волокон в стромі міокарда.

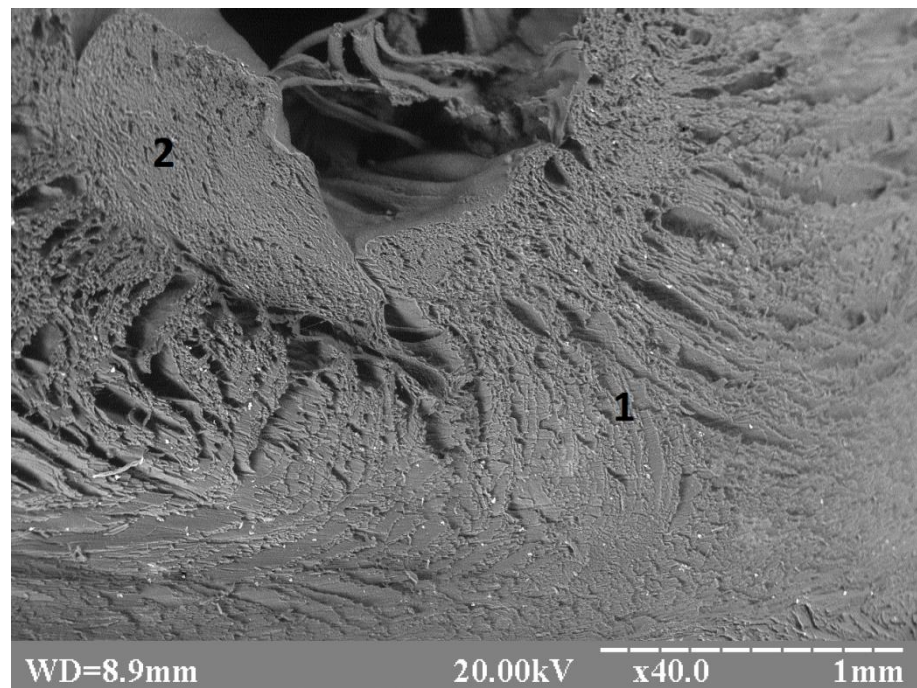


Рис. 3.3. Сканограма стінки ЛШ 3-місячного щура контрольної серії. Міокард ЛШ (1), сосочкові м'язи (2).

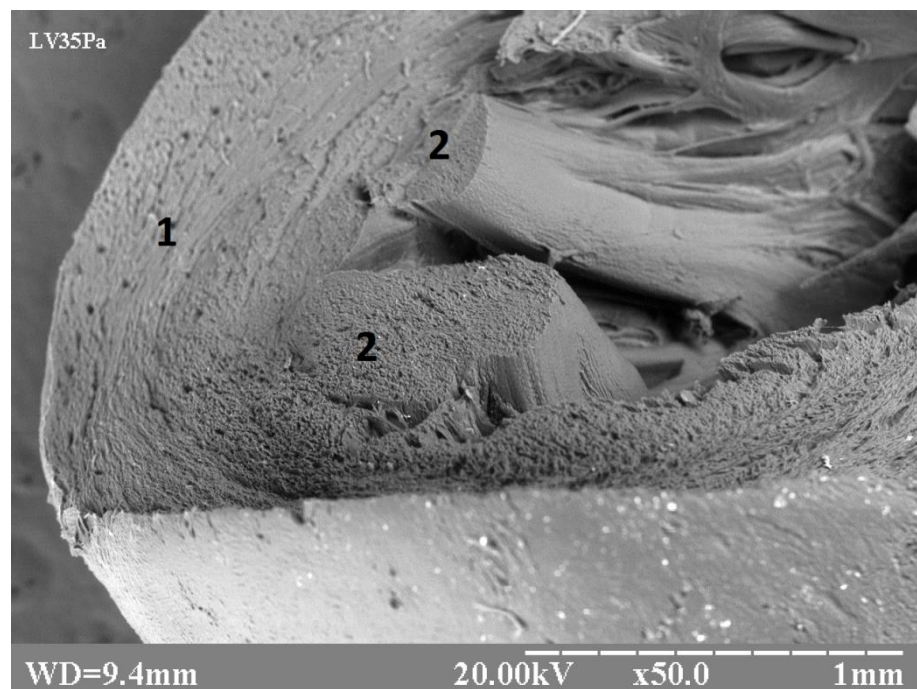


Рис. 3.4. Сканограма стінки ЛШ 8 - місячного щура контрольної серії. Міокард ЛШ (1), сосочкові м'язи (2).

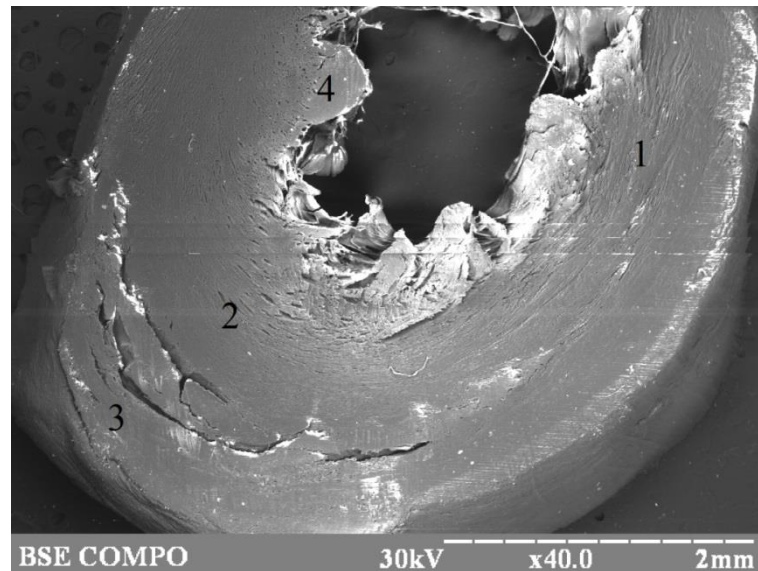


Рис. 3.5. Сканограма серця 22-місячного шура контрольної серії. Міокард ЛШ (1), міокард міжшлуночкової перегородки (2), міокард ПШ (3), сосочковий м'яз (4).

В усіх вікових категоріях на поперечних зрізах серця ми спостерігали пошарове розташування м'язових волокон без їх чіткого розмежування: зовнішній та внутрішній поздовжні та середній коловий шари (рис. 3.6 та 3.7).

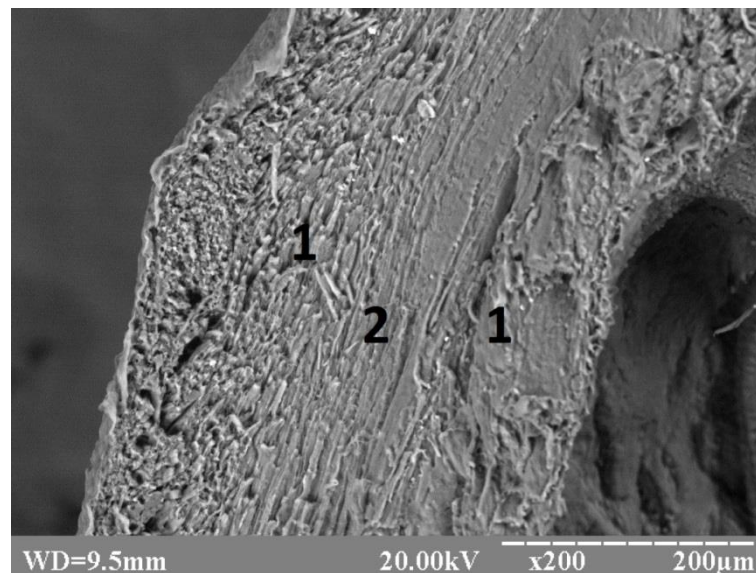


Рис. 3.6. Сканограма стінки ПШ 3-місячного шура контрольної серії. Поздовжні шари м'язових волокон (1), коловий шар м'язових волокон (2).

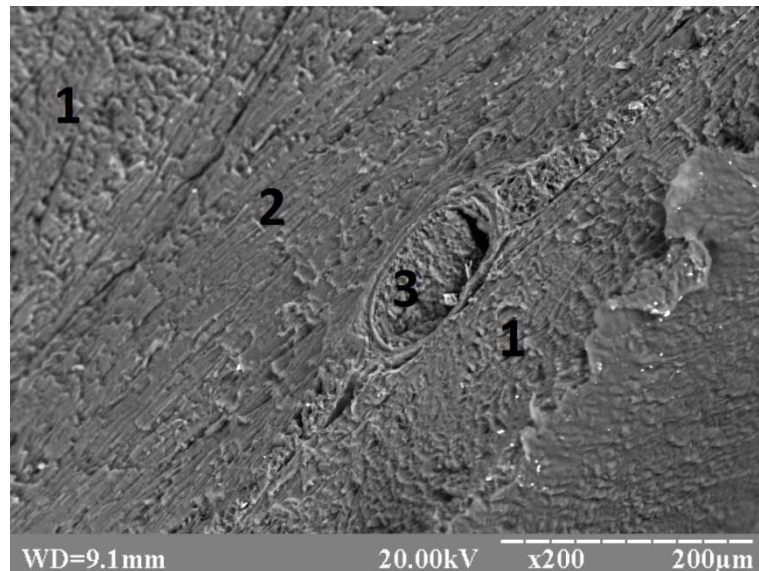


Рис. 3.7. Сканограма стінки ЛШ 8-місячного щура контрольної серії. Поздовжні шари м'язових волокон (1), коловий шар м'язових волокон (2), просвіт судини (3).

У зразках на збільшеннях $\times 300$ – $\times 2000$ виявляються окремі м'язові волокна, які у щурів контрольної серії мають однакову спрямованість та чітко виражену поперечну посмугованість. М'язові волокна міокарда молодих і зрілих щурів (рис. 3.8, 3.9) розташовані компактно.

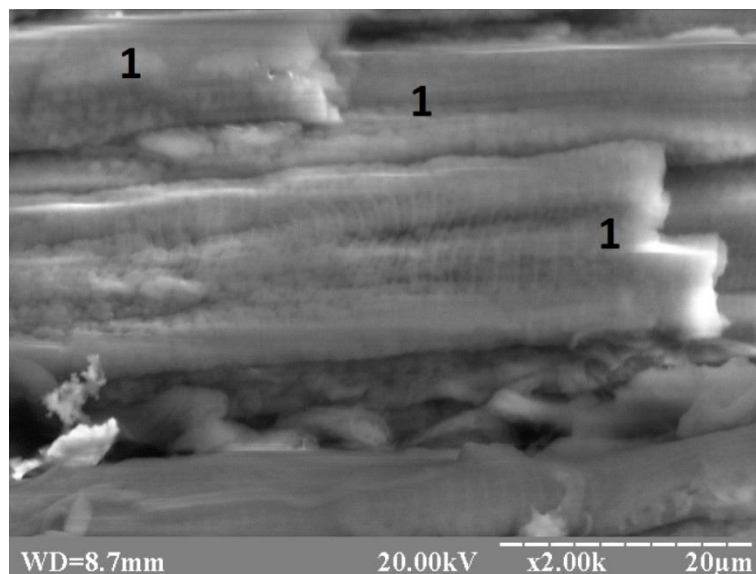


Рис. 3.8. Сканограма серця 3-х місячного щура контрольної серії. М'язові волокна з однаковою спрямованістю (1).

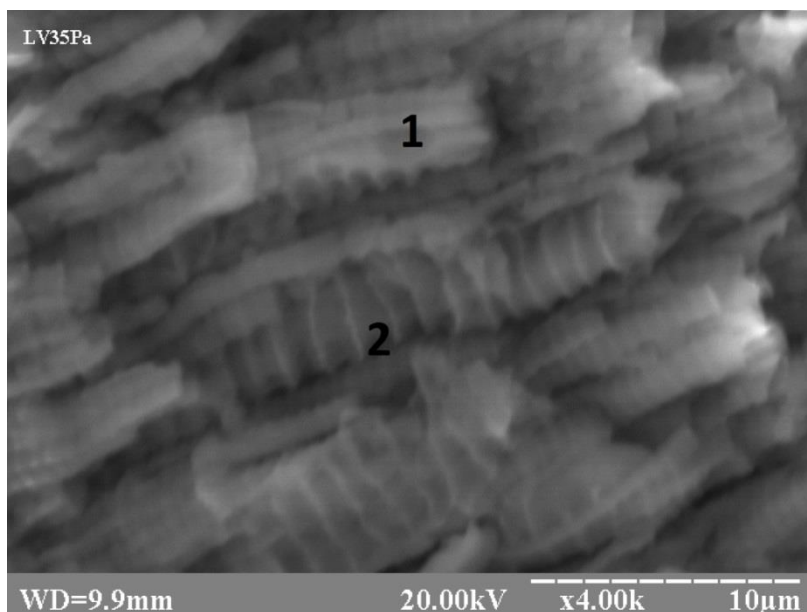


Рис. 3.9. Сканограма серця 8-ми місячного щура контрольної серії. М'язові волокна (1), поперечна посмугованість (2).

На відміну від волокон міокарда щурів молодого та зрілого віку, на сканограмах серця у щурів старечого віку останні розташовані "пухко", що пов'язано зі збільшенням об'єму стромального компоненту, зокрема колагенових волокон (рис. 3.10, 3.11).

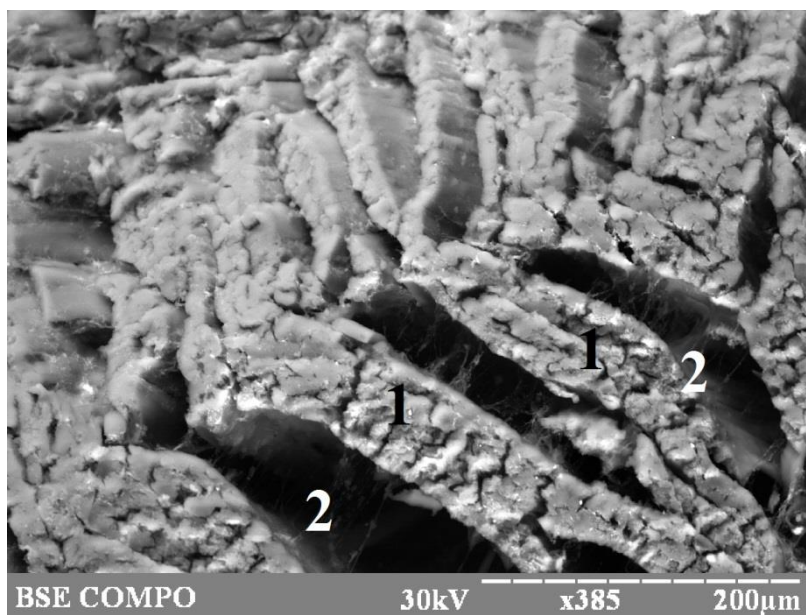


Рис. 3.10. Сканограма серця 22-х місячного щура контрольної серії. М'язові волокна (1), міжклітинний простір (2).

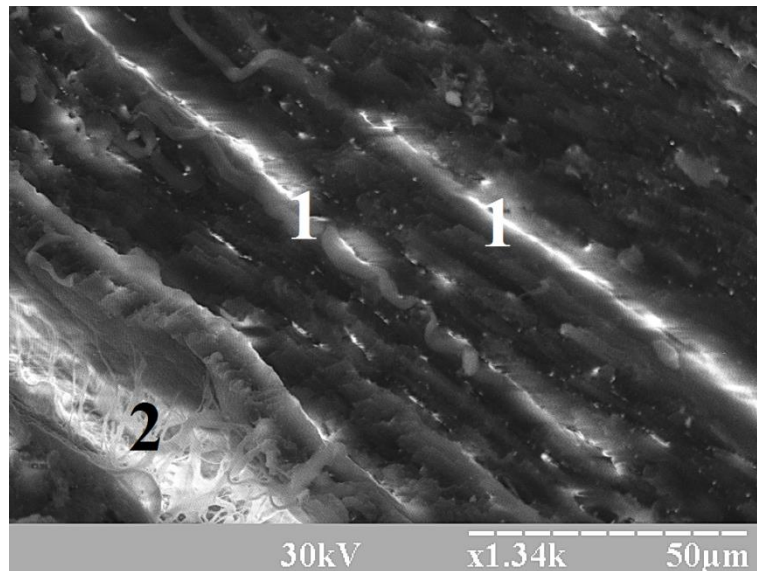


Рис. 3.11. Сканограма серця щура 22-х місячного щура контрольної серії. М'язові волокна (1), колагенові волокна (2).

При вивченні міокарда щурів за допомогою світлової мікроскопії ми не спостерігали принципових відмінностей організації серцевої тканини щурів в різних вікових категоріях. Так, на гістологічних препаратах (рис. 3.12) візуалізуються чітко контуровані м'язові волокна, що мають однакову спрямованість та добре виражену поперечну посмугованість.

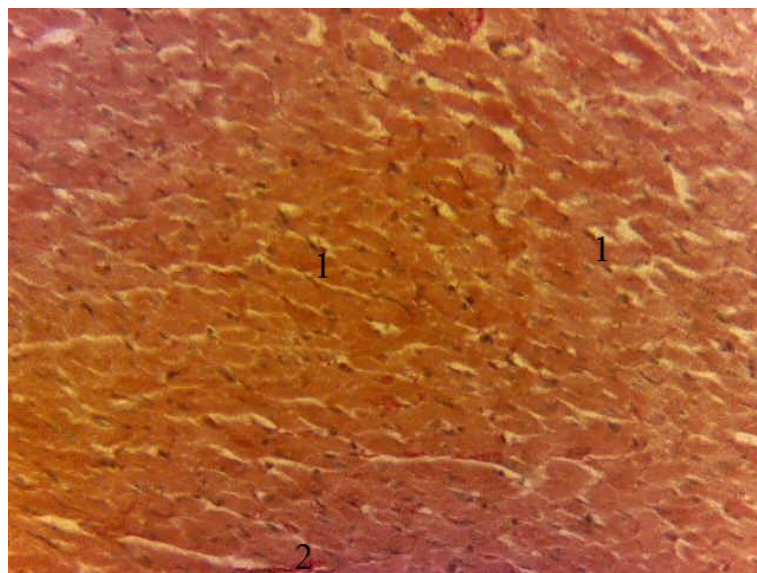


Рис. 3.12. Міокард 8-місячного щура контрольної серії. КМЦ (1), поодинокі волокна колагену (2). Забарвлення за ван Гізон. Ок.х20,об.х10.

Цитоплазма КМЦ рівномірного забарвлення, ядра КМЦ овальної форми, нормохромні, розташовані в центрі клітини. Стінка артеріол рівномірної товщини, просвіт вільний. Судини мікроциркуляторного русла помірного кровонаповнення. Периваскулярні та стромальні крововиливи відсутні. У стромі міокарда щурів старечого віку збільшується кількість колагенових волокон (рис. 3.13).

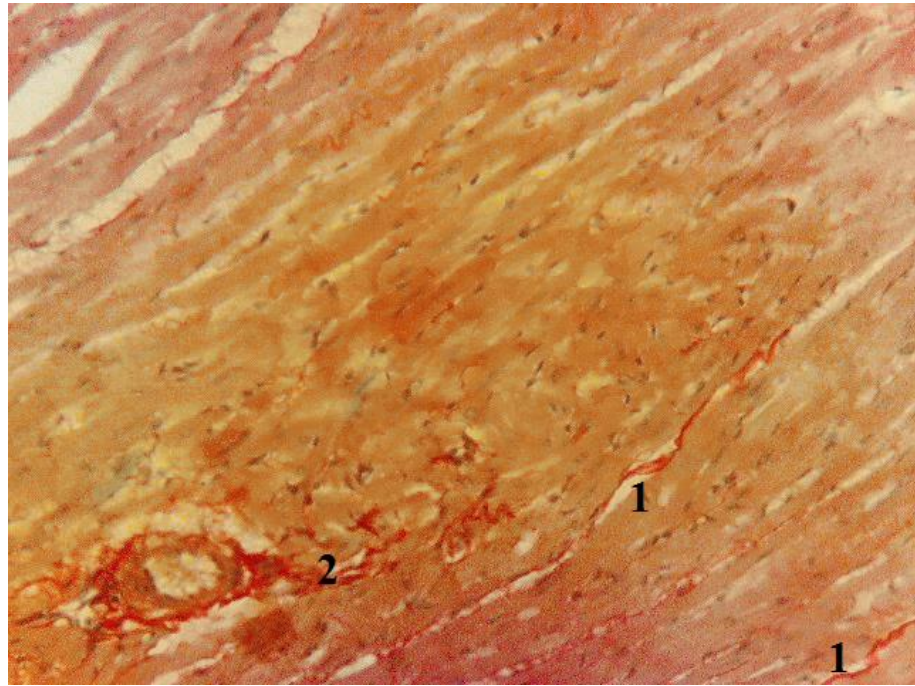


Рис. 3.13. Міокард щура старечого віку. КМЦ (1), колагенові волокна (2). Забарвлення за Ван Гізон. Ок.х 20, об.х10.

Основні відмінності будови міокарда на тканинному рівні виявляються при оцінці морфометричних показників (Додаток А, табл. А.2). З віком відбувається збільшення розміру КМЦ та їх ядер. Так, ДКМЛШ та ДКМПШ зрілих щурів контрольної серії перевищував аналогічний показник у молодих щурів відповідно в 1,42 ($p < 0,0001$) та 1,26 раз ($p < 0,0001$). У старих щурів ДКМЛШ та ДКМПШ в порівнянні зі зрілими тваринами є більшим відповідно в 1,13 ($p < 0,0001$) та в 1,18 ($p < 0,0001$) рази. ДЯКМЛШ збільшується в 1,29 рази ($p < 0,0001$) в порівнянні з молодими щурами, ДЯКМПШ – в 1,22 рази ($p < 0,0001$). Зростання ДЯКМЛШ старих щурів

порівняно зі зрілими відбувається в 1,06 рази ($p = 0,0057$), а ДЯКМПШ – в 1,13 раз ($p < 0,0001$).

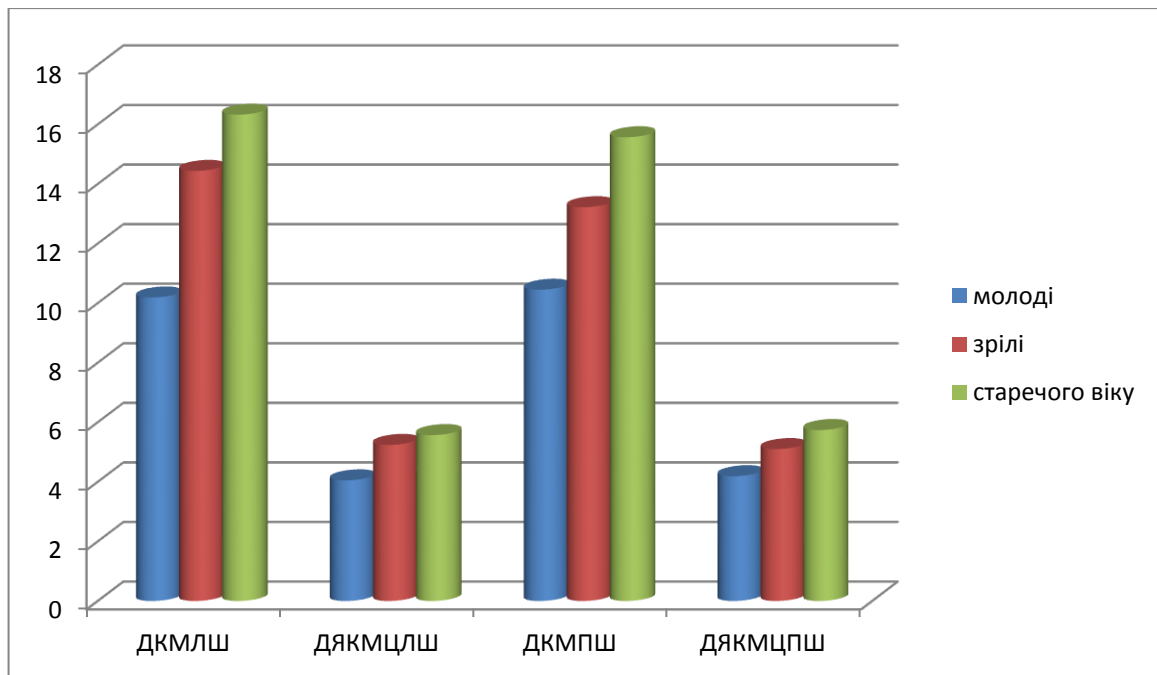


Рис. 3.14. Морфометричні показники міокарда щурів контрольної серії, (мкм)

Склад вивчених нами компонентів міокарда контрольних щурів теж зазнає вікових змін (рис. 3.14). Незважаючи на те, що переважна більшість серцевого м'яза в усіх вікових категоріях представлена КМЦ, з віком їх відносний об'єм зменшується. Так, у зрілих щурів, в порівнянні з молодими тваринами, ВОКМЛШ зменшується на 1,06 % ($p < 0,0001$), а ВОКМПШ – на 1,72 % ($p < 0,0001$). У старих щурів ВОКМЛШ менше, ніж у зрілих на 1,06 % ($p < 0,0001$), а ВОКМПШ – на 0,99 % ($p < 0,0001$). З віком спостерігається прогресивне зменшення ВОС. ВОСЛШ щурів 3-місячного віку становить в середньому 7,41 %, а ВОСПШ – 7,32 %, тоді як у зрілих щурів цей показник складає відповідно 6,04 % (зменшення на 18,6 % ($p < 0,0001$)) та 5,87 % (зменшення на 19,95 % ($p < 0,0001$)). З віком кількість судин продовжує зменшуватись, і ВОСЛШ становить у щурів старечого віку лише 5,28 % (зменшення на 12,58 % ($p < 0,0001$) порівняно зі зрілими), а ВОСПШ – 5,17 % (відповідне зменшення на 11,43 % ($p < 0,0001$)). Натомість

відмічається вікове зростання ВОСТ обох шлуночків. ВОСТЛШ щурів 8-місячного віку в порівнянні з аналогічним показником щурів 3-місячного віку є більшим на 30,6 % ($p < 0,0001$), а у щурів 22-місячного віку – на 52,75 % ($p < 0,0001$). Подібну тенденцію мають і зміни ВОСТПШ. В порівнянні з молодими тваринами відмічається зростання ВОСТПШ на 39,43 % ($p < 0,0001$) у зрілих щурів та на 59,62 % ($p < 0,0001$) у щурів старечого віку. Зменшення ВОКМЦ та ВОС з паралельним збільшенням ВОСТ обох шлуночків впливає на показник СТКМВ. В результаті СТКМВЛШ щурів старечого віку збільшується на 14,36 % ($p < 0,0001$) в порівнянні з аналогічним показником молодих тварин, а СТКМВПШ – на 18,72 % ($p < 0,0001$) (рис. 3.15).

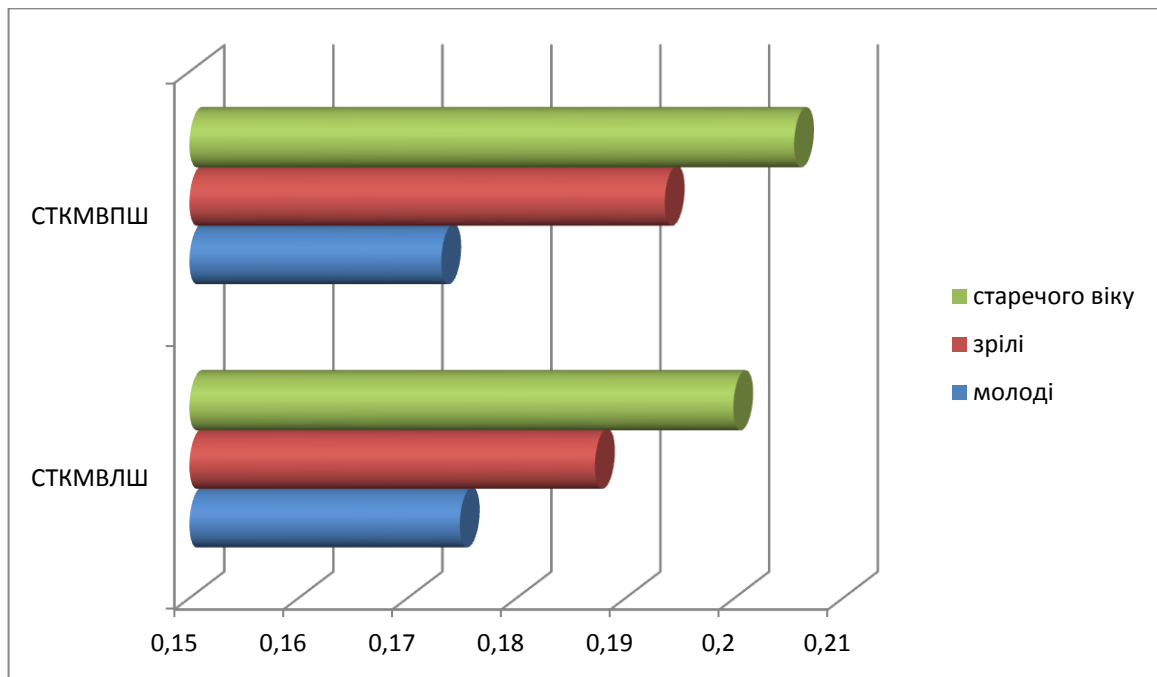


Рис. 3.15. Стромально-кардіоміоцитарне відношення шлуночків серця щурів контрольної серії

Таким чином, збільшення маси серця відбувається за рахунок гіпертрофії КМЦ, а не за рахунок збільшення їх кількості, а також в результаті зміни стромально-кардіоміоцитарного відношення у бік зростання кількості строми, що характеризується збільшенням "жорсткості" міокарда.

З віком відбувається зменшення вмісту води в серці в середньому від 81,13 % у молодих щурів до 74,85 % у щурів старечого віку, тобто на 7,74 % ($p < 0,0001$) (Додаток А, табл. А.3).

Основним позаклітинним макроелементом серця є натрій, кількість якого у молодих щурів становить в середньому 1246,61 мкг/г, у зрілих тварин вміст натрію несуттєво зростає до 1257,33 мкг/г, а у старечих щурів його концентрація в серці знижується в середньому до 1109,58 мкг/г і є на 11,75 % ($p < 0,0001$) меншою, ніж у зрілих.

Рівень основного внутрішньоклітинного елемента калію з віком коливається. Так, у 3-місячних щурів його концентрація дорівнює 2541,86 мкг/г, у 8-місячних – 2754,02 мкг/г, і є більшою на 8,35 % ($p < 0,0001$), а у щурів старечого віку знижується на 4,26 % ($p = 0,0012$) порівняно зі зрілими та дорівнює 2636,68 мкг/г (рис. 3.16).

Вміст магнію у 8-місячних щурів становить 205,35 мкг/г, і є на 19,24 % ($p < 0,0001$) нижчим порівняно з 3-місячними тваринами (244,86 мкг/г). В подальшому зниження вмісту магнію уповільнюється, і у старечих щурів є меншим за аналогічний показник зрілих тварин на 6,81 % ($p = 0,0046$) та дорівнює 191,37 мкг/г.

З віком відмічається коливання рівня кальцію в серці. У молодих його концентрація в середньому становить 43,27 мкг/г, а у зрілих тварин знижується на 5,72 % ($p = 0,0245$) та складає 40,93 мкг/г. У щурів старечого віку рівень кальцію суттєво зростає і дорівнює 50,87 мкг/г, що на 24,28 % ($p < 0,0001$) більше, ніж у зрілих тварин.

Протягом онтогенезу відбувається зменшення кількості цинку та заліза. Так, у зрілих щурів рівень цинку на 13,75 % ($p < 0,0001$) менше в порівнянні з молодими, а у щурів старечого віку – на 7,73 % ($p = 0,0004$) в порівнянні зі зрілими. Рівень заліза є меншим відповідно на 18,4 % ($p < 0,0001$) та 16,04 % ($p < 0,0001$) (рис. 3.16).

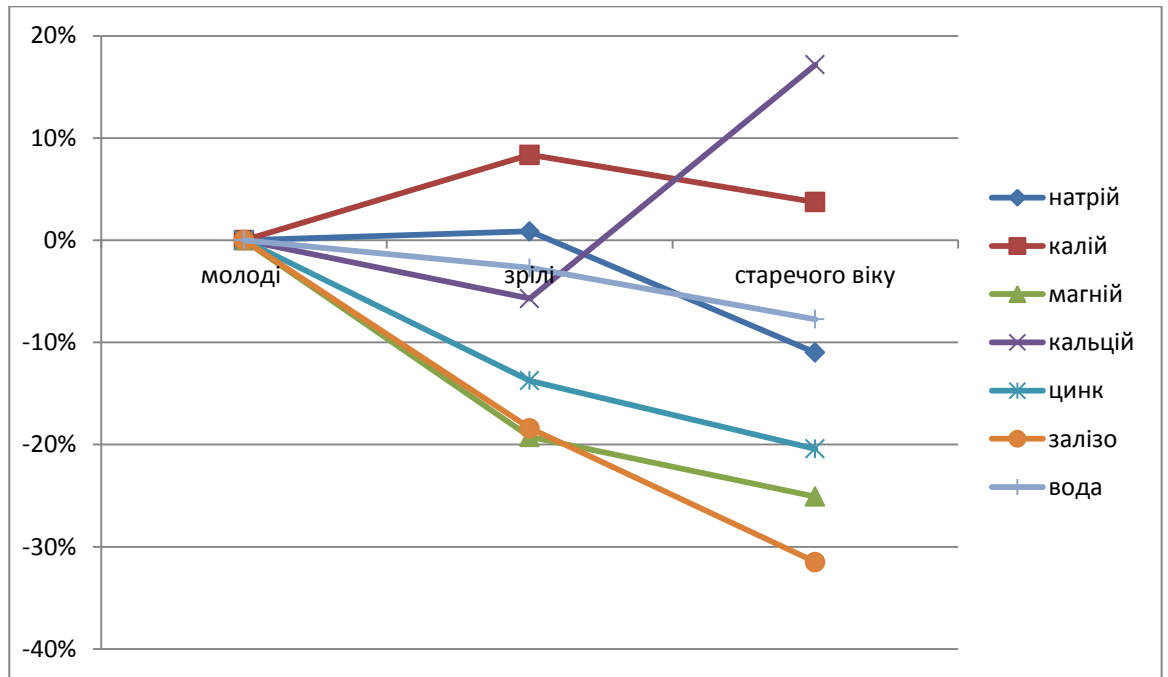


Рис. 3.16. Вікові зміни вмісту хімічного складу серця щурів контрольної серії у відсотковому співвідношенні

Як показано на рис. 3.16., з віком в серці щура зростає вміст кальцію, а вміст решти досліджуваних нами хімічних елементів зменшується, причому найбільш суттєво відбувається втрата серцем заліза.

Таким чином, найбільш інтенсивний період росту серця відбувається в період з 3-х до 8-ми місяців життя щурів і потім уповільнюється. Протягом життя найсуттєвіших змін масометричних та планіметричних показників зазнає ЛШ. Його маса в порівнянні з молодими щурами зростає вдвічі, а ПС – в 1,9 рази. З віком зростає ДКМЦ обох шлуночків, але їх відносний об'єм, а також відносний об'єм судин зменшується. Відповідно, збільшується ВОСТ обох шлуночків, що призводить до збільшення СТКМВ. Процеси гіпертрофії та дилатації значно знижують компенсаторно-приспосувальні можливості серця і, особливо, ЛШ щурів старечого віку. Аналіз хімічного складу серця щурів різного віку вказує на зменшення кількості цинку, заліза, магнію, натрію, та накопичення кальцію. Це пов'язано із стабілізацією метаболізму у зрілих щурів та його зниженням у тварин старечого віку.

Основні результати даного розділу опубліковані в наших роботах [86, 87].

1) Ярмоленко О.С. Перспективы исследования стенки сердца с помощью растровой электронной микроскопии / О.С. Ярмоленко, О.А. Приходько // XVIII Российский Симпозиум по растровой электронной микроскопии и аналитическим методам исследования твердых тел, 3-7 июня 2013 г.: мат. конф. – Черногоровка: Издат-во ИПТМ РАН, 2013г. – С. 510-511.

2) Ярмоленко О.С. Порівняльна характеристика макроскопічної будови серця інтактних щурів різних вікових груп / О.С. Ярмоленко, І.О. Богдашкіна // I Міжнародна науково-практична конференція студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання теоритичної та клінічної медицини», 10 - 12 квітня 2013 р.: мат. конф. – Суми : Вид-во СумДУ, 2013. – С. 56.

РОЗДІЛ 4

СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ СЕРЦЯ ТВАРИН МОЛОДОГО, ЗРІЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ ЗА УМОВ ГІПООС- МОЛЯРНОЇ ГІПЕРГІДРАТАЦІЇ

4.1. Особливості морфофункціональної перебудови серця тварин молодого віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації

За умов гіпоосмолярної гіпергідратації вже на 6-й день експерименту, при досягненні тваринами легкого ступеня гіпергідрії, відмічаються достовірні зміни всіх досліджуваних масометричних показників міокарда молодих щурів (Додаток А, табл. А.4.). Так, ЧМС в порівнянні з контрольними тваринами достовірно зростає на 11,76 % ($p < 0,0001$), 17,51 % ($p < 0,0001$) та 26,83 % ($p < 0,0001$) у відповідності до легкого, середнього та важкого ступеня гіпергідрії. МЛШ збільшується на 12,9 % ($p < 0,0001$) при легкому, на 17,9 % ($p < 0,0001$) – при середньому та на 28,65 % ($p < 0,0001$) – при важкому ступені гіпергідрії. МПШ збільшується відповідно на 11,46 % ($p = 0,0001$), 17,71 % ($p < 0,0001$) та на 25,77 % ($p < 0,0001$). МП зростає протягом експерименту на 21,98 % ($p < 0,0001$) (рис. 4.1). Відносні гравіметричні показники протягом експерименту не змінюються, що вказує на рівномірне збільшення маси шлуночків. Зростання маси серця та маси тіла у щурів молодого віку відбувається рівномірно, що підтверджується незмінністю СІ.

Аналізуючи динаміку планіметричних показників, відмічається переважне розширення порожнини ПШ. Так, ПСЛШ протягом експерименту зростає недостовірно, а ПСПШ – на 18,05 % ($p = 0,0099$). ПІ знижується на 8,98 % ($p < 0,0001$).

Таким чином, за умов гіпоосмолярної гіпергідрії у молодих щурів відбувається рівномірне збільшення маси всіх камер серця та переважна дилатація ПШ.

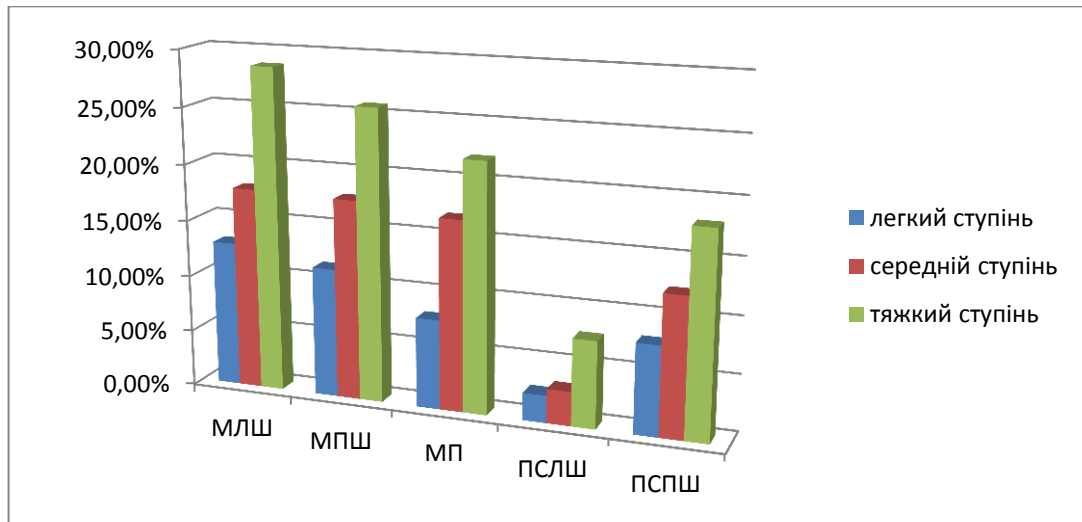


Рис. 4.1. Органометричні показники міокарда щурів 3-місячного віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації

При світлооптичному дослідженні препаратів міокарда щурів молодого віку зміни виявляються вже при досягненні тваринами легкого ступеня гіпергідрії. Так, у гістологічних препаратах міокарда, забарвлених ГОФП-методом, виявляються ділянки перинуклеарної фуксинофілії, що говорить за раннє ішемічне ушкодження міокарда (рис. 4.2).

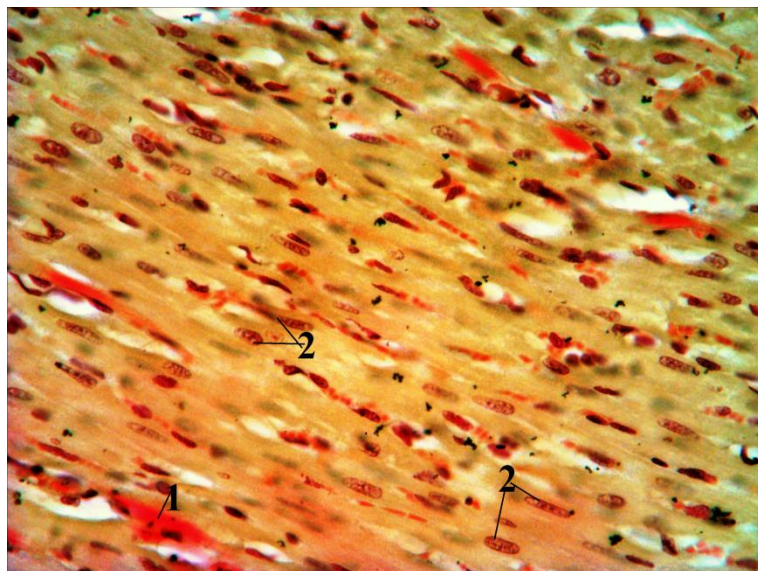


Рис. 4.17. Міокард ЛШ 3-місячного щура за умов легкого ступеня гіпергідрії. Перинуклеарна фуксинофілія (1), поліморфізм ядер КМЦ (2). Забарвлення ГОФП-методом. Ок. x 20, об. x 40

У препаратах, забарвлених гематоксилином і еозином, спостерігається поліморфізм та крайове розташування ядер КМЦ, ділянки просвітлення цитоплазми КМЦ (цитоліз), клітинний та стромальний набряк; гістіоцитарна інфільтрація, поодинокі крововиливи.

При досягненні тваринами середнього ступеня гіпергідрії вищезазначені зміни міокарда прогресують (рис. 4.3). З боку КМЦ виявляється нерівномірність тинкторіальних властивостей цитоплазми з ділянками підсиленого забарвлення (контрактурні пошкодження) та просвітлення (цитоліз). Ядра КМЦ поліморфні. Збільшується кількість колагенових волокон між КМЦ та навколо судин (стромальний та периваскулярний фіброз), наявний стромальний та периваскулярний набряк.

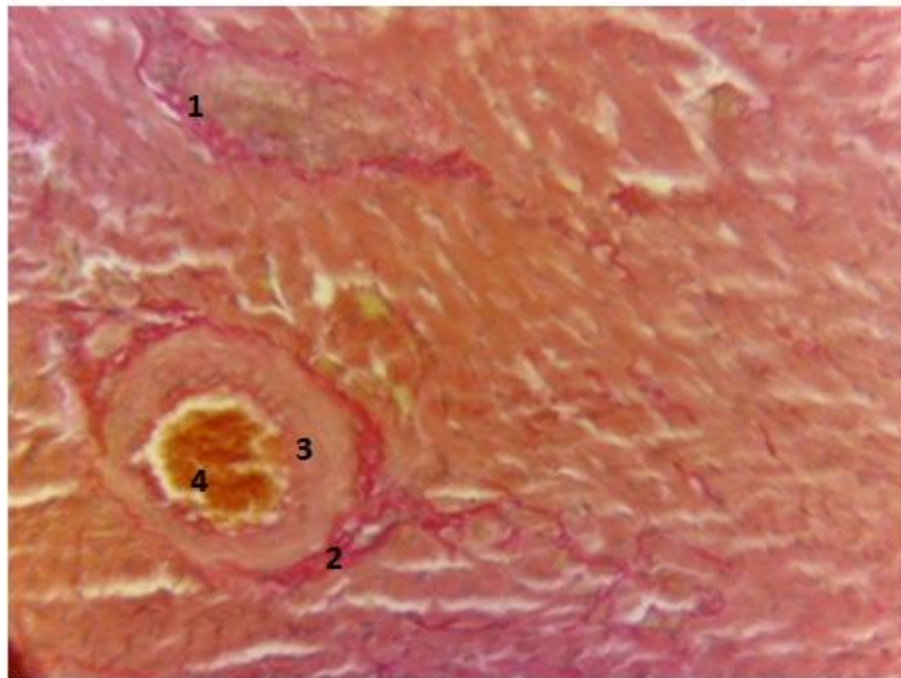


Рис. 4.18. Міокард ЛШ 3-місячного щура за умов середнього ступеня гіпергідрії. Стромальний фіброз (1), периваскулярний фіброз (2), периваскулярний набряк (3), повнокров'я судин (4). Забарвлення за ван Гізон. Ок. x 20, об. x 10

Найбільш інтенсивні зміни міокарда виявляються при досягненні тваринами тяжкого ступеня гіпергідрії (рис. 4.4, 4.5). Спостерігається

дезорієнтація, фрагментація та хвилеподібна деформація м'язових волокон, гідропічна дистрофія.

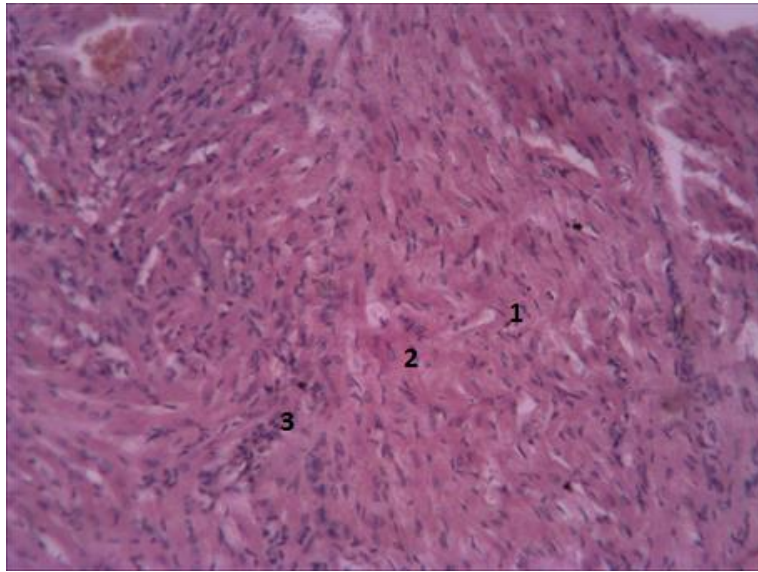


Рис. 4.19. Міокард ЛШ 3-місячного щура за умов важкого ступеня гіпергідрії. Хвилеподібна деформація м'язових волокон (1), клітинний набряк (2), клітинна інфільтрація (3). Зabarвлення гематоксилином і еозином. Об. х 20, ок. х 20

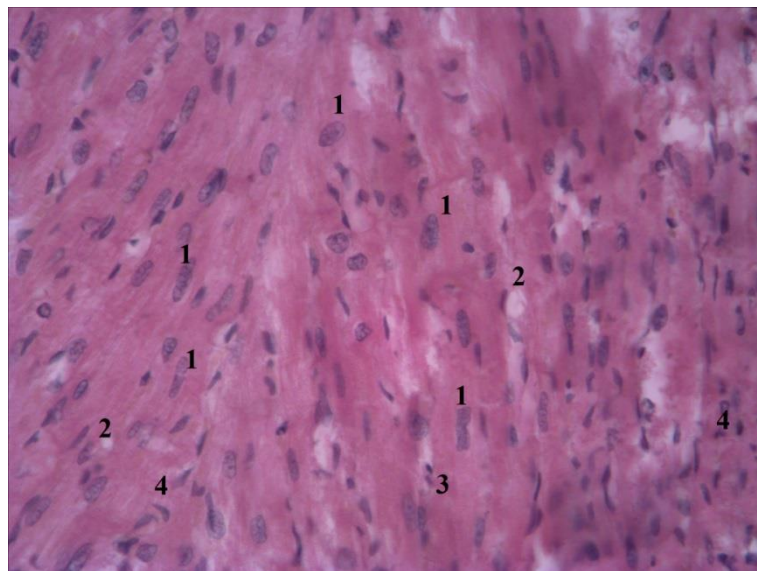


Рис. 4.5. Міокард ЛШ 3-місячного щура за умов важкого ступеня гіпергідрії. Поліморфізм ядер КМЦ (1), гідропічна дистрофія (2), клітинний набряк (3), клітинна інфільтрація (4). Зabarвлення гематоксилином і еозином. Об. х 40, ок. х 20

Виявляється поліморфізм та крайове розташування ядер КМЦ, а також поодинокі без'ядерні клітини. Судини мікроциркуляторного русла нерівномірного кровонаповнення: виявляються запустілі та повнокровні судини. Навколо судин – ознаки периваскулярного набряку.

При забарвленні ГОФП - методом спостерігались значні ділянки фуксинофілії (рис. 4.6).

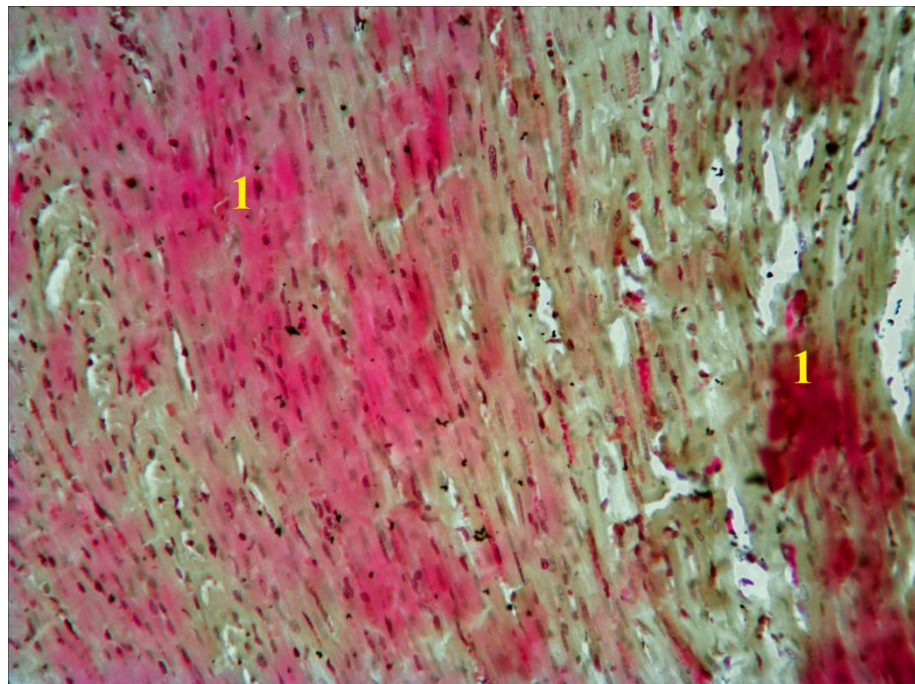


Рис. 4.6. Міокард ЛШ 3-місячного щура за умов тяжкого ступеня гіпергідрії. Ділянки фуксинофілії цитоплазми КМЦ (1). Забарвлення ГОФП-методом. Об. х 20, ок. х 20.

Гістоморфометричними вимірами (Додаток А, табл. А.5.) встановлено зростання ВОСТЛШ на 3,49 % ($p = 0,0043$) та ВОСТПШ на 5,39 % ($p = 0,0328$) при досягненні тваринами легкого ступеня гіпергідратації. Оскільки набряк строми ПШ настає швидше, це призводить до здавлення КМЦ та зменшення ДКМПШ на 3,16 % ($p = 0,0018$) та ВОКМПШ на 0,49 % ($p = 0,0241$). СТКМВПШ зростає на 3,35 % ($p = 0,0259$). ВОСЛШ зменшується на 2,56 % ($p = 0,0086$) (рис. 4.7).

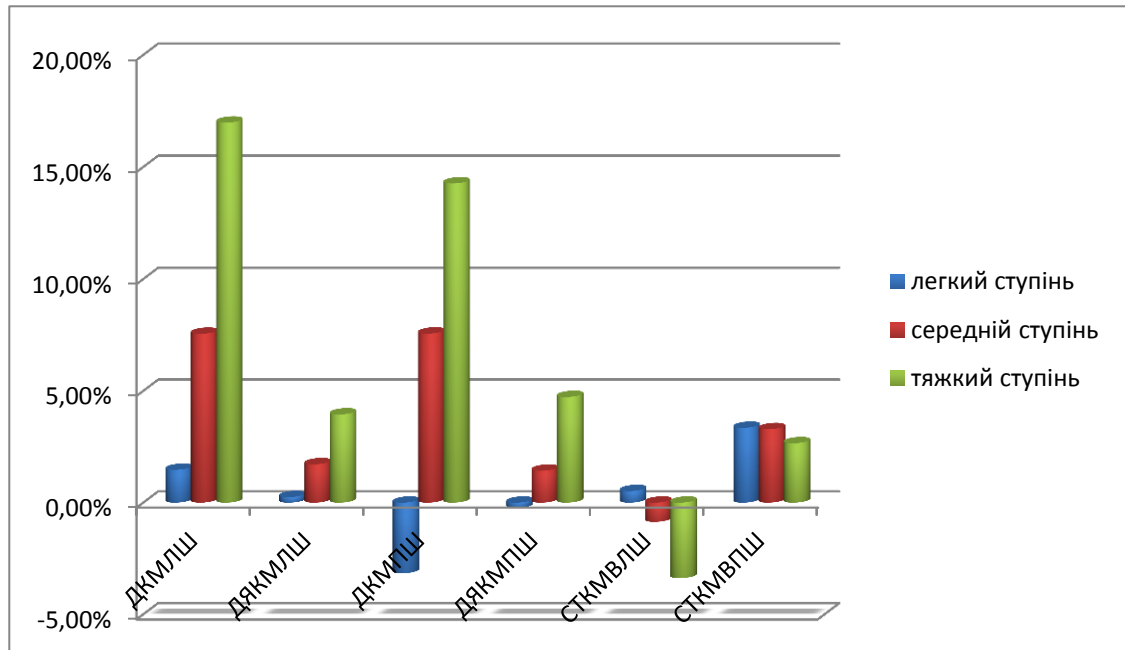


Рис. 4.7. Морфометричні показники міокарда молодих щурів протягом експерименту.

При середньому ступені гіпергідрії зміни міокарда ЛШ характеризуються збільшенням ДКМЛШ на 7,56 % ($p < 0,0001$) та збільшенням ДКМПШ на 7,57 % ($p = 0,0002$) (рис. 3.23). Відносні морфометричні показники ЛШ лишаються стабільними, а з боку ПШ відмічається зменшення ВОКМПШ на 0,48 % ($p = 0,0070$), збільшення ВОСТПШ на 4,43 % ($p = 0,0033$) з відповідним зростанням СТКМВПШ на 3,29 % ($p = 0,0078$).

При тяжкому ступені у ЛШ спостерігається збільшення ДКМ на 16,98 % ($p < 0,0001$), ДКМПШ – на 14,27 % ($p < 0,0001$). Також відбувається не лише збільшення діаметру клітини, а і збільшення ДЯКМЛШ – на 3,95 % ($p = 0,0095$) та ДЯКМПШ – на 4,78 % ($p = 0,0493$), що свідчить про активізацію компенсаторних механізмів. Зміни відносних гістоморфометричних показників проявляються зростанням ВОКМЛШ – на 0,56 % ($p = 0,0218$) та ВОСЛШ – на 1,48 % ($p = 0,05$). ВОСТЛШ зменшується на 7,25 % ($p = 0,0002$). Такі зміни впливають на СТКМВЛШ, що є меншими за контроль на 3,38 % ($p = 0,0168$). Натомість ВОКМПШ зменшується на

0,39 % ($p = 0,0357$), а ВОСПШ зростає на 1,78 % ($p = 0,0499$). ВОСТПШ достовірно не змінюється. СТКМВПШ є більшим за контроль на 2,66 % ($p = 0,0329$). Такі нерівномірні зміни кількості сполучної тканини ймовірно пов'язані з більшою гідрофільністю строми ПШ та прискореними процесами набряку, а також гіпертрофією КМЦЛШ.

Як видно з рис. 4.7, найбільших змін протягом експерименту зазнає ДКМЦ обох шлуночків, що пов'язано з прогресуючим внутрішньоклітинним набряком.

Скануюча електронна мікроскопія доповнює та ілюструє результати органометрії та світлової мікроскопії. На поперечних перерізах серцевої стінки 3-місячних щурів, що досягли важкого ступеня гіпергідрії на малих збільшеннях візуалізується потовщення стінки шлуночків та міжшлуночкової перегородки, а також сосочкових м'язів обох шлуночків (рис.4.8).

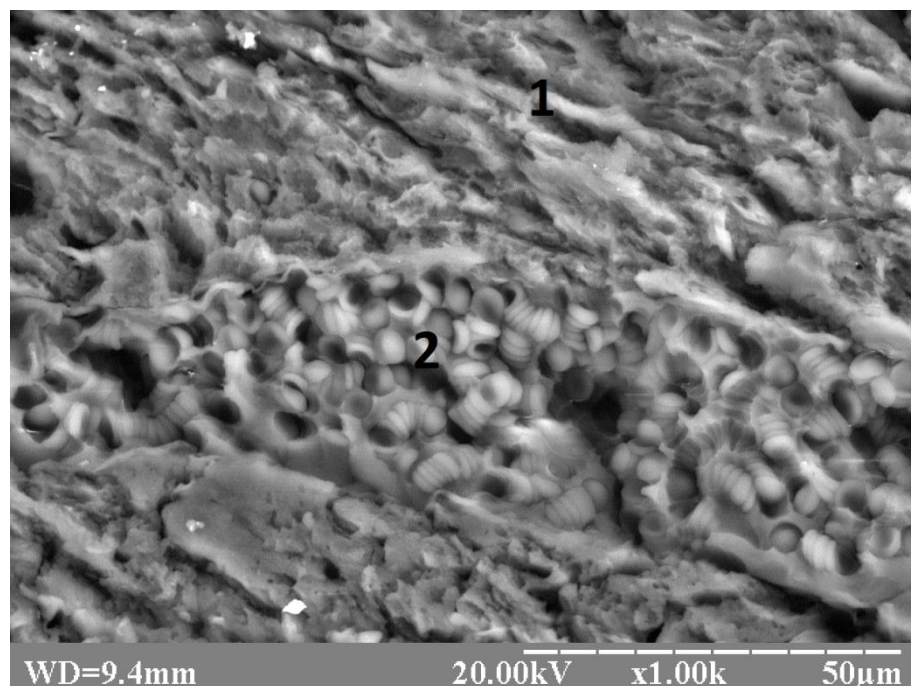


Рис. 4.8. Сканограма стінки серця щура 3-місячного віку за умов важкого ступеня гіпергідрії. Стромальний набряк (1), агрегація еритроцитів (2)

На великих збільшеннях виявляється набряк та дезорієнтація м'язових волокон з посиленням їх поперечної посмугованості. Це підтверджує процес збільшення КМЦ за рахунок саркомерів без зміни їх кількості (гіпертрофія КМЦ) та є компенсаторно-приспосувальною реакцією у відповідь на зростаюче навантаження об'ємом. Зміни з боку стромального компоненту проявляються розширенням міжпучкових проміжків (стромальний набряк) та агрегацією еритроцитів в просвіті судин (рис. 4.9).

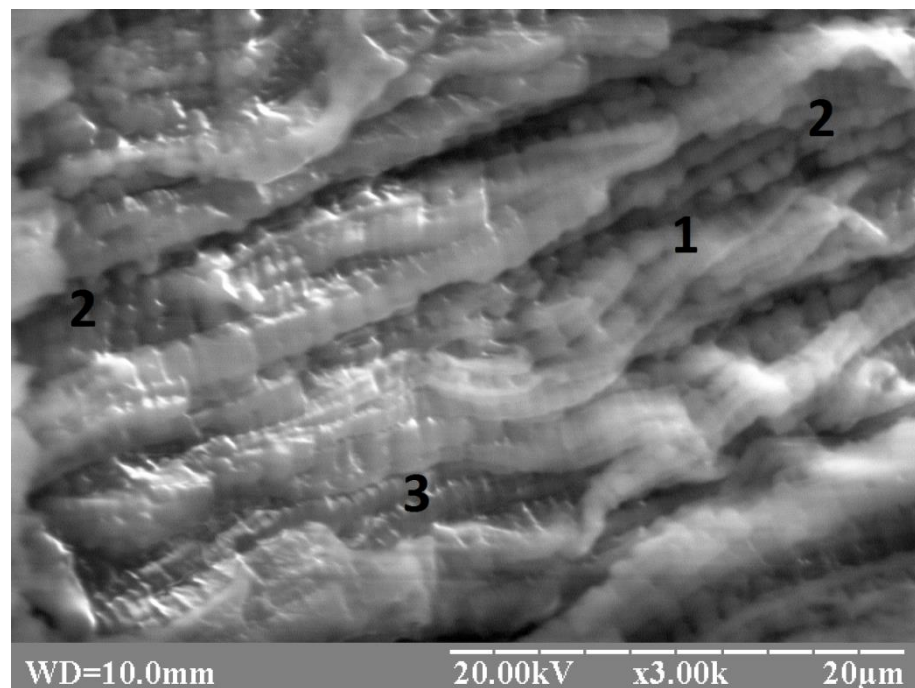


Рис. 4.9. Сканограма стінки серця 3-місячного щура за умов тяжкого ступеня гіпергідрії. Набряк та дезорієнтація м'язових волокон (1), мітохондрії (2), посилення поперечної посмугованості м'язових волокон (3).

Таким чином, зміни міокарда молодих щурів на тканинному рівні при досягненні ними легкого ступеня гіпергідрії проявляються стромальним набряком. Але одночасно виявляються ознаки ішемічного пошкодження клітин, які ілюструються ділянками фуксинофілії на гістопрепаратах, забарвлених ГОФП-методом. З продовженням дії водного навантаження розвивається клітинний набряк, про що свідчить збільшення ДКМ обох

шлуночків. У ЛШ збільшується ВОКМ та ВОС та зменшується ВОСТ, що свідчить про достатні компенсаторні можливості ЛШ молодих щурів. У ПШ, навпаки, спостерігається зменшення ВОКМ та збільшення ВОСТ, що говорить про значне накопичення рідини в стромі ПШ.

Зміни хімічного складу серця 3-місячних щурів характеризуються зменшенням концентрації всіх досліджуваних елементів та збільшенням вмісту води (Додаток А, табл. А. 6). При цьому найбільш істотно зменшується рівень натрію. Вже при досягненні тваринами легкого ступеня гіпергідрії його вміст є меншим на 5,28 % ($p = 0,0072$) в порівнянні з контролем (рис. 4.10).

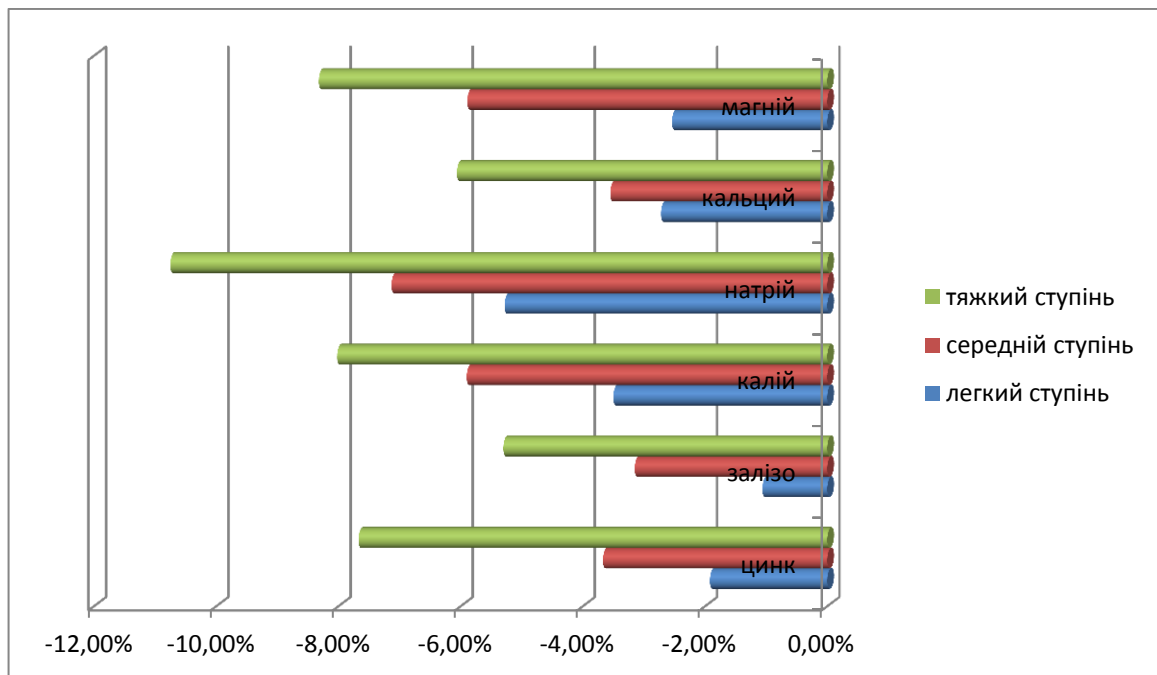


Рис. 4.10. Вміст хімічних елементів серця 3-місячних щурів за умов гіпоосмолярної гіпергідратації.

При досягненні тваринами середнього ступеня гіпергідрії знижується вміст натрію та калію відповідно на 7,13 % ($p = 0,0005$) та 5,9 % ($p = 0,0168$). Вміст води зростає на 8,26 % ($p = 0,0355$). На 16-ту добу експерименту, при досягненні тваринами важкого ступеня гіпергідрії, достовірно зменшується вміст всіх досліджуваних елементів. Найбільш істотно знижується вміст

натрію: на 10,75 % ($p < 0,0001$). Вміст магнію є меншим за контроль на 8,32 % ($p = 0,0233$), калію – на 8,02 % ($p = 0,0276$), цинку – на 7,67 % ($p = 0,0014$), кальцію – на 7,06 % ($p = 0,0470$), заліза – на 5,03 % ($p = 0,0210$). Вміст води порівняно з контролем зростає на 14,53 % ($p = 0,0006$).

Таким чином, порушення мінерального складу хімічних елементів характеризується зниженням їх концентрації з переважним зменшенням натрію на ранніх стадіях експерименту та зменшенням концентрації всіх досліджуваних елементів при тривалому впливі водного навантаження.

3.3. Структурно-метаболичні перетворення серця тварин зрілого віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації

За умов гіпоосмолярної гіпергідратації у зрілих щурів зміни органометричних показників серця (рис. 4.11) спостерігаються вже на 11-ту добу експерименту, при досягненні тваринами легкого ступеня гіпергідрії (Додаток А, табл. А.7.). Відбувається збільшення ЧМС на 8,23 % ($p = 0,0100$) в порівнянні з контролем. Особливістю перебудови камер серця є нерівномірне збільшення їхньої маси. Так, МП зростає недостовірно, МЛШ – на 7,39 % ($p = 0,0080$), МПШ – на 12,93 % ($p = 0,0062$). ШІ збільшується на 6,67 % ($p = 0,0251$), ПІ зменшується на 6,9 % ($p = 0,0042$).

На 16-ту добу експерименту, при досягненні тваринами середнього ступеня гіпергідрії, масометричні показники продовжують зростати та характеризуються збільшенням ЧМС на 16,58 % ($p = 0,0004$), МП – на 19,9 % ($p = 0,0105$), МЛШ – на 11,07 % ($p = 0,0011$), МПШ – на 26,97 % ($p = 0,0016$). Прискорене зростання МПШ зумовлює збільшення ШІ на 13,04 % ($p = 0,0166$). ПІ знижується на 12,64 % ($p = 0,0499$) і засвідчує більш стрімке розширення порожнини ПШ: ПСПШ збільшується порівняно з контролем на 20,69 % ($p = 0,0098$). ПСЛШ змінюється недостовірно.

При тяжкому ступені гіпергідрії ЧМС зростає на 25,57 % ($p < 0,0001$), МП – на 25,35 % ($p < 0,0001$), МЛШ – на 15,4 % ($p = 0,0002$), а МПШ – на

48,13 % ($p < 0,0001$) в порівнянні з відповідними показниками контрольних тварин. В результаті ШШ зростає на 28,89 % ($p < 0,0001$). Порожнина ПШ продовжує розширюватись і ПСПШ є більшою за контроль на 29,28 % ($p < 0,0001$). ПІ знижується на 17,24 % порівняно з контролем ($p < 0,0001$).

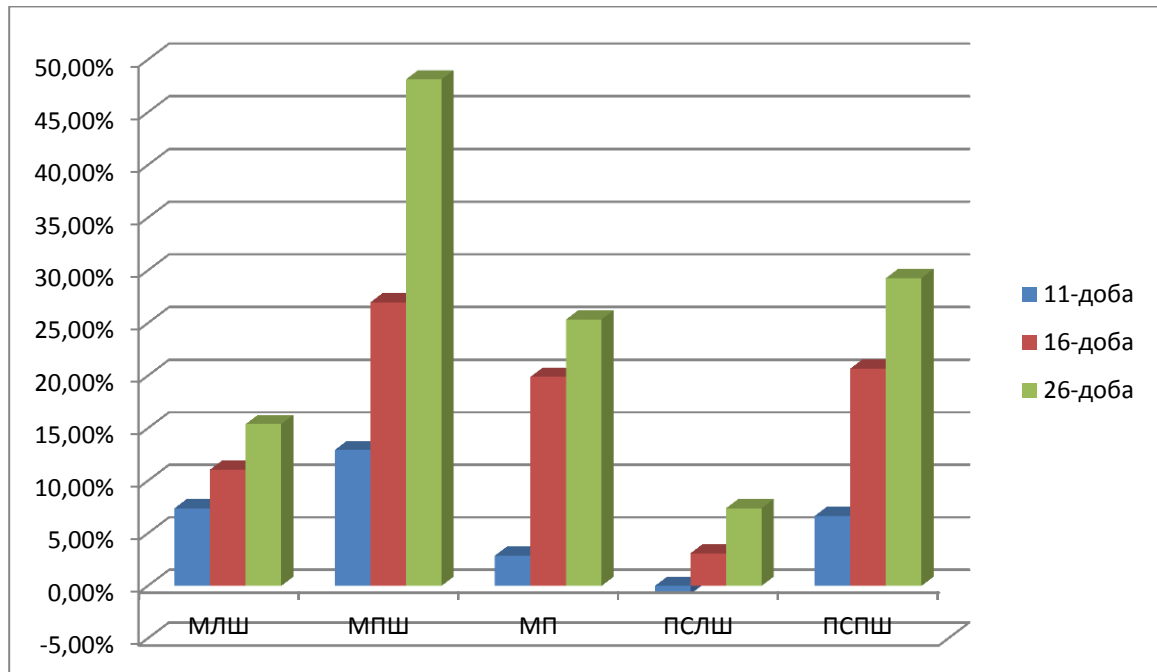


Рис. 4.11. Органометричні показники міокарда 8-місячних щурів за умов гіпоосмолярної гіпергідратації.

Таким чином, характерною рисою зміни органометричних показників серця щурів зрілого віку є нерівномірне збільшення маси та розширення камер шлуночків з переважною гіпертрофією та дилатацією ПШ.

На тканинному рівні, при досягненні тваринами легкого ступеня гіпергідрії, у препаратах міокарда, забарвлених гематоксилином і еозином, спостерігаються виражені зміни з боку строми. Ці зміни проявляються здавленням КМЦ, розширенням міжклітинних просторів (стромальний набряк) (рис. 4.12). Цитоплазма КМЦ нерівномірного забарвлення, з поодинокими ділянками підсиленого забарвлення (ділянки перескорочення міофібрил). У препаратах, забарвлених за ван Гізон, збільшується кількість колагенових волокон (стромальний фіброз). При забарвленні ГОФП-

методом, принципових відмінностей від контрольних зразків міокарда не виявлено.

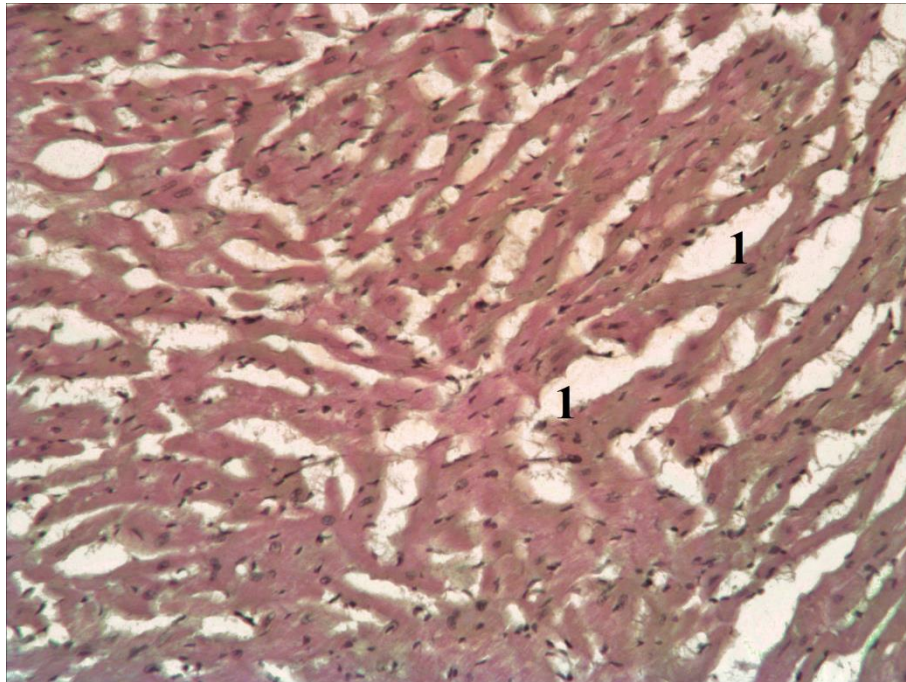


Рис. 4.12. Міокард ЛШ 8-місячного щура за умов легкого ступеня гіпергідрії. Стромальний набряк (1). Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок. x 20, об. x 20.

Світловою мікроскопією виявлено, що в міокарді щурів зрілого віку, які досягли середнього ступеня гіпергідрії, м'язові волокна зберігають свою спрямованість. Однак, в окремих ділянках поперечна посмугованість волокон КМЦ зменшена. Місцями виявляються ділянки хвилеподібної деформації м'язових волокон. В одному полі зору знаходяться КМЦ різних розмірів з ділянками просвітлення цитоплазми (явища цитолізу). В цитоплазмі КМЦ візуалізуються вакуолі, заповнені рідиною (гідропічна дистрофія) (рис. 4.13).

В препаратах міокарда, забарвлених за ван Гізона, помітно збільшується кількість колагенових волокон в стромі (стромальний фіброз) та навколо судин (периваскулярний фіброз) (рис. 4.14).

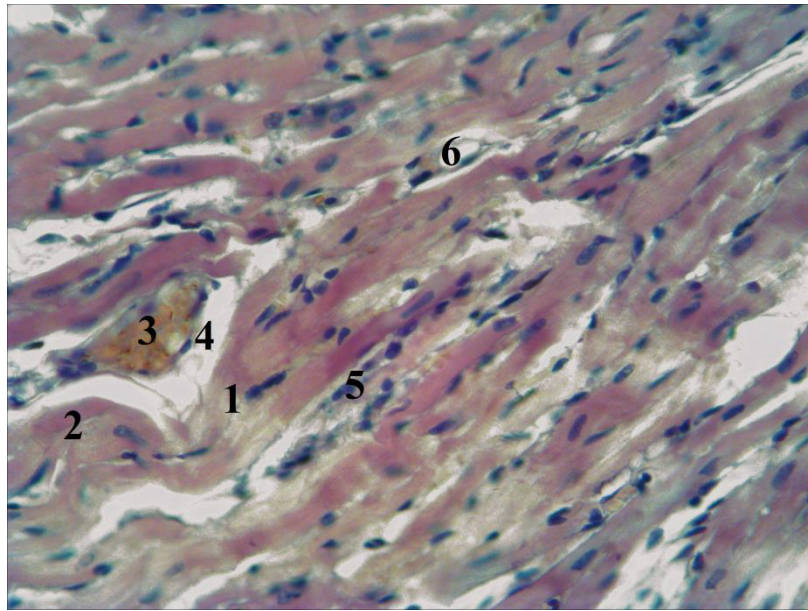


Рис. 4.13. Міокард ЛШ 8-місячного щура за умов середнього ступеня гіпергідрії. Ділянки цитолізу (1), хвилеподібна деформація м'язових волокон (2), повнокров'я судин (3), периваскулярний набряк (4), гістіоцитарна інфільтрація (5), гідропічна дистрофія (6). Зabarвлення гематоксиліном і еозином. Ок. x 20, об. x 40.

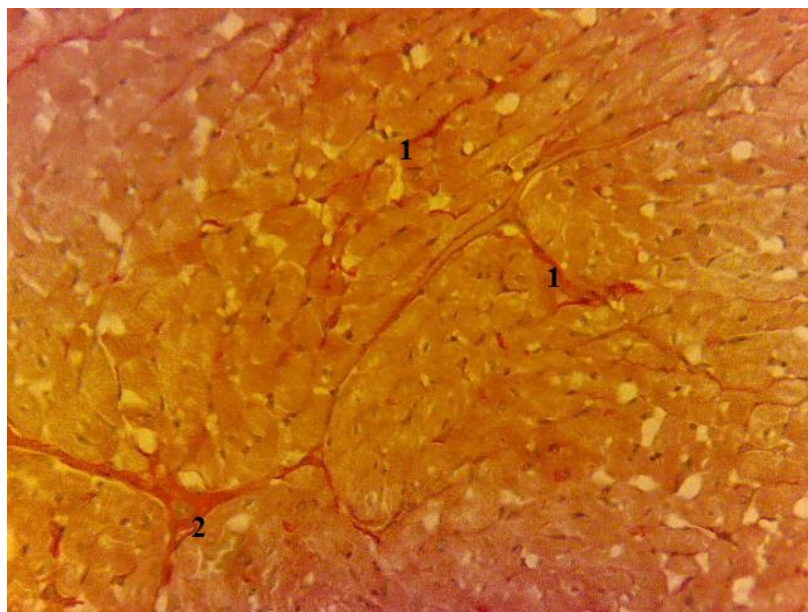


Рис. 4.14. Міокард ЛШ 8-місячного щура за умов середнього ступеня гіпергідрії. Стромальний фіброз (1), периваскулярний фіброз (2). Зabarвлення за ван Гізон. Ок. x 10, об. x 40.

На 26-ту добу, при тяжкому ступені гіпергідрії, спостерігається гомогенізація м'язових волокон та здавлення строми за рахунок прогресування клітинного набряку (рис. 4.15). Поперечна посмугованість міофібрил посилена, але виявляються окремі ділянки цитолізу. М'язові волокна дезорієнтовані, з ділянками контрактурних пошкоджень. Ядра КМЦ поліморфні, з нечіткими контурами та крайовим розташуванням, виявляються поодинокі без'ядерні клітини. Навколо ядер візуалізуються ділянки просвітлення цитоплазми (цитоліз) та вакуолі з рідиною (гідропічна дистрофія).

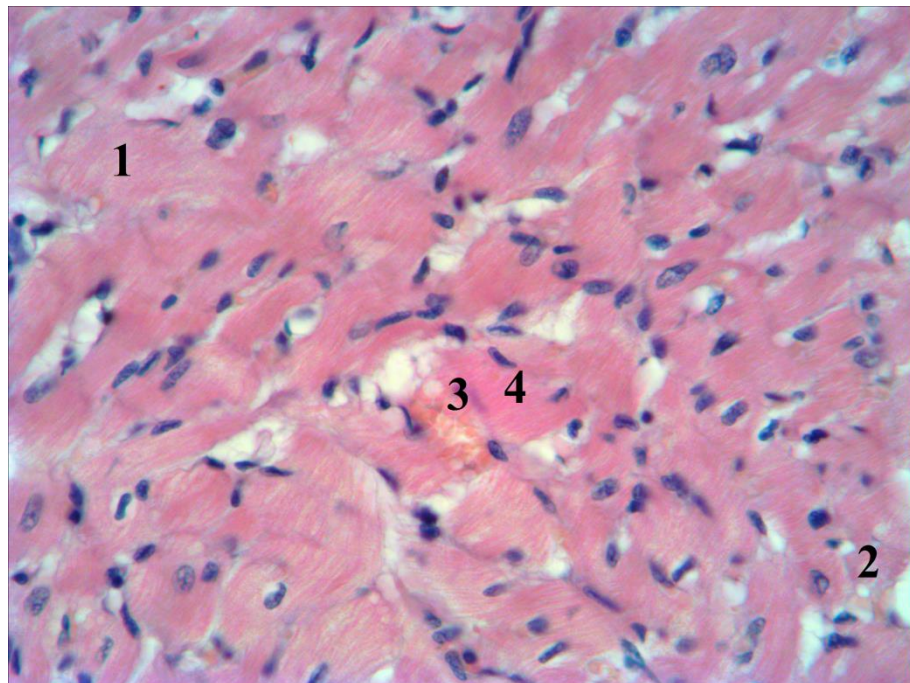


Рис. 4.15. Міокард ЛШ 8-місячного щура за умов тяжкого ступеня гіпергідрії. Клітинний набряк (1), гідропічна дистрофія КМЦ (2), капілярна гіперемія (3), ділянки контрактурного пошкодження КМЦ (4). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. х 20, об. х 40.

У препаратах міокарда, забарвлених ГОФП-методом, в цитоплазмі КМЦ виявляються ділянки фуксинофільного субстрату різних розмірів (рис. 4.16).

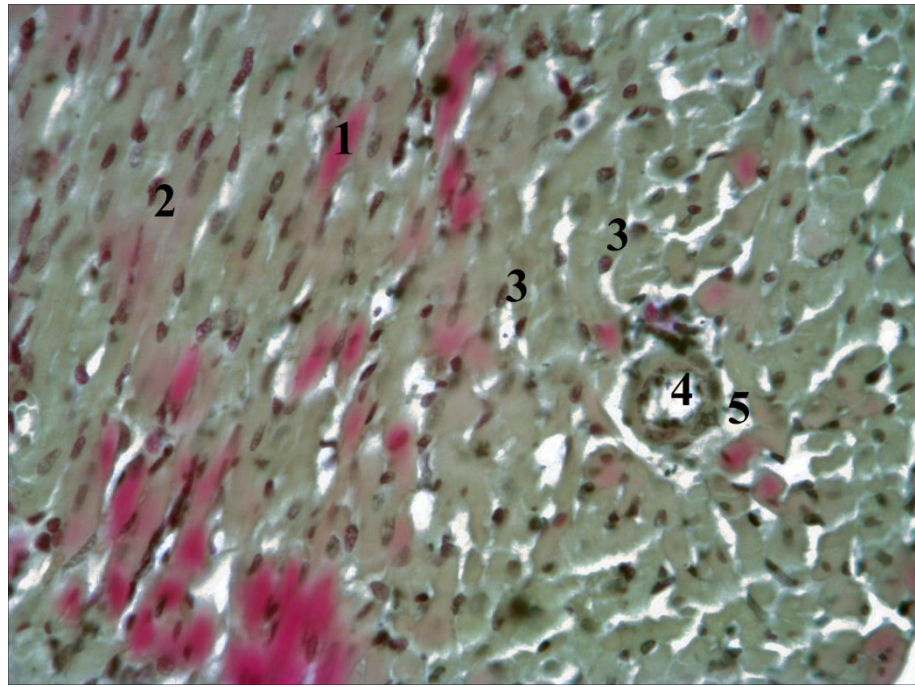


Рис. 4.16. Міокард ЛШ 8-місячного шура за умов тяжкого ступеня гіпергідрії. Фуксинофілія цитоплазми (1), клітинний набряк (2), крайове розташування ядер КМЦ (3), запустіння судин (4), периваскулярний набряк (5). Забарвлення ГОФП - методом. Ок. х 20, об. х 40.

Зміни міокарда ЛШ при легкому ступені гіпергідрії характеризуються (рис. 4.17) зменшенням ДКМЛШ на 1,73 % ($p = 0,0314$), ВОКМЛШ на 0,47 % ($p < 0,0001$) та зростанням ВОСТЛШ на 3,78 % ($p = 0,0054$). Відповідно, СПВЛШ зростає на 2,99 % ($p < 0,0001$). У міокарді ПШ за умов легкого ступеня гіпергідрії відмічається збільшення ВОСТПШ на 6,47 % ($p < 0,0001$) та зменшення ДКМПШ на 2,12 % ($p = 0,0188$) та ВОКМПШ на 0,86 % ($p < 0,0001$). СТКМВПШ зростає на 5,32 % ($p < 0,0001$), що свідчить про явища стромального набряку (Додаток А, табл. А.8).

При продовженні дії водного навантаження, при досягненні тваринами середнього ступеня гіпергідрії, ДКМЛШ збільшується на 6,02 % ($p < 0,0001$), ВОСТЛШ зростає на 2,79 % ($p = 0,0101$), ВОКМЛШ є меншим за контроль на 0,27 % ($p = 0,0435$). Відмічається тенденція до зменшення СТКМВЛШ, але цей показник все ж є більшим за контрольний на 1,93 % ($p = 0,0428$).

ДКМПШ збільшується на 9,16 % ($p < 0,0001$), ДЯКМПШ – на 3,63 % ($p = 0,0281$). ВОСПШ зменшується на 1,71 % ($p = 0,0493$), ВОСТПШ зростає на 5,78 % ($p = 0,0013$), а ВОКМПШ є меншим за контроль на 0,6 % ($p = 0,0033$). СТКМВПШ є більшим за контроль на 3,66 % ($p = 0,0040$).

При тяжкому ступені гіпергідрії відмічається зростання ДКМЛШ на 12,61 % ($p < 0,0001$) та ДЯКМЛШ – на 4,01 % ($p = 0,0348$). ВОСЛШ зменшується на 3,97 % ($p = 0,0007$), а ВОСТЛШ зростає на 1,98 % ($p = 0,0232$). ВОКМЛШ не змінюється. СТКМВЛШ змінюється недостовірно, що вказує на наявність поза- та внутрішньоклітинного набряку серцевої тканини наприкінці експерименту. ДКМПШ збільшується на 16,88 % ($p < 0,0001$), ДЯКМПШ – на 6,27 % ($p = 0,0069$), ВОСПШ знижується на 3,24 % ($p = 0,0055$), ВОСТПШ зростає на 4,74 % ($p = 0,0009$). ВОКМПШ та СТКМВПШ змінюються недостовірно. Стабілізація показників ВОКМ обох шлуночків та СТКМВПШ говорить про значні компенсаторно-приспосувальні механізми щурів даної вікової категорії.

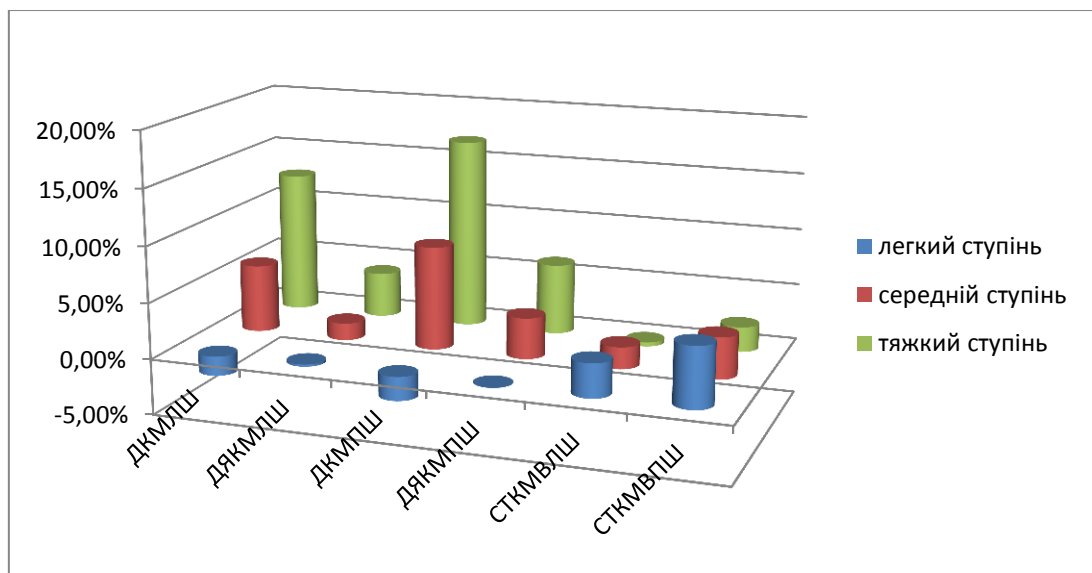


Рис. 4.17. Морфометричні показники міокарда зрілих щурів протягом експерименту.

На сканограмах при тяжкому ступені гіпергідрії (рис. 4.18) спостерігається потовщення стінок обох шлуночків, міжшлуночкової

перегородки, сосочкові м'язи більш істотно потовщуються в ЛШ. Зменшується кількість судин, виявляється набряк м'язових волокон з підсиленням їх поперечної посмугованості (гіпертрофія за рахунок збільшення кількості саркомерів) та локальною її відсутністю (явища цитолізу), розширення міжклітинних просторів з колагеновими волокнами всередині, агрегація еритроцитів у судинах.

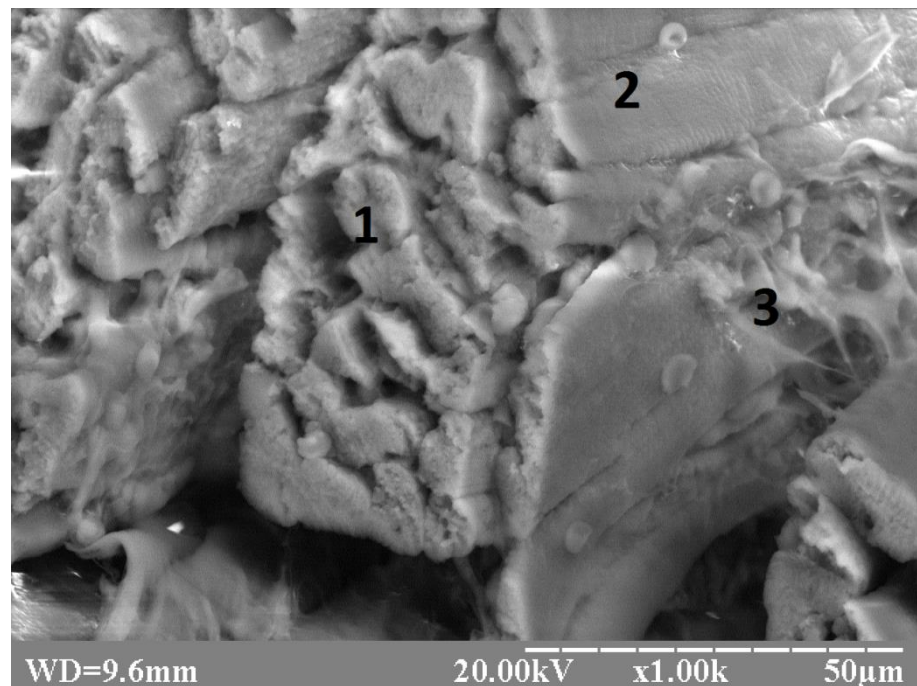


Рис. 4.18. Сканограма міокарда ЛШ 8-ми місячного щура за умов тяжкого ступеня гіпергідрії. Набряк міофібрил (1), локальне зникнення поперечної посмугованості (2), колагенові волокна в міжклітинному просторі (3).

Таким чином, перебудова міокарда щурів зрілого віку на тканинному рівні характеризується розвитком стромального набряку при легкому ступені гіпергідрії. По мірі продовження дії ушкоджувального чинника розвивається клітинний набряк, що підтверджується збільшенням ДКМ обох шлуночків, а також збільшенням ВОКМ та зменшенням ВОСТ обох шлуночків. Причому інтенсивність вищезазначених змін вища у ПШ.

Хімічний склад серця зрілих щурів теж змінюється вже при досягненні тваринами легкого ступеня гіпергідрії (Додаток А, табл. А.9). Рівень натрію достовірно зменшується вже на 11-добу експерименту на 3,64 % ($p = 0,0270$). На 16-ту добу експерименту спостерігається зменшення вмісту натрію на 6,97 % ($p = 0,0043$) та калію – на 4,63 % ($p = 0,0205$). Кількість води зростає на 8,14 % ($p = 0,0092$). На 26-ту добу експерименту спостерігається достовірне зниження вмісту в міокарді всіх досліджуваних елементів. Рівень натрію знижується найістотніше і є нижчим за контроль на 8,97 % ($p = 0,0009$). Рівень калію, на відміну від 3-місячних щурів, зменшується не так стрімко і є меншим за контроль на 6,37 % ($p = 0,0010$). Вміст магнію є нижчим за контроль на 7,39 % ($p = 0,0395$), цинку – на 6,95 % ($p = 0,0349$), заліза – на 6,73 % ($p = 0,0236$) та кальцію – на 6,26 % ($p = 0,0401$). Рівень води порівняно з контролем зростає на 15,75 % ($p < 0,0001$) (рис. 4.19).

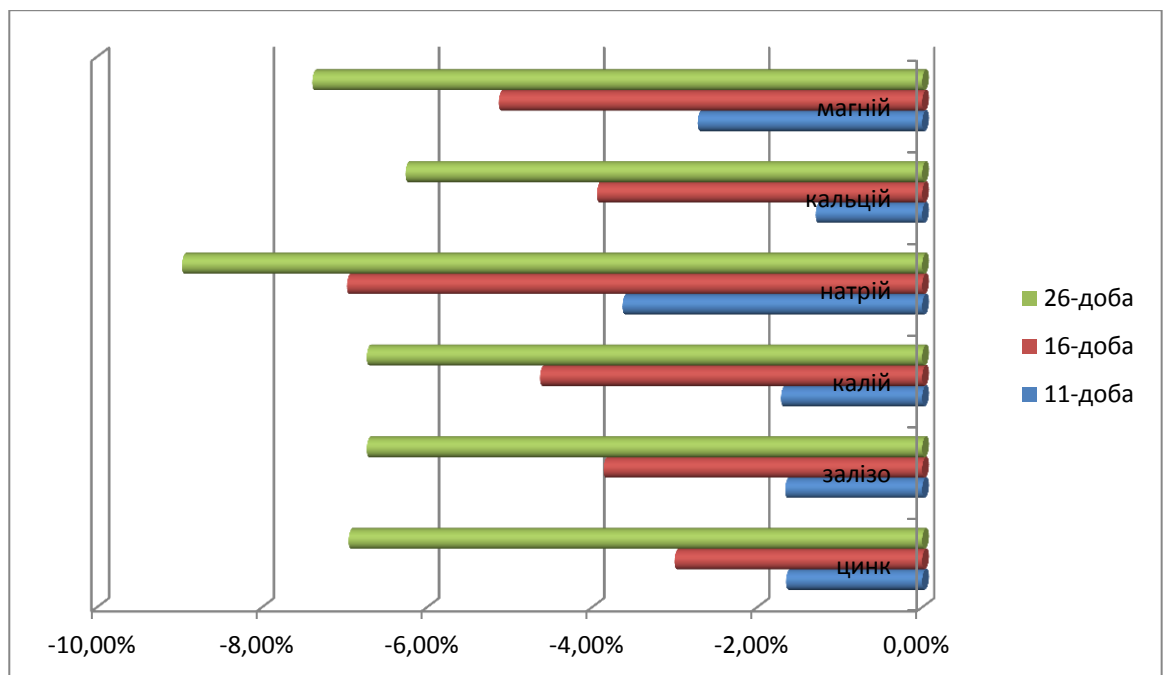


Рис. 4.19. Вміст хімічних елементів серця 8-місячних щурів за умов гіпоосмолярної гіпергідратації.

Таким чином, зміни хімічного складу серця зрілих щурів характеризуються менш інтенсивним зниженням вмісту досліджуваних елементів порівняно з молодими.

4.3. Структурно-метаболичні перетворення серця тварин старечого віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації

Зміни серця старих щурів на органному рівні пояснюються накопиченням рідини (Додаток А, табл. А.10.). Вже на 16-добу експерименту, при досягненні тваринами легкого ступеня гіпергідрії, ЧМС зростає на 10,13 % ($p = 0,0046$), МЛШ – на 9,33 % ($p = 0,0068$), МПШ – на 10,83 % ($p = 0,0009$), МП – на 12,5 % ($p = 0,0197$). Але таке зростання маси камер серця ще не призводить до достовірних змін відносних гравіметричних показників. На відміну від двох попередніх вікових категорій, спостерігається розширення камер серця: ПСЛШ збільшується на 10,53 % ($p = 0,0095$), а ПСПШ – на 13,02 % ($p = 0,0013$). Пі змінюється недостовірно, що вказує на рівномірне розширення порожнин обох шлуночків (рис. 4.20).

На 21-шу добу, при досягненні тваринами середнього ступеня гіпергідратації, зміни органометричних показників прогресують. ЧМС є на 22,79 % ($p < 0,0001$) більшою в порівнянні з контролем, МЛШ – на 18,78 % ($p < 0,0001$), МПШ – на 34,39 % ($p < 0,0001$), МП – на 20,37 % ($p = 0,0002$). В результаті нерівномірного збільшення маси шлуночків, ШІ зростає на 13,27 % ($p < 0,0001$), що говорить про більш швидке збільшення МПШ. Порожнини обох шлуночків продовжують розширюватись і ПСЛШ є на 23,77 % ($p < 0,0001$), а ПСПШ – на 25,22 % ($p < 0,0001$) більшою за контрольний показник. Пі не змінюється.

На 26-ту добу експерименту, при досягненні тваринами важкого ступеня гіпергідрії, зміни органометричних показників набувають найбільших значень. Так, ЧМС є більшою за контроль на 29,38 % ($p < 0,0001$). МЛШ – на 24,48 % ($p < 0,0001$), а МПШ – на 45,88 % ($p < 0,0001$).

МП збільшується на 22,89 % ($p < 0,0001$). Зміни відносних гравіметричних показників вказують на переважну гіпертрофію ПШ. Так, ПШ зростає на 17,27 % ($p < 0,0001$). СІ змінюється недостовірно. ПСЛШ зростає на 31,35 % ($p < 0,0001$), а ПСПШ – на 35,12 % ($p < 0,0001$). ПІ знижується недостовірно, що вказує на рівномірне розширення порожнин шлуночків.

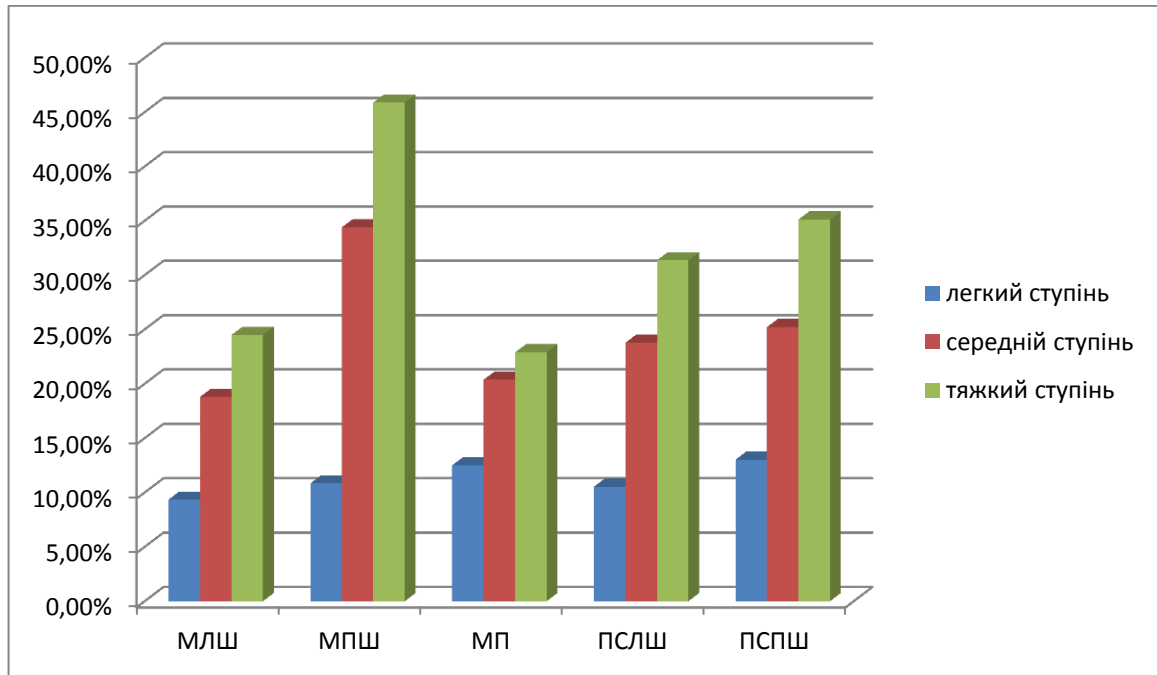


Рис. 4.20. Органометричні показники серця 22-місячних щурів за умов гіпоосмолярної гіпергідратації.

Отже, у щурів старечого віку зміни органометричних показників проявляються в збільшенні маси всіх відділів серця та розширенні його порожнин, з більш стрімким збільшенням маси ПШ.

При світлооптичному дослідженні препаратів міокарда при легкому ступені гіпергідратації у старих щурів виявляється хвилеподібна деформація м'язових волокон, їх фрагментація, крововиливи, стромальний фіброз, запусніння судин. На гістопрепаратах, забарвлених ГОФП - методом, мають місце поодинокі перинуклеарні ділянки фуксинофілії, що засвідчує раннє ішемічне ушкодження міокарда (рис. 4.21).

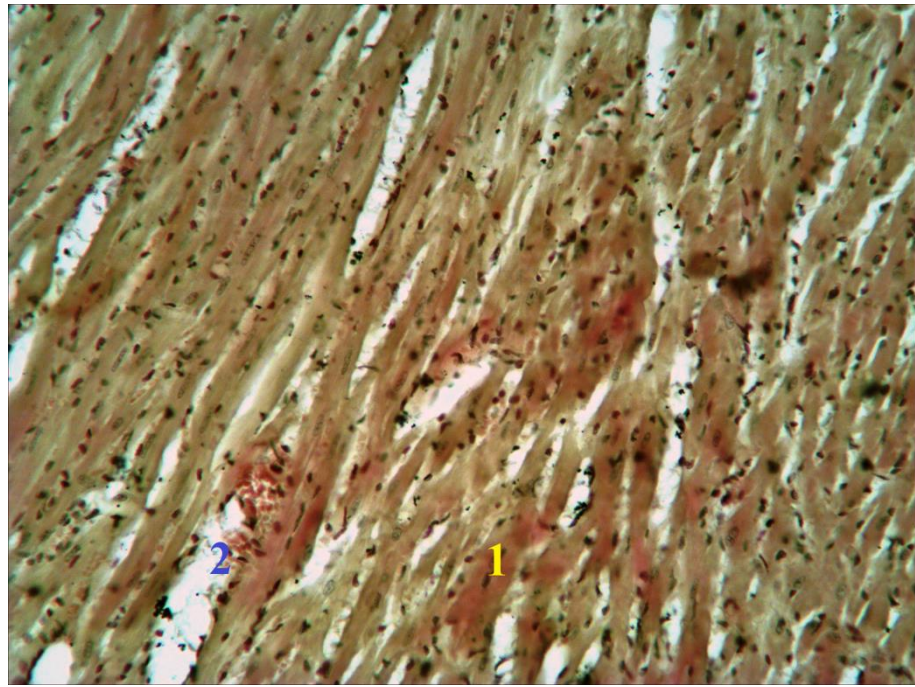


Рис. 4.21. Міокард ЛШ 22-місячного щура за умов легкого ступеня гіпергідрії. Ділянки фуксинофілії (1), стромальний набряк (2). Забарвлення ГОФП-методом. Ок. x 20, об. x 20.

При досягненні тваринами середнього ступеня гіпергідрії спостерігається прогресування змін з боку КМЦ та строми. Так, перебудова КМЦ проявляється їх вираженим набряком. Спостерігається збільшення хвилеподібної деформації м'язових волокон та їх фрагментація. У ЛШ посилюється поперечна посмугованість міофібрил. Цитоплазма нерівномірного забарвлення: в одному полі зору зустрічаються як ділянки просвітлення цитоплазми (явища цитолізу), так і ділянки її підсиленого забарвлення (контрактурні пошкодження). Ядра КМЦ поліморфні. Візуалізуються поодинокі без'ядерні клітини.

У стромі міокарда виявляються поодинокі крововиливи. Міжпучкові проміжки місцями розширені (стромальний набряк). Розлади з боку судинного русла проявляються явищами капілярної гіперемії, периваскулярним набряком (рис. 4.22).

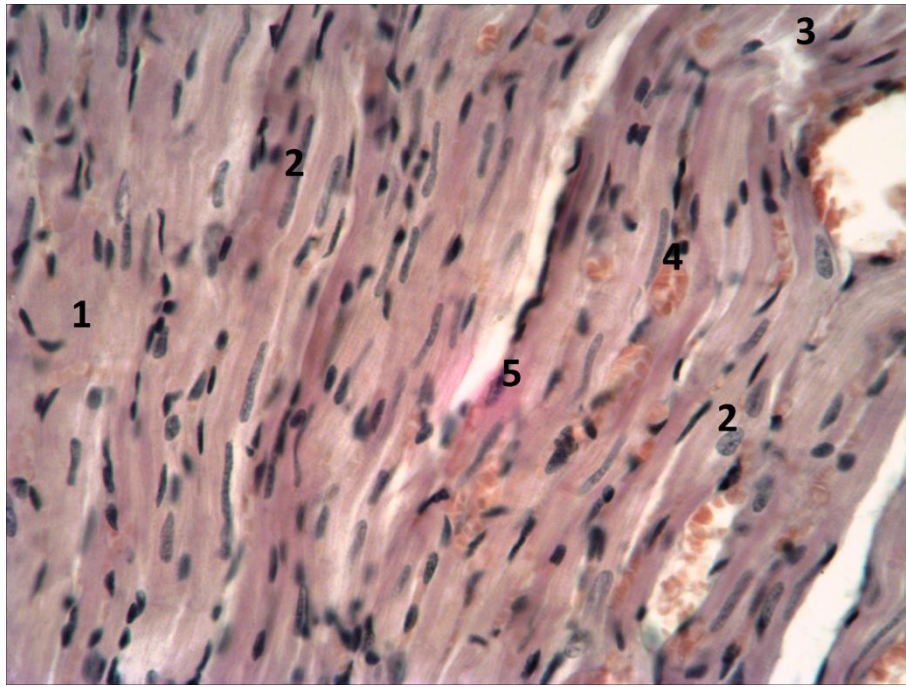


Рис. 4.22. Міокард ЛШ 22-місячного щура за умов середнього ступеня гіпергідрії. Клітинний набряк, поліморфізм ядер КМЦ (2), фрагментація м'язових волокон (3), капілярна гіперемія (4), ділянки контрактурних пошкоджень (5). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. х 20, об. х 20.

За умов важкого ступеня гіпергідратації зміни в міокарді щурів старечого віку набувають найбільшої інтенсивності.

Волокна КМЦ частково втрачають свою упорядкованість. У препаратах, забарвлених гематоксиліном і еозином виявляються ділянки цитолізу та фрагментації м'язових волокон. Ядра КМЦ поліморфні, забарвлення їх місцями посилено (каріопікноз). У стромі міокарда наявні численні крововиливи.

У препаратах, забарвлених за ван Гізона, на відміну від міокарда щурів зрілого та молодого віку, у стромі відмічається значне зменшення кількості колагенових волокон (рис. 4.23).

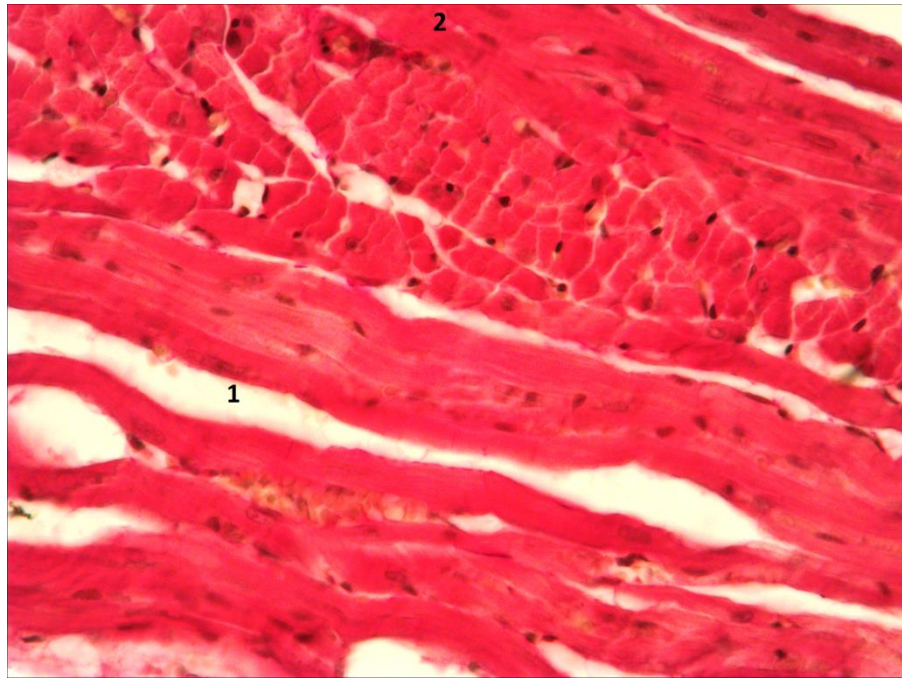


Рис. 4.20. Міокард ПШ 22-місячного щура за умов важкого ступеня гіпергідрії. Стромальний набряк, відсутність колагенових волокон (1), клітинний набряк (2). Забарвлення за ван Гізон. Ок. x 20, об. x 40.

При легкому ступені гіпергідрії морфометричними вимірами (Додаток А, табл. А.11) в міокарді ЛШ старих щурів (рис. 4.24) встановлено збільшення ДКМЛШ на 2,28 % ($p = 0,0485$) та ВОСТЛШ – на 1,41 % ($p = 0,0265$). В ПШ (рис. 3.39) зменшується ВОКМПШ на 0,55 % ($p = 0,0097$) та зростає ВОСТПШ на 3,71 % ($p = 0,0002$). СТКМВПШ збільшується на 3,25 % ($p = 0,0079$).

При досягненні тваринами середнього ступеня гіпергідрії ДКМЛШ зростає на 8,63 % ($p = 0,0001$), ВОКМЛШ знижується на 0,61 % ($p = 0,0100$), а ВОСТЛШ зростає на 4,65 % ($p = 0,0001$). СТКМВЛШ збільшується на 3,7 % ($p = 0,0106$). ДКМПШ зростає на 9,06 % ($p < 0,0001$), ВОКМПШ є меншим за контроль на 0,79 % ($p = 0,0021$), а ВОСТПШ – більшим на 5,66 % ($p = 0,0002$). СТКМВПШ продовжує зростати, і є меншим за контрольний показник на 4,67 % ($p = 0,0019$).

При тяжкому ступені гіпергідрії ДКМЛШ зростає на 15,44 % ($p < 0,0001$), ДЯКМЛШ – на 6,1 % ($p = 0,0401$), ВОКМЛШ є меншим за контроль на 0,56 % ($p = 0,0115$), ВОСЛШ – на 2,22 % ($p = 0,0500$). Збільшення ВОСТЛШ відбувається на 5,18 % ($p < 0,0001$), а СТКМВЛШ – на 3,46 % ($p = 0,0123$). ДКМПШ збільшується на 15,21 % ($p < 0,0001$), ДЯКМПШ – на 5,22 % ($p = 0,0442$), ВОКМПШ зменшується на 0,89 % ($p = 0,0008$), ВОСПШ – на 2,69 % ($p = 0,0384$). ВОСТПШ зростає на 7,47 % ($p < 0,0001$). СТКМВПШ збільшується на 5,36 % ($p = 0,0007$).

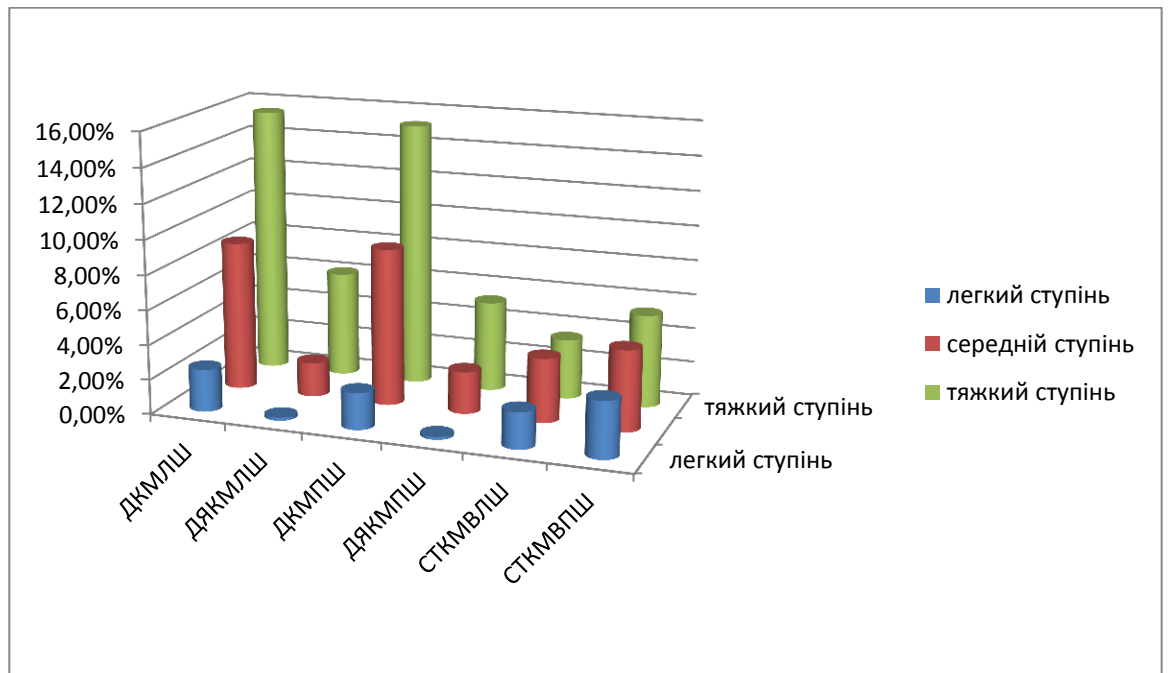


Рис. 4.24. Морфометричні показники міокарда старих щурів протягом експерименту

На сканограмах серцевої стінки 22-місячних щурів, які зазнали впливу тяжкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідратації, виявляється помірне потовщення стінок обох шлуночків та міжшлуночкової перегородки. Сосочкові м'язи обох шлуночків потовщується неістотно. Візуалізується виражений набряк м'язових волокон, їх дезорієнтація та хвилеподібна деформація. Міжклітинні проміжки розширені (стромальний набряк), волокна колагену поодинокі. Відмічається зменшення кількості судин, їх локальне запусіння, крововиливи (рис. 4.25, 4.26).

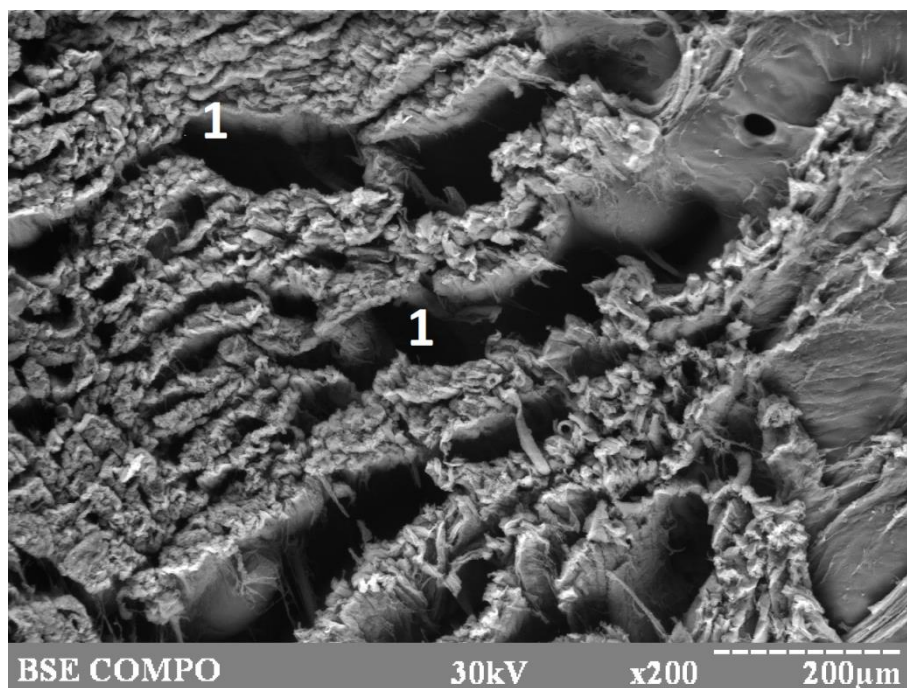


Рис. 4.25. Сканограма серця 22-місячного щура на 26-ту добу експерименту. Стромальний набряк, волокна колагену відсутні (1).

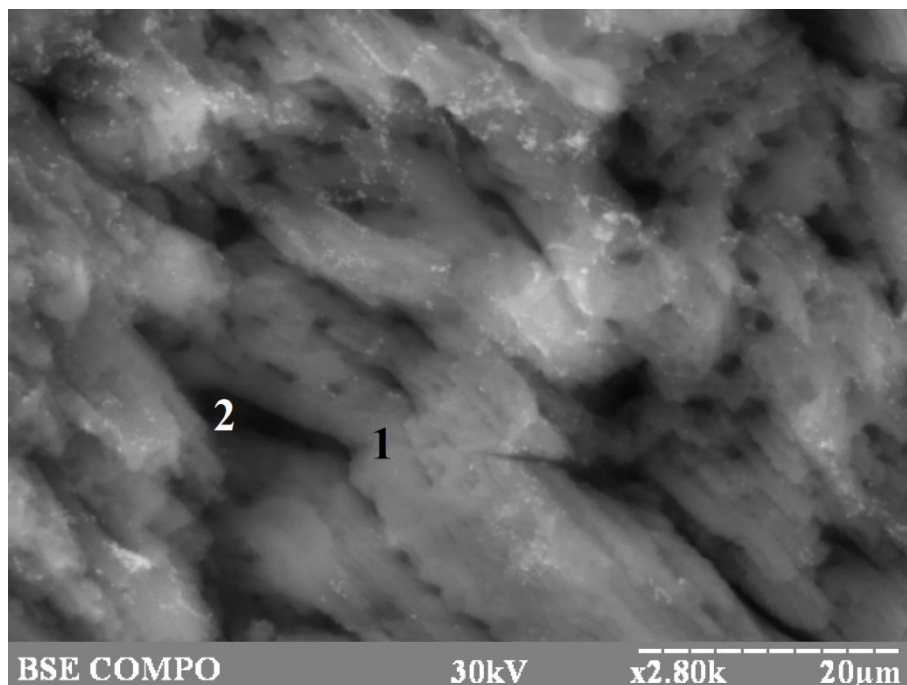


Рис. 4.26. Сканограма серця 22-місячного щура на 26-ту добу експерименту. Хвилеподібна деформація м'язових волокон (1), набряк м'язових волокон (2).

Таким чином, перебудова міокарда щурів старечого віку характеризується прогресуючим стромальним набряком і відповідним зменшенням ВОКМ обох шлуночків при одночасному розвитку внутрішньоклітинного набряку, що характеризується значним збільшенням ДКМ обох шлуночків. При досягненні тваринами важкого ступеня гіпергідратації в стромі практично відсутній колаген, що сприяє стрімкому розширенню камер шлуночків.

Зміни хімічного складу тварин старечого віку значно виражені (рис. 4.27). Так, вже за умов легкого ступеня гіпергідрії достовірно знижується вміст натрію на 6,31 % ($p = 0,0097$) та калію – на 3,22 % ($p = 0,0472$).

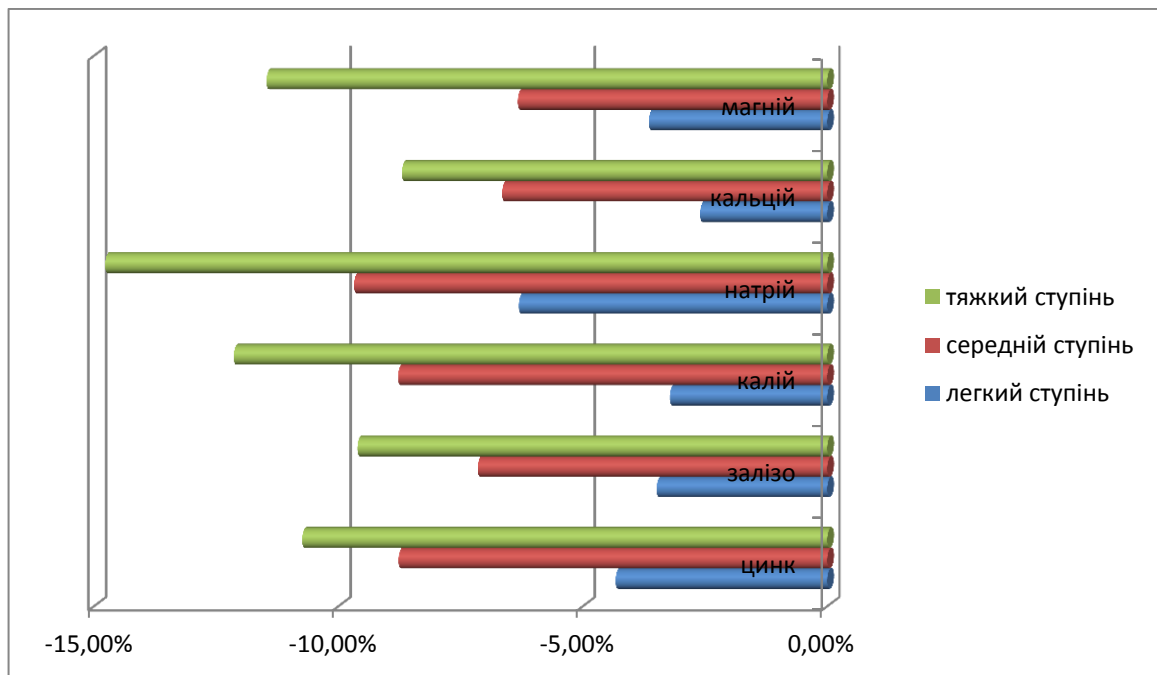


Рис. 4.27. Динаміка вмісту хімічних елементів серця 22-місячних щурів за умов гіпоосмолярної гіпергідратації

На 21-шу добу концентрація всіх досліджуваних елементів продовжує знижуватись. Вміст натрію є меншим за контроль на 9,68 % ($p = 0,0018$), калію – на 8,78 % ($p = 0,0031$), заліза – на 7,15 % ($p = 0,0454$), цинку на 8,77 % ($p = 0,0146$), магнію – на 6,33 % ($p = 0,0452$). Вміст води збільшується на 7,58 % ($p = 0,0182$). На 26-ту добу експерименту концентрація натрію є

меншою за контроль на 14,77 % ($p < 0,0001$), калію – на 12,14 % ($p = 0,0002$), заліза – на 9,61 % ($p = 0,0033$), магнію – на 11,47 % ($p = 0,0038$), цинку – на 10,74 % ($p < 0,0001$), кальцію – на 8,7 % ($p = 0,0396$). Вміст води зростає на 14,83 % ($p = 0,0002$) (Додаток А, табл. А.12). Така різниця з контролем свідчить про глибокі порушення ВЕБ у тварин старечого віку.

Основні результати даного розділу опубліковані в наших роботах [83, 84, 85, 88, 184, 185]:

1. Ярмоленко О.С. Аналіз морфометричних показників міокарда щурів різного віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації / О.С. Ярмоленко // Вісник морфології – 2014. – Т. 20 (1). – С. 188-191.
2. Ярмоленко О.С. Морфологічні зміни міокарда тварин старечого віку за умов тяжкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідратації / О.С. Ярмоленко // II Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини», 16 - 18 квітня 2014 р.: матеріали конф. – Суми: Вид-во СумДУ, 2014. – С. 101.
3. Ярмоленко О.С. Особливості морфологічної перебудови міокарду щурів старечого віку за умов впливу гіпоосмолярної гіпергідратації / О.С. Ярмоленко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Т.14 (4). – С. 246-249.
4. Ярмоленко О.С. Якісний аналіз змін міокарду щурів різних вікових груп за умов гіпергідратації організму / О.С. Ярмоленко // Український морфологічний альманах. – 2013. – Т. 11 № 3. – С. 69-72.
5. Yarmolenko O.S. Three-dimensional organization in the myocardium of rats at severe hypoosmolar overhydration / O.S. Yarmolenko, I.V. Volotna, O.A. Prychodko // 6th International Student Medical Congress in Košice 25th – 27th of June, 2014: Folia Medica Cassoviensia – Т. 69, N.1, Suppl.1, Košice, Slovakia. – 2014 – P. 119.

6. Yarmolenko O.S. Changes of the heart at hypoosmolar overhydration / O.S. Yarmolenko, C.N. Uwakwem // III International scientific conference of students and young scientists «Topical issues of theoretical and practical medicine», 23th-24th of April 2015: Abstract book. – Sumy: Pub. of SSU, 2015. – P. 170-171.

РОЗДІЛ 5.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРЦЯ ТВАРИН РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ЗА УМОВ ВИКОРИСТАННЯ МЕЛЬДОНІЮ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ГІПЕРГІДРАТАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

За умов гіпоосмолярної гіпергідратації на фоні прийому препарату «Вазопро», діючою речовиною якого є мельдоній, у тварин молодого віку (рис. 5.1) зберігається значне збільшення маси всіх камер серця, а саме ЧМС протягом експерименту зростає на 21,53 % ($p < 0,0001$), МЛШ – на 23,03 % ($p < 0,0001$), МПШ – на 20,1 % ($p < 0,0001$), МП – на 14,29 % ($p = 0,0003$). Водночас зміни ШІ не відбувається, а ПІ зменшується не так стрімко, як у тварин, які не отримували коректор (на 4,86 % проти 8,98 %) (Додаток А, табл. А.4).

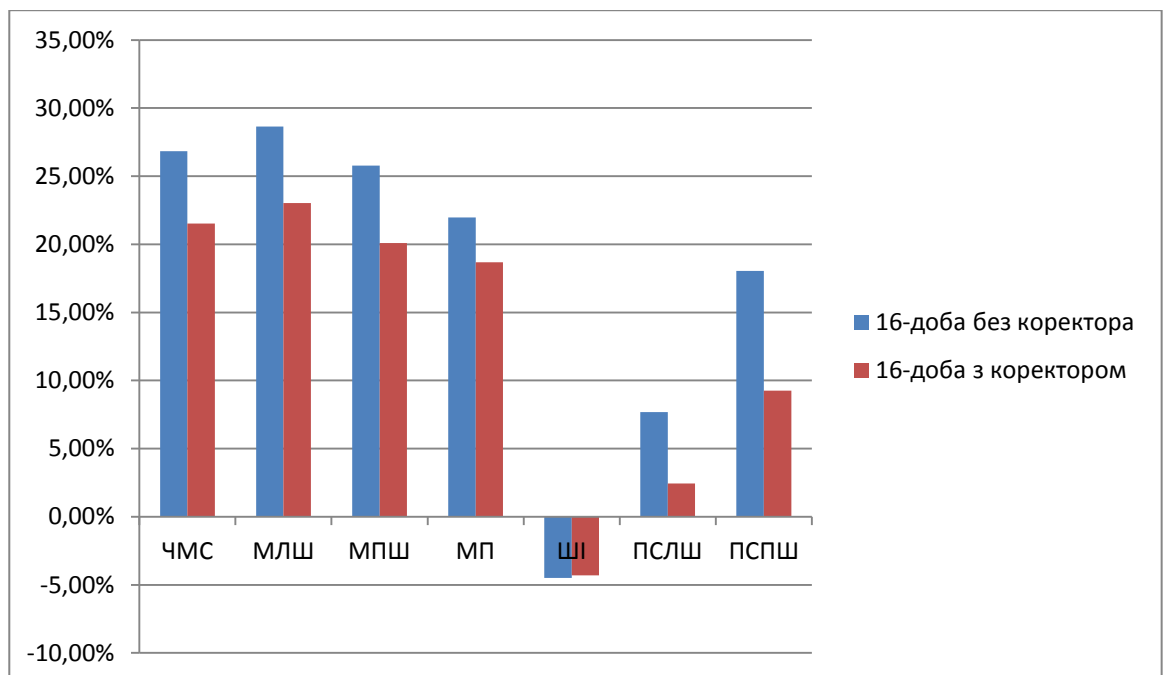


Рис. 5.1. Органометричні показники серця тварин молодого віку за умов дії гіпоосмолярної гіпергідратації та прийому мельдонію.

У зрілих щурів за дії коректора (рис. 5.2) також відмічається значне збільшення маси камер серця. ЧМС зростає на 19,78 % ($p < 0,0001$), МП – на

22,54 % ($p < 0,0001$), МЛШ – на 17,26 % ($p < 0,0001$), а МПШ – на 23,88 % ($p < 0,0001$) в порівнянні з відповідними показниками контрольних тварин. ШІ зменшується лише на 6,67 % ($p = 0,0002$) порівняно з контролем. Швидкість зростання цього показника в 1,16 рази ($p = 0,0007$) нижча, ніж у щурів відповідної групи при досягненні ними важкого ступеня гіпергідрії без введення коректору. Це свідчить про значно менший ступінь гіпертрофії міокарда ПШ у тварин, що отримували коректор. ПСЛШ змінюється недостоєрно, ПСПШ зростає на 13,63 % ($p = 0,0499$). В результаті ПІ знижується лише на 9,43 % ($p < 0,0001$), що на 7,81 % ($p = 0,0003$) менше, ніж відповідний показник у зрілих щурів першої експериментальної серії. Це засвідчує значно менший ступінь дилатації ПШ. СІ зменшується на 3,03 % ($p = 0,05$). Це свідчить про меншу ступінь гідратації серця порівняно з тілом щура в цілому у тварин, що отримували коректор (у щурів першої експериментальної серії маса серця зростає пропорційно до маси тіла, тому СІ протягом експерименту змінюється недостоєрно) (Додаток А, табл. А.7).

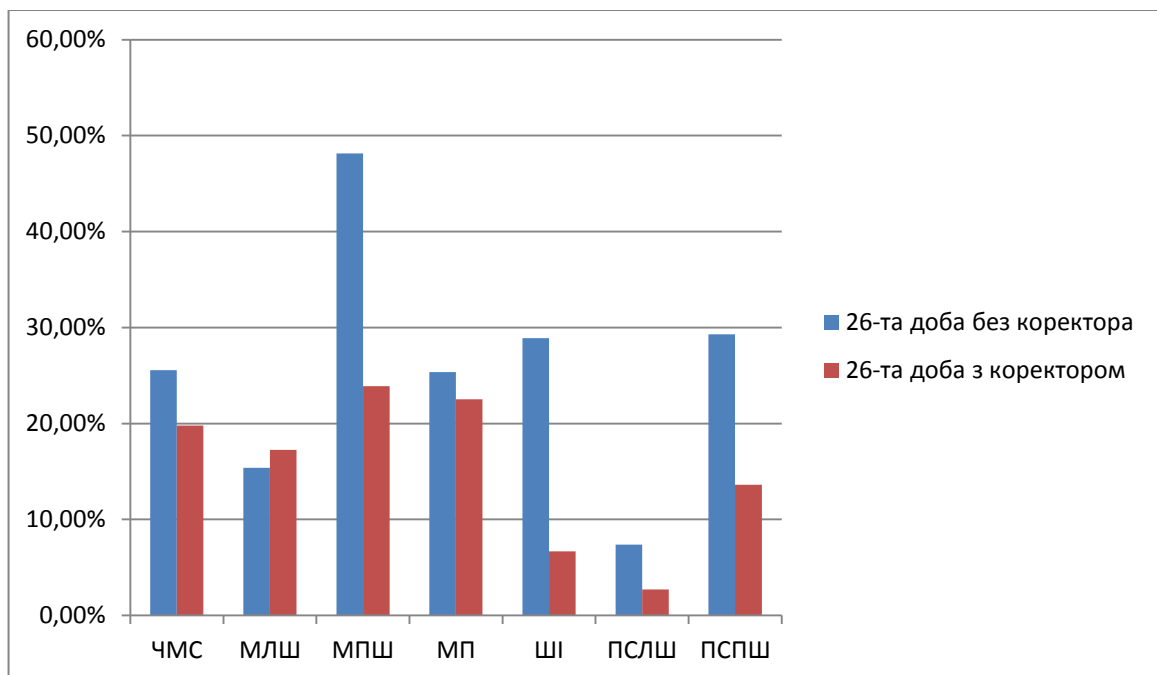


Рис. 5.2. Органометичні показники серця тварин зрілого віку за умов дії гіпоосмолярної гіпергідратації та прийому мельдонію.

У тварин старечого віку відмічаються найбільш виражені зміни органометричних показників серця на фоні прийому мельдонію (рис. 5.3), Так, ЧМС є більшою за контроль на 27,49 % ($p < 0,0001$). МЛШ – на 25,45 % ($p < 0,0001$), а МПШ – на 37,28 % ($p < 0,0001$). МП збільшується на 19,88 % ($p = 0,0002$). Зміни відносних гравіметричних показників вказують на переважну гіпертрофію ПШ, але її ступінь менший, ніж у тварин, які не отримували коректор. Так, ШІ зростає на 9,54 % ($p < 0,0001$). СІ змінюється недостовірно. ПСЛШ зростає на 22,77 % ($p = 0,0013$), а ПСПШ – на 22,68 % ($p = 0,0012$). ПІ знижується недостовірно, що вказує на рівномірне розширення порожнин шлуночків (Додаток А, табл. А.10).

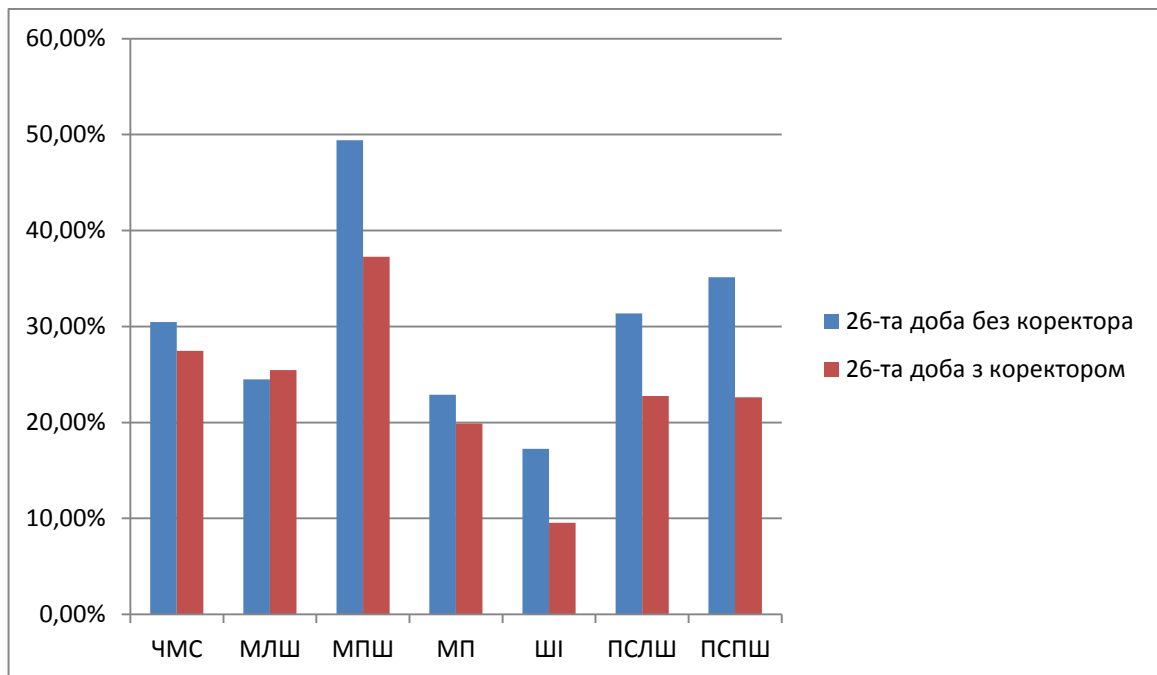


Рис. 5.3. Органометричні показники серця тварин старечого віку за умов дії гіпоосмолярної гіпергідратації та прийому мельдонію .

На тканинному рівні в препаратах міокарда щурів молодого віку, що отримували коректор, зберігається виражений клітинний набряк та нерівномірне наповнення судин, але хвилеподібна деформація м'язових волокон та гістіоцитарна інфільтрація виражені значно менше, ніж у тварин, що зазнали лише впливу водного навантаження (рис. 5.4).

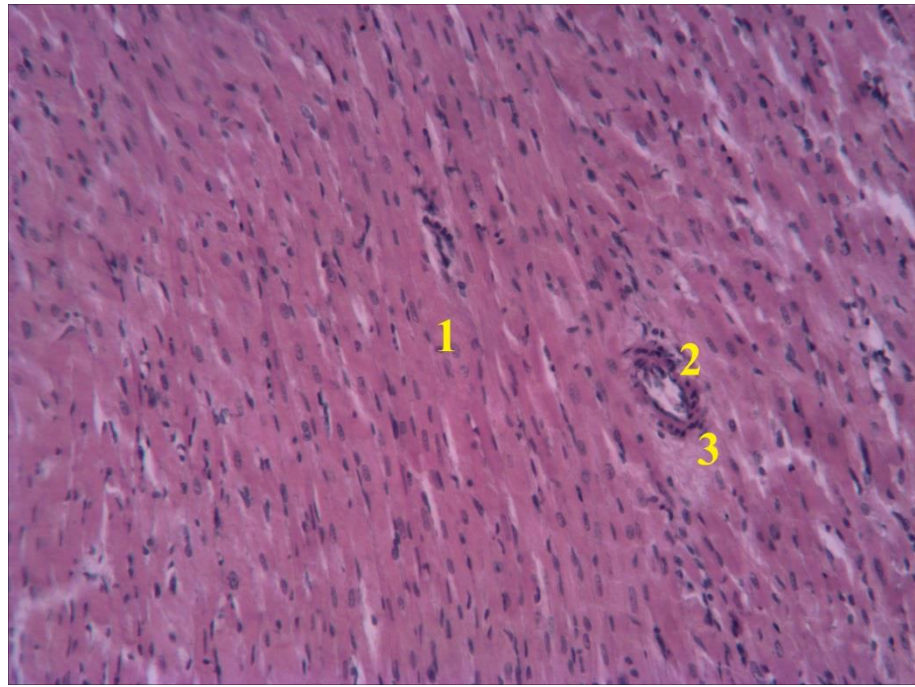


Рис. 5.4. Міокард ЛШ 3-місячного щура за умов тяжкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідратації та прийому мельдонію. Клітинний набряк (1), периваскулярна інфільтрація (2), периваскулярний набряк (3). Забарвлення гематоксилін і еозин. Об. х 20, ок. х 20.

За умов тяжкого ступеня гіпергідрії та на фоні введення мельдонію в препаратах міокарда зрілих щурів, забарвлених гематоксиліном і еозином, зберігаються явища клітинного та стромального набряку, поліморфізм та крайове розташування ядер. В препаратах, забарвлених ГОФП-методом, виявляються лише поодинокі ділянки фуксинофілії (рис. 5.5).

У гістопрепаратах міокарда щурів старечого віку (рис. 5.6), які отримували мельдоній, наявні лише поодинокі крововиливи, в той час, як у тварин відповідної вікової категорії, які досягли тяжкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідрії та не отримували коректор, стромальні крововиливи є чисельними. М'язові волокна КМЦ набряклі, міжпучкові проміжки розширені. В одному полі зору розташовані різні за формою ядра КМЦ.

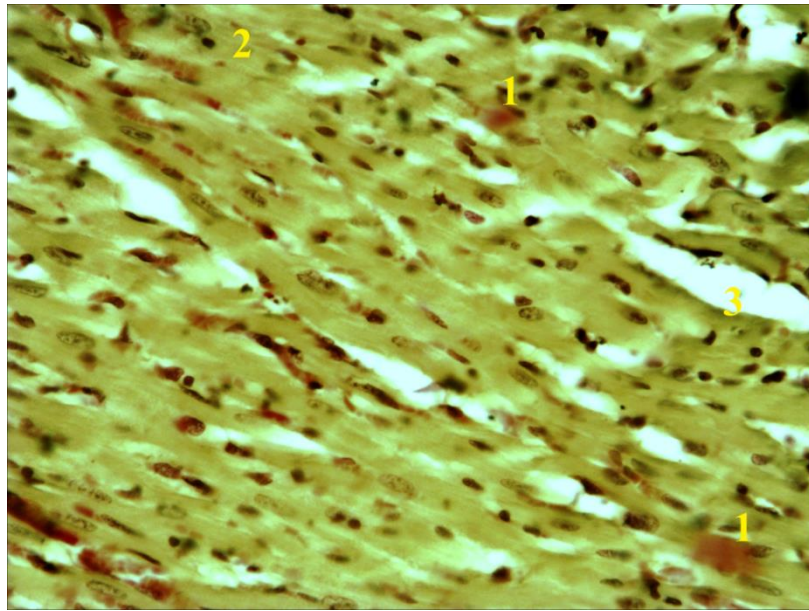


Рис. 5.5. Міокард ЛШ 8-місячного щура за умов тяжкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідратації та прийому мельдонію. Ділянки фуксинофілії (1), клітинний набряк (2), стромальний набряк (3). Забарвлення ГОФП-методом. Об. х 40, ок. х 20.

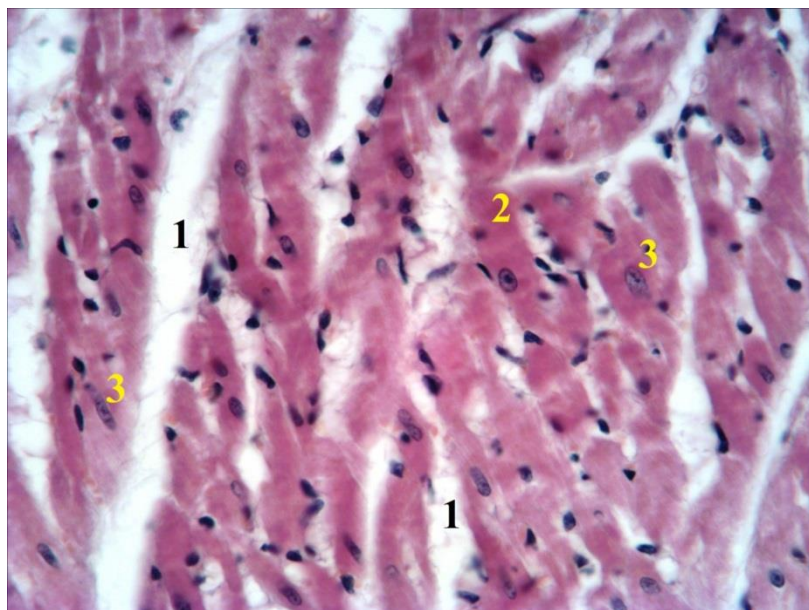


Рис. 5.6. Міокард ЛШ 22-місячного щура на 26-ту добу експерименту за умов тяжкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідратації та прийому мельдонію. Стромальний набряк (1), клітинний набряк (2), поліморфізм ядер КМЦ (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. х 40, ок. х 20.

За умов гіпоосмолярної гіпергідратації на фоні корекції спостерігається значне збільшення діаметру КМЦ, але порушення тканинних співвідношень міокарда в усіх вікових групах виражено значно менше (Додаток А, табл. А.5). Так, у тварин молодого віку (рис. 5.7) відбувається збільшення ДКМЛШ на 12,37 % ($p < 0,0005$) та ДКМПШ на 11,1 % ($p < 0,0001$). При цьому діаметр ядер обох шлуночків змінюється недостовірно. ВОСТЛШ зменшується на 3,62 % ($p = 0,0062$), а ВОСТПШ – на 3,1 % ($p = 0,0147$). ВОСЛШ зростає на 1,62 % ($p = 0,0230$), а ВОСПШ – на 1,5 % ($p = 0,0122$). СТКМВЛШ змінюється недостовірно, СТКМВПШ – збільшується на 2,72 % ($p = 0,0129$).

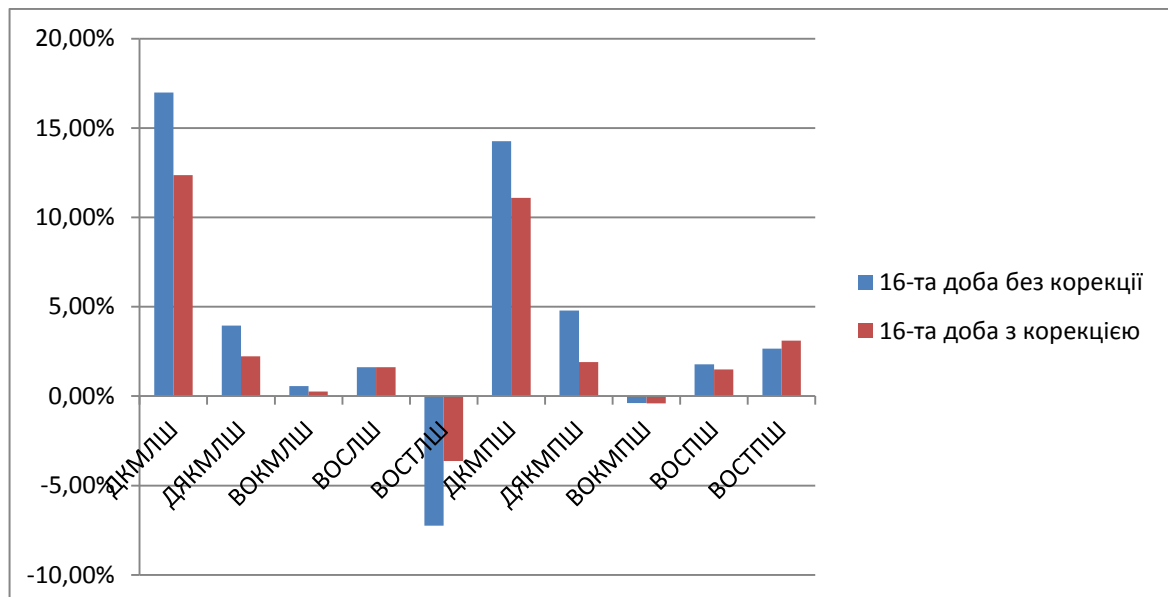


Рис. 5.7. Морфометричні показники серця тварин молодого віку за умов дії гіпоосмолярної гіпергідратації та прийому мельдонію.

У тварин зрілого віку (рис. 5.8), що отримували мельдоній, спостерігаються лише зміни діаметру КМЦ обох шлуночків. На 26-ту добу експерименту ДКМЛШ є меншим за контроль на 11,03 % ($p < 0,0001$), а ДКМПШ – на 15,36 % ($p < 0,0001$). ДЯКМ обох шлуночків та відносні морфометричні показники змінюються недостовірно (Додаток А, табл. А.8).

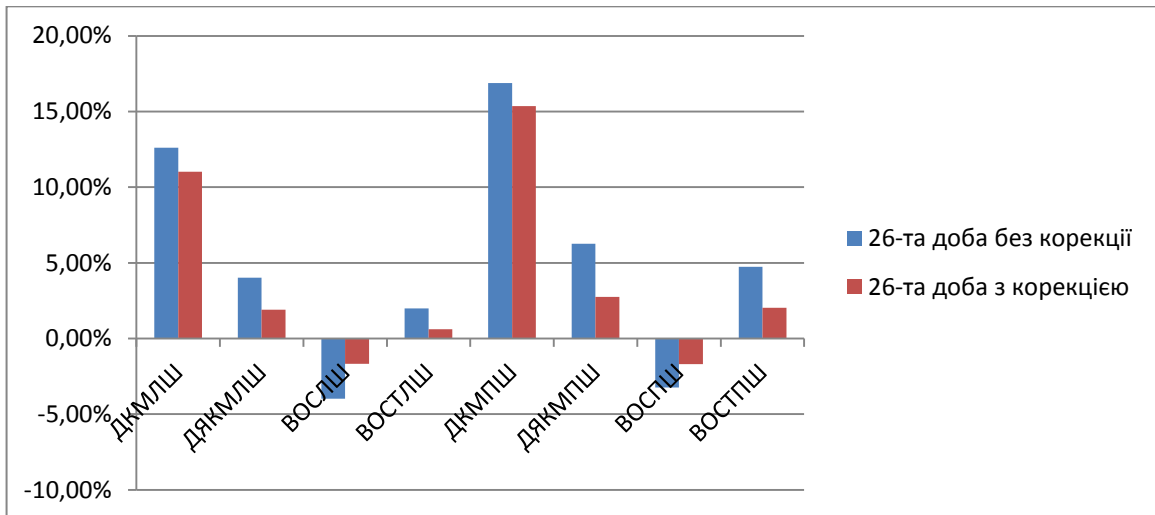


Рис. 5.8. Морфометричні показники серця тварин зрілого віку за умов дії гіпоосмолярної гіпергідратації та прийому мелдонію.

У щурів старечого віку, які отримували коректор, на 26-ту добу експерименту спостерігаються істотні порушення міокарда на тканинному рівні (Додаток А, табл. А.11). ДКМЛШ та ДКМПШ є більшими за контроль відповідно на 13,17 % ($p < 0,0001$) та 12,26 % ($p < 0,0001$). ВОКМПШ є меншим за контроль на 0,62 % ($p = 0,0015$). ВОСТЛШ та ВОСТПШ зростає відповідно на 5,29 % ($p < 0,0001$) та 5,23 % ($p < 0,0001$). СТКМВПШ зростає на 3,75 % ($p = 0,0014$) (рис. 5.9).

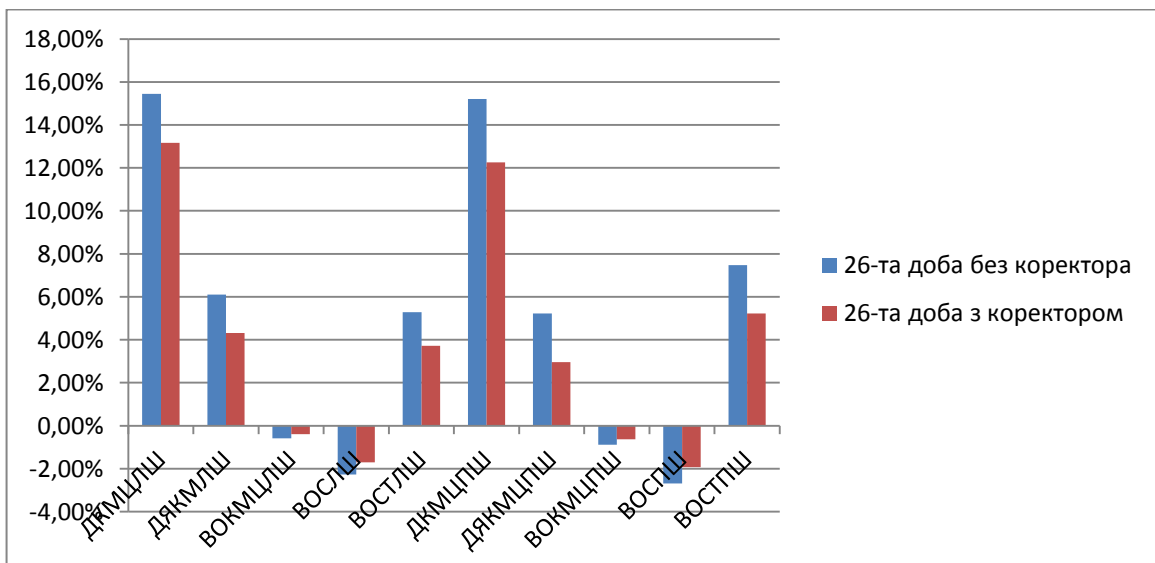


Рис. 5.9. Динаміка морфометричних показників серця тварин старечого віку за умов дії гіпоосмолярної гіпергідратації та прийому мелдонію.

На сканограмах серцевої стінки у щурів молодого віку не виявлено суттєвих змін гістоархітекτονіки міокарда на фоні прийому коректора. Візуалізується набряк строми та м'язових волокон, з боку судинного русла відмічається стаз крові в судинах, периваскулярний набряк та периваскулярний фіброз (рис. 5.10).

Також не виявлено суттєвої різниці на сканограмах стінки серця щурів зрілого віку в обох експериментальних серіях. Так, у щурів, яким вводився мельдоній, м'язові волокна набрякли, їх поперечна посмугованість посилена, орієнтація волокон КМЦ збережена (рис. 5.11).

У щурів старечого віку на сканограмах виявляється дезорганізація м'язових волокон та різкий стромальний набряк. Але, на відміну від препаратів серцевої стінки щурів даної вікової категорії, які не отримували мельдоній, в стромі візуалізуються колагенові волокна (рис. 5.12).

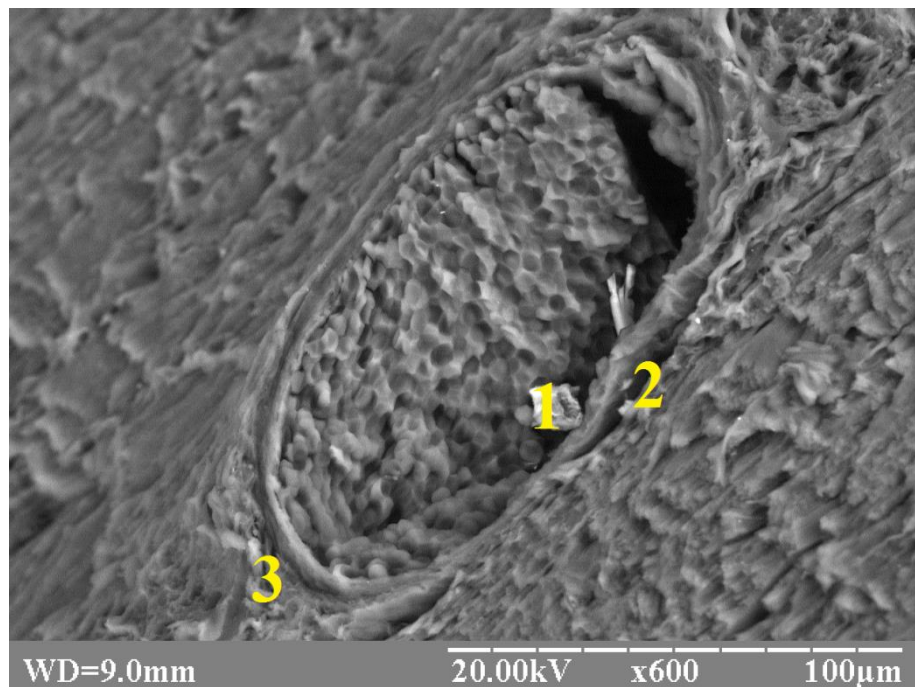


Рис. 5.10. Сканограма міокарда 3-місячного щура на 16-ту добу експерименту на фоні прийому мельдонію. Агрегація еритроцитів в просвіті судини (1), периваскулярний набряк (2), периваскулярний фіброз (3).

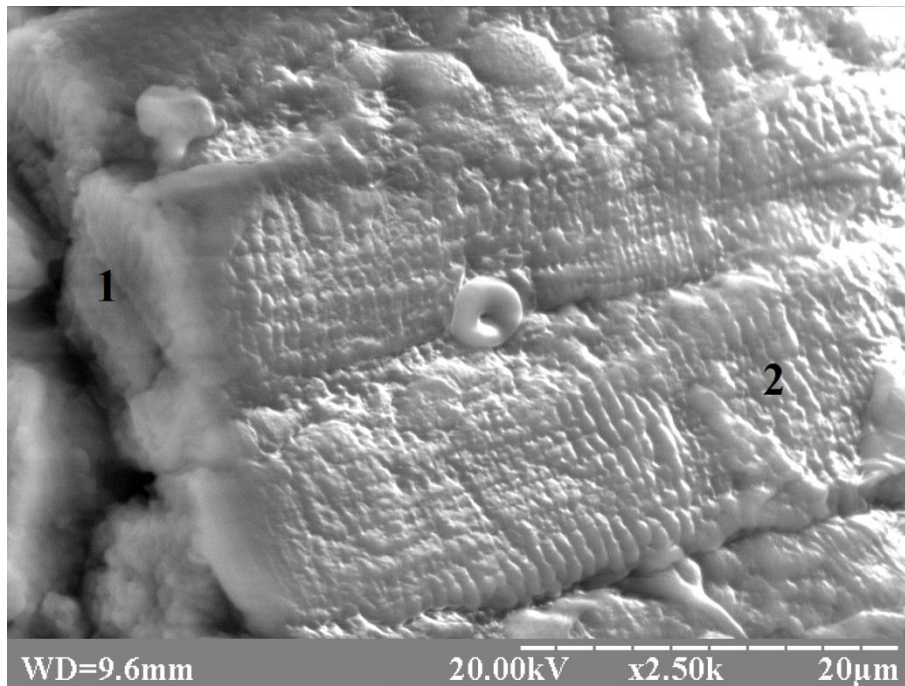


Рис. 5.11. Сканограма міокарда 8-місячного щура на 26-ту добу експерименту на фоні прийому мельдонію. набряк м'язових волокон (1), посилення поперечної посмугованості м'язових волокон (2).

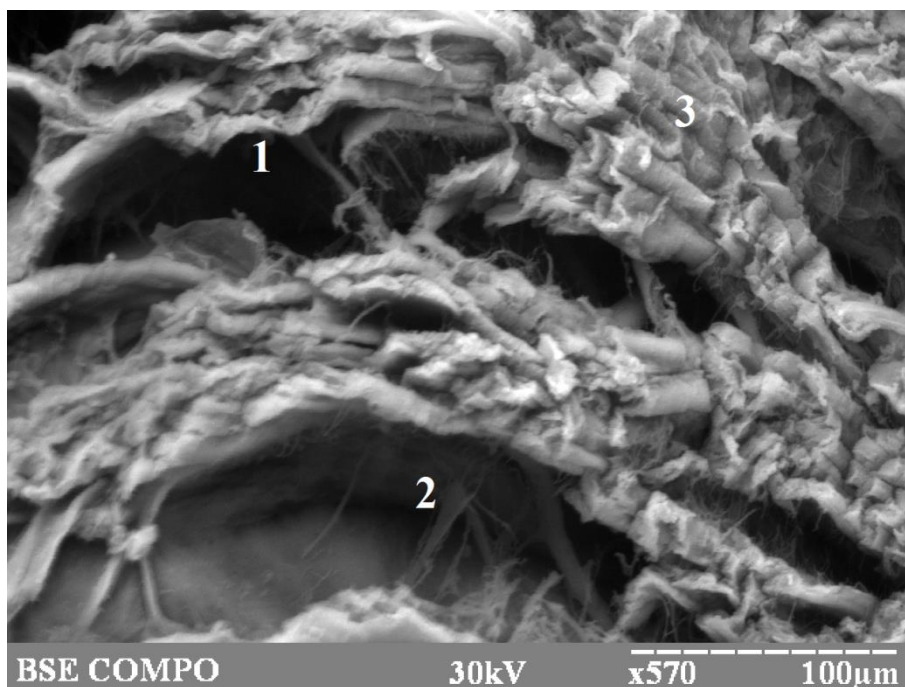


Рис. 5.12. Сканограма міокарда 22-місячного щура на 26-ту добу експерименту на фоні прийому мельдонію. Стромальний набряк (1), колагенові волокна (2), дезорієнтація м'язових волокон (3).

Зміни хімічного складу серця молодих щурів (рис. 5.13), які отримували мельдоній, характеризуються зниженням вмісту натрію на 5,38 % ($p = 0,0071$), та заліза на 7,34 % ($p = 0,0057$) (Додаток А, табл. 6). Кількість води зростає на 11,32 % ($p = 0,0073$).

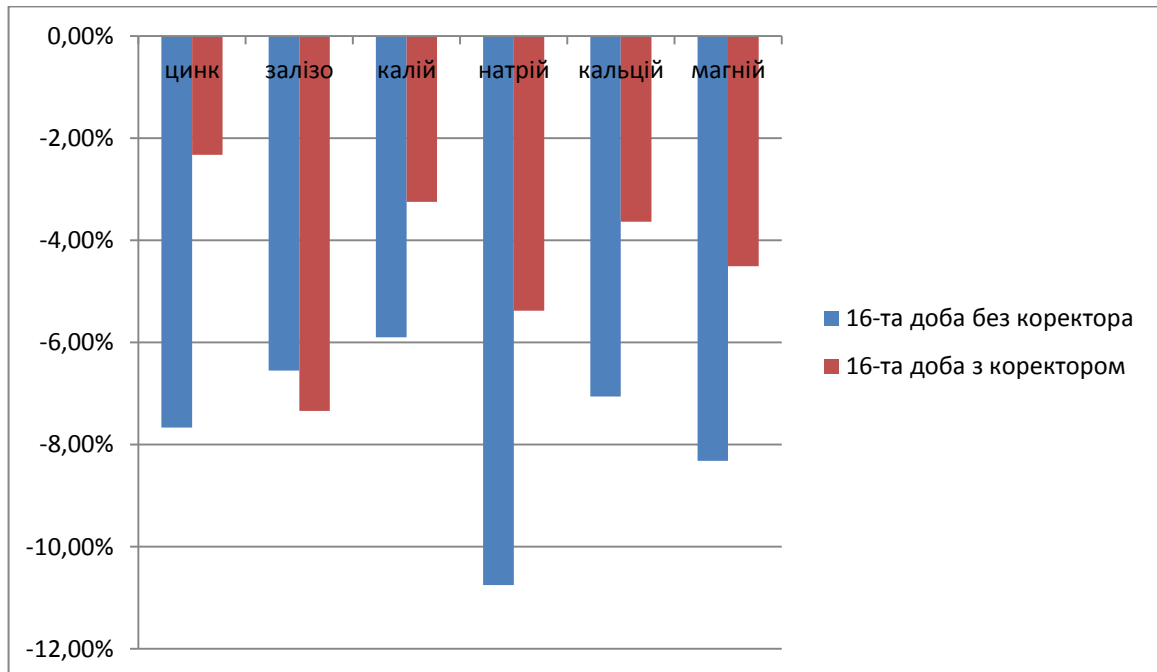


Рис. 5.13. Хімічний склад серця тварин молодого віку за умов важкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідратації та прийому мельдонію.

У тварин зрілого віку на фоні прийому мельдонію на 26-ту добу експерименту (рис. 5.14) спостерігаються мінімальні зміни вмісту хімічних елементів в міокарді. Так, вміст натрію є меншим за контроль на 4,09 % ($p = 0,0205$), заліза – на 6,41 % ($p = 0,0473$). Вміст води є більшим на 12,39 % ($p = 0,0003$) (Додаток А, табл. А.9).

Найістотніші зміни хімічного складу серця спостерігаються на фоні введення коректора у щурів старечого віку (Додаток А, табл. А.12). Рівень натрію знижується на 7,98 % ($p = 0,0076$), калію – на 5,14 % ($p = 0,0161$), магнію – на 6,68 % ($p = 0,0465$). Рівень заліза знижується на 9,27 % ($p = 0,0011$) (рис. 5.15). Гідратація серця зростає на 14,25 % ($p = 0,0008$).

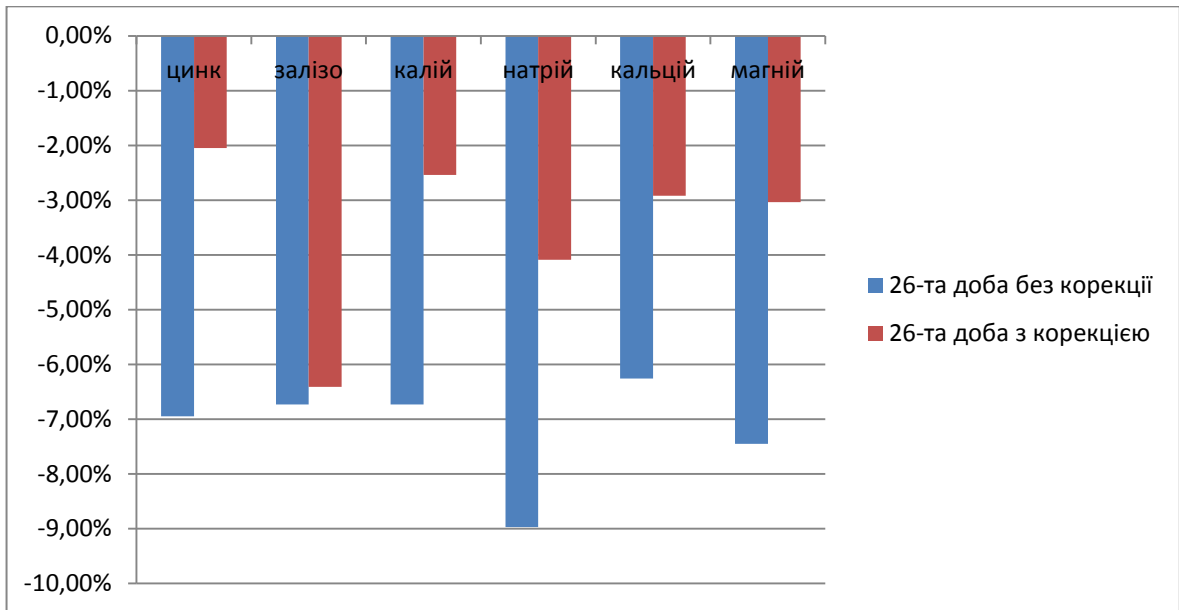


Рис. 5.14. Хімічний склад серця зрілих тварин за умов важкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідратації та прийому мелдонію.

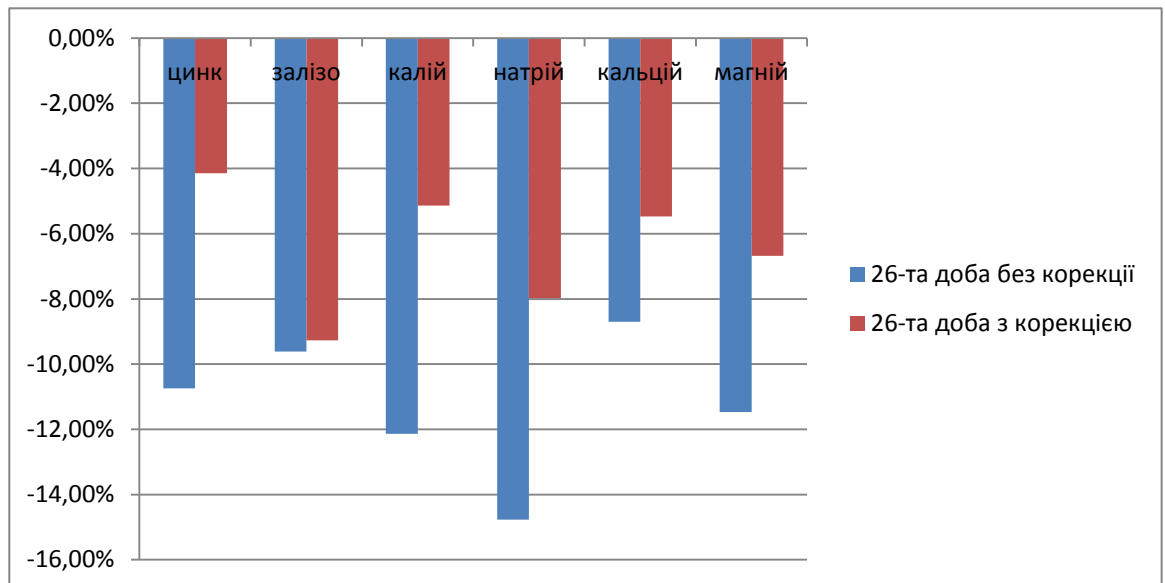


Рис. 5.15. Хімічний склад серця щурів старечого віку за умов важкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідратації та прийому мелдонію.

Таким чином, використання мелдонію для корекції розладів ВЕБ збільшувало компенсаторні можливості міокарда молодих та зрілих щурів, а також уповільнювало розвиток морфологічних змін у серці, втрату ним макро- та мікроелементів, а також рівень гідратації. У тварин старечого віку введення мелдонію лише зменшувало пошкоджувальну дію гіпергідрії, що

пояснюється зниженням компенсаторно-приспосувальних можливостей серця з віком внаслідок морфологічних перетворень протягом онтогенезу.

Основні результати даного розділу опубліковані в нашій роботі [150]:

1. Meldonium as a corrector of the morphofunctional state of the heart in experimental hypoosmolar overhydration / O. Yarmolenko, V. Sikora, V. Bumester [et all] // International Journal of Innovations in Biological and Chemical Sciences. – 2015. – Vol. 6. – P. 17-22.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протягом онтогенезу триває перебудова паренхіматозного та стромального компонентів серцевого м'яза. З віком відбувається поступове зменшення кількості КМЦ за рахунок посилення апоптозу та розладів процесів аутофагії. Але кількісні зміни КМЦ супроводжуються їх гіпертрофією та зростанням об'єму сполучної тканини з відповідним збільшенням ЧМС. В свою чергу процеси інтерстиціального фіброзування істотно збільшують "жорсткість" стінки ЛШ [67, 92, 108]. Вплив різноманітних екзогенних та ендогенних чинників стимулює активні процеси ремоделювання міокарда [45, 66]. Ці процеси спрямовані на збільшення (гіпертрофію) або зменшення (регрес гіпертрофії) його маси і супроводжуються дистрофічними змінами КМЦ. Перебудова камер серця, безумовно, відбувається на всіх рівнях структурної організації міокарда і залежить як від інтенсивності впливу ушкоджувального чинника, так і від віку. Серце бере участь в регуляції водного обміну шляхом продукції передсердного натрійуретичного фактору секреторними КМЦ передсердь. Але з віком виникають порушення метаболізму як передсердного натрійуретичного фактора, так і вазопресину, що призводить до змін ВЕБ [33]. Розлади ВЕБ можуть бути викликані незбалансованим надходженням і виведенням рідини та електролітів. Ці стани часто є наслідком ниркової та серцево-судинної недостатності, патології гіпофіза, синдрому Пархона, легеневих захворювань тощо [16, 27, 64, 71, 93, 94, 99, 122, 128, 174]. Відомо, що міокард є дуже чутливим до впливу дегідратації на організм [75]. Також описані вікові структурні особливості секреторних та скоротливих КМЦ щурів на введення вазопресину [8, 33]. В літературі наведено багато клінічних доповідей щодо патологічних станів серцево-судинної системи, спричинених порушеннями ВЕБ [75, 121, 122, 141, 166, 174, 182]. Але ці наукові праці не містять морфологічного підґрунтя, що могло б пояснити

механізми структурної перебудови міокарда. Дослідники вивчали вплив хронічного перевантаження об'ємом на міокард зрілих щурів, яке моделювали накладанням інфраренальної аортокавальної фістули [173]. Але вченими не розглядається вплив віку тварин на перетворення міокарда. Зважаючи на вищевикладене, з метою визначення структурної перебудови міокарда експериментальних тварин різного віку за умов впливу гіпоосмолярної гіпергідратації нами був проведений експеримент на 180 білих лабораторних щурах, які були розподілені на 2 експериментальні та 1 контрольну серії.

У першу експериментальну серію увійшли щури дорепродуктивного періоду віком 3 місяці, репродуктивного періоду віком 8 місяців та щурі старечого віку 22-х місяців. Тваринам моделювалися легкий, середній та тяжкий ступені гіпергідрії зондовим введенням дистильованої води та синтетичного аналогу АДГ (вазопресину) – «Мінірин». В другу експериментальну групу увійшли щурі всіх вікових груп, яким моделювався тяжкий ступінь гіпоосмолярної гіпергідрії та проводилася спроба корекції морфофункціональних змін міокарда мельдонієм. Тварин виводили з експерименту на наступну добу після досягнення відповідного ступеня гіпергідратації. Щурам контрольної серії, яку складали тварини молодого, зрілого та старечого віку, вводився «Мінірин» двічі на добу в дозі 0,01 мг, враховуючи потенційний вплив препарату на морфологію серцево-судинної системи [30, 33]. Ті тварини отримували звичайну питну воду та харчі. Забір матеріалу здійснювався паралельно з експериментальними тваринами, які досягли відповідного ступеня гіпергідрії.

Для оцінки впливу гіпергідратації на морфофункціональний стан міокарда були використані методи кардіометрії, гістоморфометрії, скануючої електронної мікроскопії, хіміко-аналітичний та статистичний методи.

Органометричні показники сердець тварин контрольної серії були подібні до аналогічних показників інтактних тварин, що наведені в

літературних джерелах [17, 18, 51, 59]. Як видно з рис. 6.1., протягом життя найбільше зростає маса ЛШ.

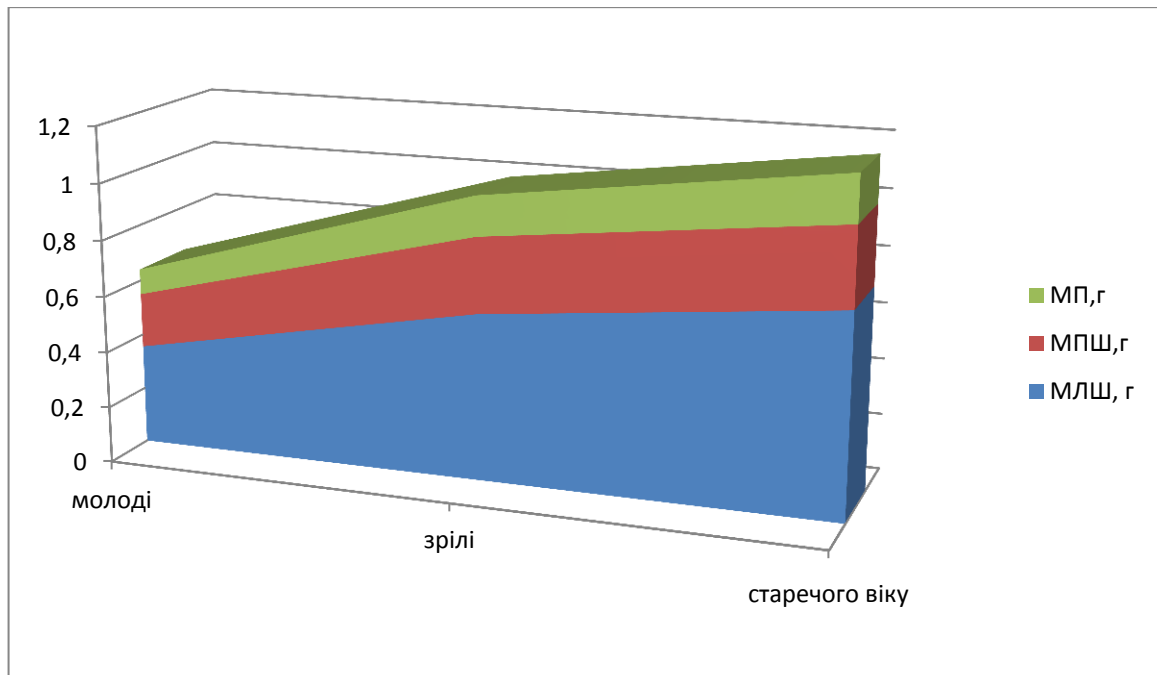


Рис. 6.1. Маса камер серця контрольних тварин різних вікових груп

За умов гіпоосмолярної гіпергідратації в усіх вікових категоріях спостерігається рівномірне зростання ЧМС відносно маси тіла, що підтверджується недостовірними змінами СІ. ЧМС молодих щурів протягом експерименту зростає на 26,83 % ($p < 0,0001$), зрілих – на 27,27 % ($p < 0,0001$), старечого віку – на 29,38 % ($p < 0,0001$). Рівномірно в усіх вікових категоріях зростає і МП: на 21,98 % ($p < 0,0001$) у молодих, на 25,35 % ($p < 0,0001$) у зрілих та на 22,89 % ($p = 0,0001$) у щурів старечого віку. Натомість зміна органометричних показників шлуночків у щурів різних вікових категорій відбувається по-різному (рис. 6.2). Так, у молодих тварин при досягненні ними важкого ступеня гіпергідрії МЛШ збільшується на 28,65 % ($p < 0,0001$), МПШ – на 25,77 % ($p < 0,0001$). Відповідно, відносний гравіметричний показник, а саме ШШ, не змінюється, що говорить про рівномірне зростання маси обох шлуночків. Але зміни планіметричних показників характеризуються переважним розширенням порожнини ПШ. Так, протягом експерименту в молодих щурів ПСЛШ змінюється

недостовірно, а ПСПШ – на 18,05 % ($p = 0,0099$). ПІ знижується на 8,98 % ($p < 0,0001$). У зрілих щурів та щурів старечого віку зростання МПШ відбувається набагато швидше, ніж МЛШ. Так, у зрілих тварин протягом експерименту МЛШ зростає на 15,4 % ($p = 0,0002$) в порівнянні з контролем, а МПШ – на 48,13 % ($p < 0,0001$), у щурів старечого віку, відповідно, на 24,48 % ($p < 0,0001$) та 45,88 % ($p < 0,0001$). В результаті у 8-місячних щурів ШІ зростає на 28,89 % ($p < 0,0001$), а у щурів старечого віку – на 17,27 % ($p < 0,0001$). Зростання ШІ вказують на переважне збільшення МПШ. Планіметричні показники у тварин зрілого віку зазнають змін, подібних молодим тваринам: ПСЛШ зростає недостовірно, в той час як ПСПШ збільшується на 29,28 % ($p < 0,0001$). ПІ знижується на 17,24 % в порівнянні з контролем ($p < 0,0001$), що свідчить про прискорене розширення порожнини ПШ. У тварин старечого віку розширення порожнин шлуночків відбувається рівномірно: ПСЛШ протягом дослідного періоду зростає на 31,35 % ($p < 0,0001$), а ПСПШ – на 35,12 % ($p < 0,0001$), ПІ змінюється недостовірно.

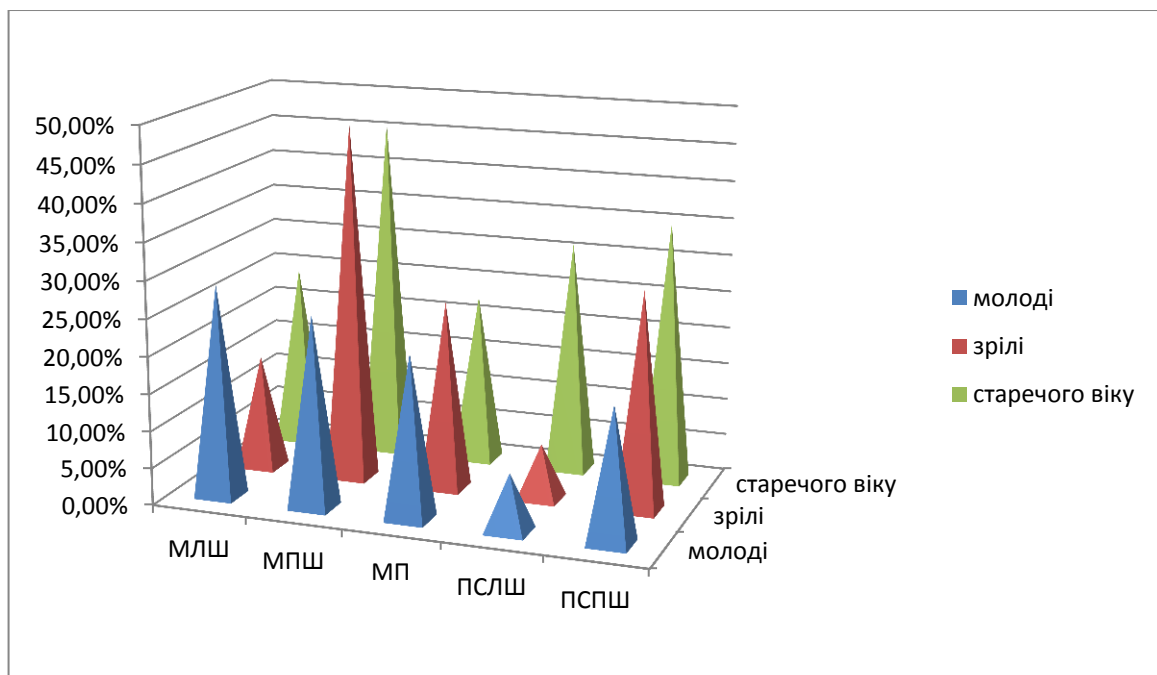


Рис. 6.2. Динаміка змін органометричних показників міокарда тварин різного віку за умов важкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідратації.

Проведений нами двофакторний дисперсійний аналіз виявив, що на зміни ЧМС протягом експерименту в рівній мірі впливає як вік тварини, так і ступінь гіпергідратації (рис. 6.3). Так, сила впливу даних чинників становить відповідно 47,3 % ($p \leq 0,05$) та 41,13 % ($p \leq 0,05$). Натомість, контрольовані чинники неоднаково впливають на перебудову кожної камери серця. Зокрема, на зміни МЛШ переважно впливає вік тварини. Сила впливу даного фактора складає 75,18 % ($p \leq 0,05$), в той час, як сила впливу фактора ступеня гіпергідратації дорівнює 15,11 % ($p \leq 0,05$). На МПШ впливає виключно фактор ступеня гіпергідратації. Сила його впливу складає 86,98 % ($p \leq 0,05$). На МП контрольовані чинники впливають практично однаково: сила впливу фактора віку тварин становить 40 % ($p \leq 0,05$), а фактора ступеня гіпергідратації – 33,3 % ($p \leq 0,05$). На зміни ПСЛШ більшою мірою впливає фактор віку. Його сила впливу складає 76,21 % ($p \leq 0,05$). Зміни ПСПШ в рівній мірі залежать від впливу обох контрольованих факторів: сила впливу фактору віку становить 44,27 % ($p \leq 0,05$), а фактора ступеня гіпергідратації – 43,5 % ($p \leq 0,05$).

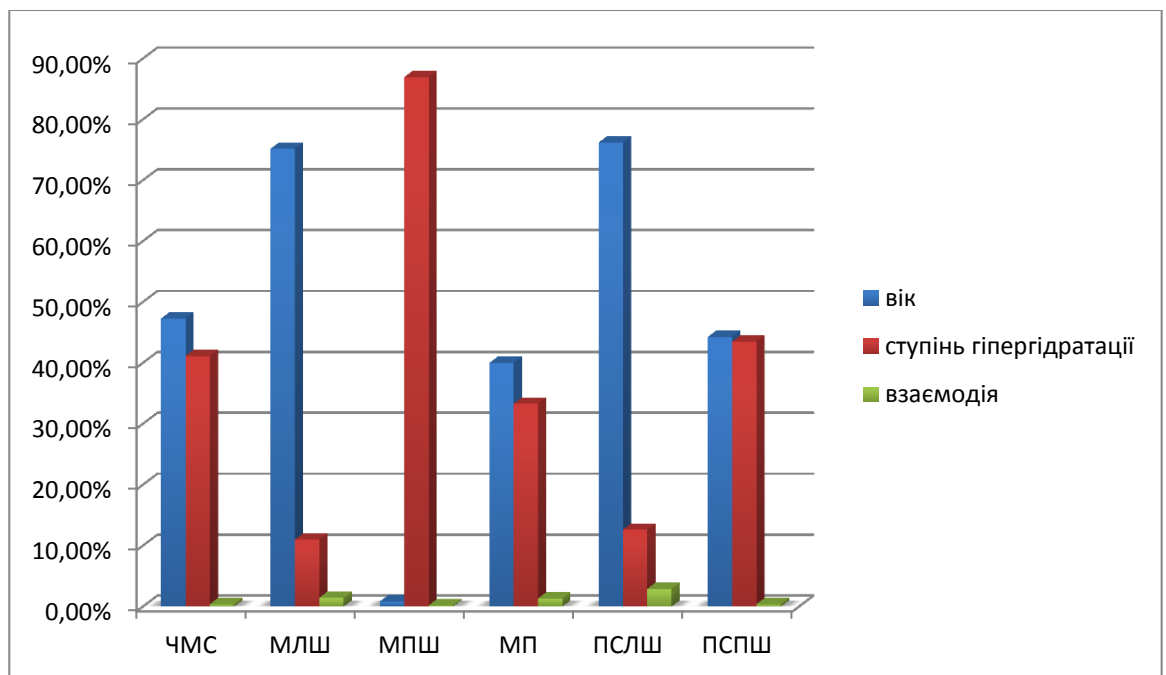


Рис. 6.3. Двофакторний дисперсійний аналіз впливу контрольованих факторів на кардіометричні параметри серця експериментальних тварин

Отже, зміни органометричних показників у експериментальних тварин молодого віку характеризуються рівномірним зростанням маси камер серця та більш стрімким розширенням порожнини ПШ. Переважне зростання МПШ та значне розширення його порожнини має місце у щурів зрілого віку. У щурів старечого віку відмічається переважне збільшення МПШ та рівномірне розширення порожнин обох шлуночків (див. рис. 6.2). Такі розбіжності перебудови шлуночків пояснюються анатомічними та функціональними особливостями: ЛШ працює як напірний насос, а ПШ – як об'ємний [18, 91]. До того ж, зниження онкотичного тиску плазми крові стає причиною набряку інтерстицію легень та виникнення гіпертензії в малому колі кровообігу в результаті компресії легневих судин [20, 40, 132]. Це призводить до компенсаторного збільшення маси ПШ (рис. 6.4). Зростання маси ЛШ обумовлено збільшенням об'єму циркулюючої рідини. Збільшення об'єму циркулюючої рідини викликає розтягнення стінки передсердь, в результаті чого активується секреція передсердного натрійуретичного пептиду. З іншого боку, вченими виявлена кореляційна залежність рівня передсердного натрійуретичного пептиду з гемодинамічним перевантаженням ПШ: підвищення концентрації передсердного натрійуретичного пептиду відображає прогресування дилатації ПШ [36].

Крім того, роботами вчених доведена схильність ПШ до накопичення рідини та розвитку набряку значно швидше за ЛШ [15, 63]. Менш інтенсивні зміни показника МПШ у молодих щурів можна пояснити тим, що даний показник є відносно більшим, ніж у зрілих та тварин старечого віку, на що вказує ШІ (0,45 у зрілих та 0,54 у молодих). Тому ПШ молодих щурів більш адаптований до подолання перевантажень. А стрімке зростання МЛШ є фізіологічною ознакою даної вікової категорії та свідчить про значні компенсаторні можливості ЛШ молодих тварин. Розширенню порожнин шлуночків також сприяє збільшення об'єму циркулюючої крові. Швидке розширення ПШ обумовлене застійними явищами в малому колі кровообігу. Значне розширення також і ЛШ у щурів старечого віку свідчить про

дизадаптаційні процеси, які обумовлені віком та тяжкістю стану експериментальних тварин, а також розвитком застійних явищ у великому колі кровообігу. Як видно з рис. 6.2., найбільших змін зазнає ПШ щурів старечого віку, а найменших – ЛШ щурів зрілого віку.



Рис. 6.4. Перебудова камер серця за умов перевантаження об'ємом

Для визначення форми гіпертрофії патоморфологи враховують зміни таких показників, як СІ та ШІ. За даними вчених при коливаннях СІ від 3,8 до 5,0 та ШІ від 0,43 до 0,58 не йдеться мова про патологічну гіпертрофію міокарда [49]. Г.Г. Автандилов, обговорюючи це питання, наводить показники ШІ від 0,37 до 0,66 [1]. Отже, виявлені нами протягом

експерименту зміни органометричних показників можна вважати адаптивно-приспосувальними до зростаючого навантаження на серцевий м'яз.

При світлооптичному дослідженні зміни міокарда щурів за умов гіпергідратації проявляються в обох шлуночках та стосуються як КМЦ, так і стромального компоненту. Збільшення об'єму циркулюючої крові та зниження осмоляльності плазми викликає перехід рідини з судин в тканини за градієнтом концентрації. В результаті підвищення проникності судин щодо стромального компонента має місце: набряк строми, його інтенсивність більша в ПШ; периваскулярний набряк; нерівномірність наповнення судин: поруч з повнокровними судинами виявляються судини спорожнілі; клітинна інфільтрація.

В міру зростання ступеня гіпергідрії відбувається накопичення колагену в стромі (стромальний фіброз) та навколо судин (периваскулярний фіброз). Це явище найбільше виражено в міокарді молодих щурів. Натомість, при досягненні тваринами важкого ступеня гіпергідрії, особливо у щурів старечого віку, візуалізуються лише поодинокі тяжі колагену. Цей факт знаходить підтвердження в літературних джерелах та пояснюється дегрануляцією мастоцитів з виділенням металопротеїназ, що призводить до деградації колагенових волокон та розширення камер серця [92, 100, 103]. У щурів старечого віку при досягненні ними важкого ступеня гіпергідрії відмічаються численні крововиливи, що спричинено віковими перетвореннями судинної стінки: зниженням її еластичності та підвищенням проникності [5].

Зміни КМЦ перш за все проявляються поступовим посиленням хвилеподібної деформації м'язових волокон, контрактурними пошкодженнями КМЦ. Ці явища пояснюються порушенням ВЕБ, що призводить до зміни електричного мембранного потенціалу, осмотичного розтягнення клітинних мембран та підвищення їх проникності. У свою чергу, зміна мембранного потенціалу сприяє надмірному надходженню іонів кальцію в цитоплазму, що і викликає контрактуру [3]. За градієнтом

концентрації рідина із строми переміщується в КМЦ. Це проявляється набряком КМЦ, який у щурів старечого віку має місце вже за умов легкого ступеня гіпергідрії. Явища клітинного пошкодження проявляються нерівномірним забарвленням цитоплазми (цитоліз). Ділянки цитолізу у молодих щурів виявляються вже на ранній стадії, у зрілих – лише при досягненні ними тяжкого ступеня гіпергідрії, що вказує на незрілість мембрани КМЦ у тварин молодого віку. По мірі продовження дії водного навантаження м'язові волокна втрачають свою упорядкованість. Для ядер КМЦ експериментальних тварин притаманний поліморфізм та їх крайове розташування. Відомо, що крайове розташування ядер є однією з ознак клітинної гіпертрофії [71,80].

Окрім загальнопоширених методів забарвлення, ми використовували ГОФП – метод, який дає змогу виявляти ознаки раннього ушкодження серцевої тканини. Назва цього методу забарвлення походить від перших літер вживаних барвників: гематоксилін - основний фуксин - пікринова кислота. В 1971 році цей метод був описаний Lie et al. і мав назву «фуксинорагічний метод» [144]. Його сутність полягає в появі фуксинофільного субстрату в пошкоджених КМЦ, що розташовується спочатку перинуклеарно, а потім в усій цитоплазмі. Дані зміни виявляються лише на початку ішемії міокарда, а при прогресуванні альтерації, коли спостерігається дезінтеграція та лізис м'язових волокон, фуксинофільний субстрат повністю зникає [14, 56, 61]. В препаратах міокарда, забарвлених ГОФП-методом, ділянки перинуклеарної фуксинофілії з'являються у молодих та старих тварин ще при легкому ступені гіпергідрії. У зрілих щурів подібні зміни мають місце лише на пізніх стадіях експерименту. Це говорить про найбільший ступінь зрілості мембран КМЦ щурів зрілого віку. Причиною ішемічного пошкодження КМЦ стає, по-перше, іонний дисбаланс [41], по-друге, збільшення об'єму циркулюючої крові призводить до застою крові у венулах та гіпоксії [71, 80].

Гістоморфометрія препаратів міокарда щурів контрольної серії виявляє вікове збільшення ДКМ обох шлуночків з одночасним поступовим зменшенням ВОКМ та ВОС та збільшенням ВОСТ обох шлуночків. Така вікова перебудова призводить до збільшення СПВ.

Зменшення осмоляльності плазми за умов гіпоосмолярної гіпергідратації спричинює розвиток набряку клітин. Зростання напруги на стінки шлуночків стає стимулом до гіпертрофії КМЦ, яка спочатку компенсує збільшене навантаження на міокард, а при продовженні дії ушкоджувального чинника це сприяє розширенню порожнин. Динаміка діаметру КМЦ експериментальних тварин має вікові відмінності.

Так, у молодих щурів на першому етапі експерименту відмічається зменшення ДКМПШ на 3,16 % ($p = 0,0018$) в результаті стиснення КМЦ в процесі накопичення рідини строною ПШ. У зрілих щурів при досягненні ними легкого ступеня гіпергідрії відмічається стиснення позаклітинною рідиною КМЦ обох шлуночків, що проявляється зменшенням ДКМЛШ на 1,73 % ($p = 0,0314$) та ДКМПШ на 2,12 % ($p = 0,0188$). Натомість у щурів старечого віку вже на ранній стадії експерименту відмічається достовірне збільшення ДКМЛШ на 2,28 % ($p = 0,0485$), що свідчить про раннє пошкодження КМЦЛШ та початок клітинного набряку.

Зростаюче водне навантаження призводить до прогресії клітинного набряку, який проявляється збільшенням ДКМ обох шлуночків (рис. 6.5). Наприкінці експерименту ДКМЛШ молодих щурів зростає на 16,98 % ($p < 0,0001$), ДКМПШ – на 14,27 % ($p < 0,0001$), у зрілих, відповідно, на 12,61 % ($p < 0,0001$) та 16,88 % ($p < 0,0001$), у старечих – на 15,44 % ($p < 0,0001$) та 15,21 % ($p < 0,0001$). Збільшення ДКМ обох шлуночків відбувається повільніше, ніж зростання їхньої маси. Du Yan et al з цього приводу припускаються думки, що подібні процеси відбуваються за рахунок гіперплазії міокарда [173]. Однак, у випадку дії гіпергідратації більш стрімке збільшення маси камер серця в порівнянні з динамікою зростання ДКМ пояснюється значним стромальним набряком на ранніх стадіях

експерименту, що і спричинює прискорене зростання масометричних показників. ДЯКМЛШ та ДЯКМПШ у молодих тварин збільшується відповідно на 3,95 % ($p = 0,0095$) та 4,78 % ($p = 0,0493$) при досягненні ними тяжкого ступеня гіпергідрії. У зрілих щурів ДЯКМЛШ є більшим за контроль на 4,01 % ($p = 0,0348$) при тяжкому ступені гіпергідрії. ДЯКМПШ зростає швидше, і вже при досягненні тваринами середнього ступеня гіпергідратації є на 3,63 % ($p = 0,0281$) більшим за контроль, а на 26-ту добу ДЯКМПШ зростає на 6,27 % ($p = 0,0069$). У тварин старечого віку ДЯКМЛШ змінюється на 26-ту добу та є більшим за контроль на 6,1 % ($p = 0,0401$), а ДЯКМПШ – на 5,05 % ($p = 0,0442$). Як видно з рис. 6.5, ДКМ обох шлуночків зростає значно швидше за ДЯКМ. Така динаміка морфометричних показників може вважатися компенсаторною реакцією на навантаження шлуночків серця та ознакою гіпертрофії [74, 83].

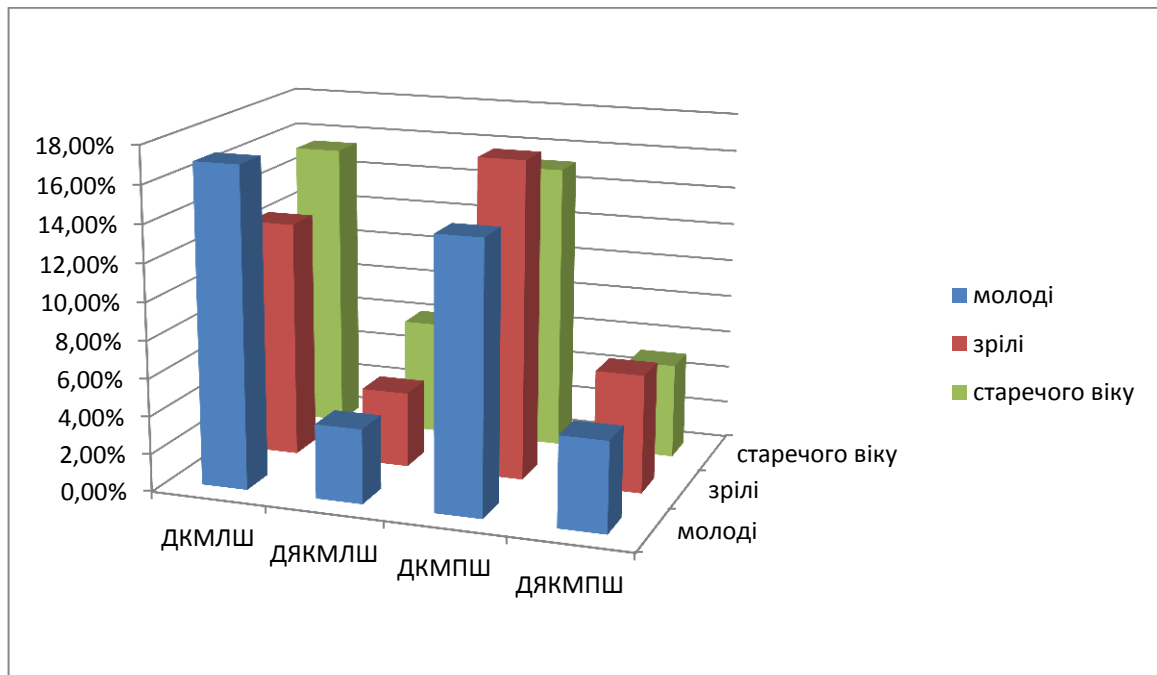


Рис. 6.5. Зміни морфометричних показників міокарда тварин різного віку за умов тяжкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідратації

Протягом експерименту зазнають змін і відносні гістоморфометричні показники, а саме ВОКМ, ВОС та ВОСТ обох шлуночків. При досягненні тваринами усіх вікових груп легкого ступеня гіпергідратації відмічається

збільшення ВОСТ. Це явище викликано інтенсивним розвитком стромального набряку з гідратацією та розволокненням сполучної тканини на ранній стадії експерименту. Так, у молодих щурів при досягненні ними легкого ступеня гіпергідрії ВОСТЛШ збільшується на 3,49 % ($p = 0,0043$), ВОСТПШ – на 5,39 % ($p = 0,0328$), у зрілих, відповідно на 3,78 % ($p = 0,0054$) та 6,47 % ($p < 0,0001$), а у щурів старечого віку – на 2,28 % ($p = 0,0265$) та 3,71 % ($p = 0,0002$). Ці дані свідчать про більшу гідрофільність ПШ. В результаті стиснення рідиною КМЦ зменшується ВОКМПШ в усі вікові періоди. Так, цей показник у щурів 3-місячного віку на 6-ту добу експерименту є меншим за контроль на 0,49 % ($p = 0,0241$), у 8-ми місячних – на 0,86 % ($p < 0,0001$), у 22-місячних щурів – на 0,55 % ($p = 0,0099$). У щурів зрілого віку також знижується ВОКМЛШ на 0,47 % ($p < 0,0001$), що свідчить про переважні явища стромального набряку в обох шлуночках та більш сприятливий перебіг легкого ступеня гіпергідрії в даній віковій групі. ВОСЛШ у молодих щурів є меншим за контроль на 2,56 % ($p = 0,0086$). За умов стромального набряку зазнає змін показник СТКМВ. Так, СТКМВПШ у молодих щурів збільшується на 3,35 % ($p = 0,0259$). У зрілих тварин СТКМВЛШ зростає на 2,99 % ($p < 0,0001$), а СТКМВПШ – на 5,32 % ($p < 0,0001$). У щурів старечого віку СТКМВЛШ змінюється недостовірно, а СТКМВПШ – на 3,25 % ($p = 0,0079$).

При продовженні дії водного навантаження підвищується проникненість клітинних мембран та за градієнтом осмолярності рідина з міжклітинного простору потрапляє всередину КМЦ, спричинюючи їх набряк (рис. 6.6). У молодих щурів це призводить до збільшення ВОКМЛШ на 0,56 % ($p = 0,0218$), зростання ВОСЛШ на 1,48 % ($p = 0,05$) та зменшення ВОСТЛШ протягом експерименту на 7,25 % ($p = 0,0002$). СТКМВЛШ зменшується на 3,38 % ($p = 0,0168$). У міокарді ПШ ВОКМЦ є меншим за контроль на 0,39 % ($p = 0,0357$), ВОС збільшується на 1,78 % ($p = 0,0049$), а ВОСТПШ змінюється недостовірно. СТКМВПШ більше за відповідний контрольний показник на 2,66 % ($p = 0,0329$), що вказує на переважання

явищ клітинного набряку міокарда ЛШ та стромального – ПШ. Збільшення ВОС обох шлуночків говорить про значні резервні можливості міокарда щурів даної вікової групи. Збільшення ВОС покращує трофіку міокарда молодих тварин, і є ознакою вмикання компенсаторно-приспосувальних механізмів [74].

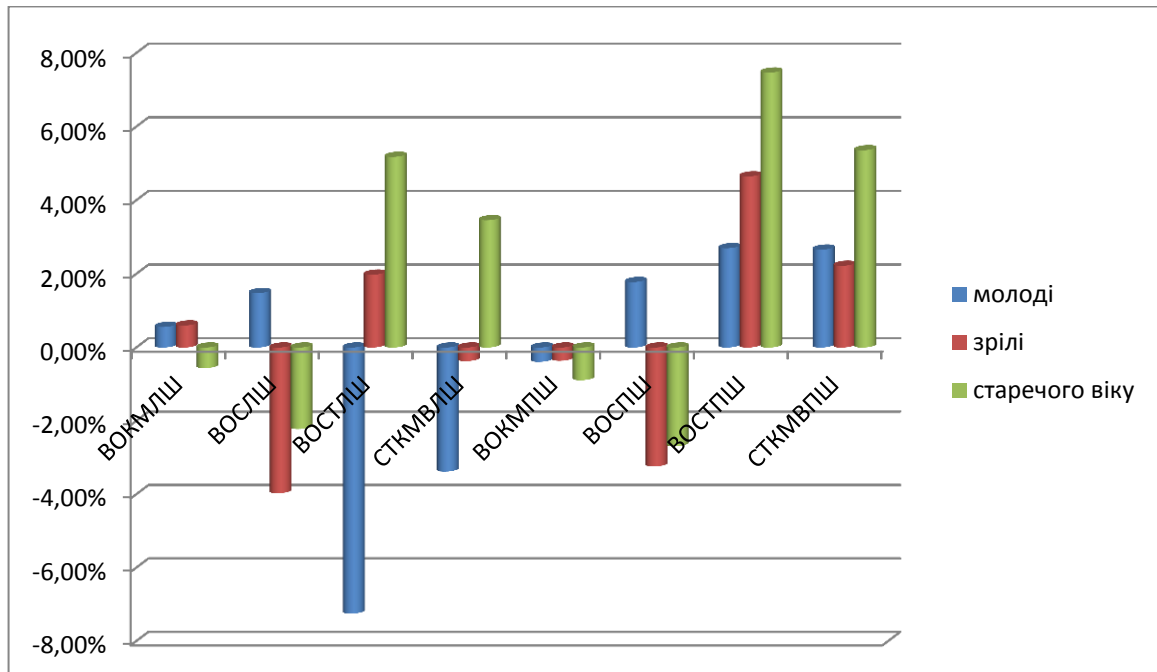


Рис. 6.6. Зміни відносних морфометричних показників міокарда тварин різного віку за умов важкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідратації

У зрілих щурів при важкому ступені гіпергідрії зменшується ВОСПШ на 3,97 % ($p = 0,0076$) та ВОСПШ на 3,24 % ($p = 0,0055$). ВОСТЛШ збільшується на 1,98 % ($p = 0,0232$), а ВОСТПШ – на 4,74 % ($p = 0,0009$). СТКМВ обох шлуночків залишається стабільним. У щурів старечого віку наприкінці експерименту зменшується ВОКМЛШ на 0,58 % ($p = 0,0115$) та ВОКМПШ – на 0,89 % ($p = 0,0008$). Також відбувається зменшення ВОСПШ на 2,22 % ($p = 0,0500$) та ВОСПШ – на 2,69 % ($p = 0,0384$). ВОСТЛШ зростає на 5,18 % ($p < 0,0001$), а ВОСТПШ на 7,47 % ($p < 0,0001$). СТКМВ міокарда ЛШ та ПШ щурів старечого віку збільшується відповідно на 3,43 % ($p = 0,0123$) та 5,36 % ($p = 0,0007$). Зниження ВОС в міокарді обох шлуночків тварин зрілого та старечого віку пов'язано зі зниженням компенсаторних

можливостей міокарда з віком [5]. Однак стабільність СТКМВ міокарда зрілих щурів говорить про більшу витривалість тварин цієї вікової категорії.

Внутрішньоклітинний набряк більш виражений у молодих тварин, а стромальний – у щурів старечого віку. Це пояснюється нерівномірним фізіологічним розподілом води: переважанням її вмісту внутрішньоклітинно у молодих особин та позаклітинно у – старих [27].

Двофакторним дисперсійним аналізом визначено (рис. 6.7), що обидва контрольовані чинники суттєво впливають на зміни ДКМЛШ та ДКМПШ. Сила впливу фактора віку тварин складає 55,78 % ($p \leq 0,05$) для ЛШ та на 57,22 % ($p \leq 0,05$) для ПШ, а сила впливу ступеня гіпергідратії – на 38,53 % ($p \leq 0,05$) та 39,58 % ($p \leq 0,05$). ДЯКМ обох шлуночків переважно залежить від впливу фактора віку тварин. Для ДЯКМЛШ сила впливу фактора віку становить 40,8 % ($p \leq 0,05$), а для ДЯКМПШ – 65,14 % ($p \leq 0,05$). Не можна також виключати силу впливу ступеня гіпергідратії на цей показник, яка складає відповідно 18,23 % ($p \leq 0,05$) та 14,77 % ($p \leq 0,05$).

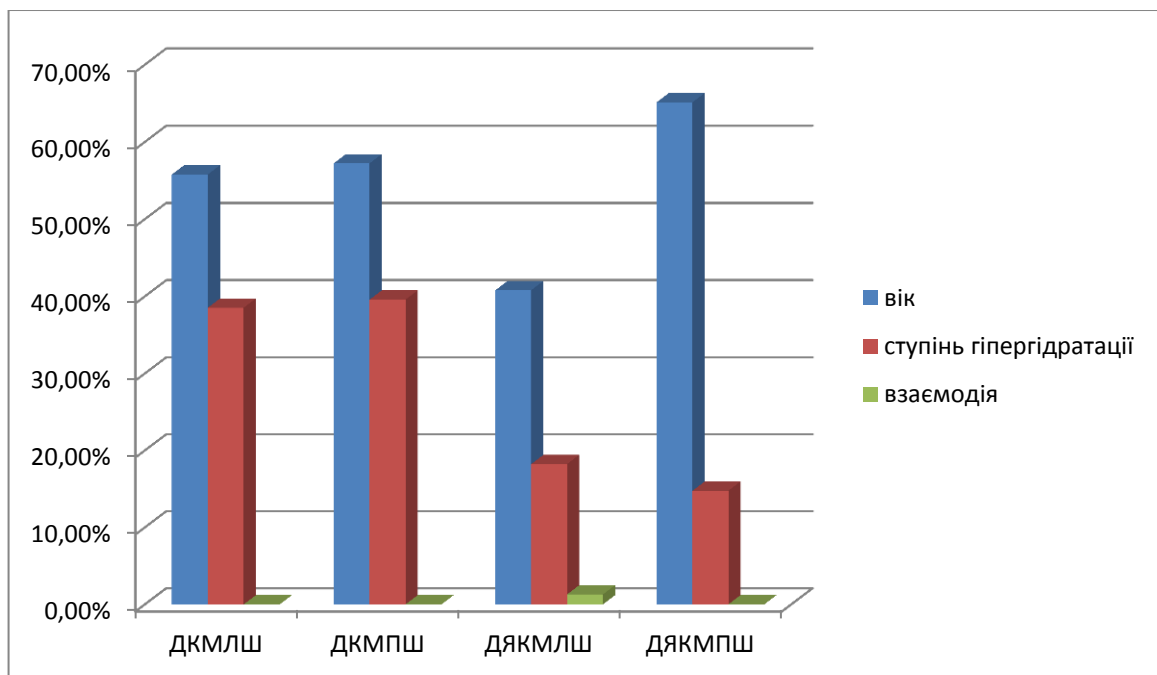


Рис. 6.7. Двофакторний дисперсійний аналіз впливу контрольованих факторів на діаметр кардіоміоцитів та їх ядер.

На зміни відносних морфометричних показників вплив має виключно фактор віку (рис. 6.8). Сила впливу фактору віку на ВОКМЛШ становить 80,9 % ($p \leq 0,05$), ВОКМПШ – на 79,05 % ($p \leq 0,05$). Ступінь гіпергідрії не має впливу на даний показник. Взаємодія контрольованих факторів слабка і складає відповідно 6,14 % ($p \leq 0,05$) та 9,94 % ($p \leq 0,05$). На зміни ВОСЛШ фактор віку впливає на 85,71 % ($p \leq 0,05$), а ступеня гіпергідрії – лише на 7,29 % ($p \leq 0,05$), на зміни ВОСПШ контрольовані чинники впливають відповідно на 87,66 % ($p \leq 0,05$) та 8,23 % ($p \leq 0,05$). На відносний об'єм сполучної тканини обох шлуночків фактор віку має абсолютний вплив.

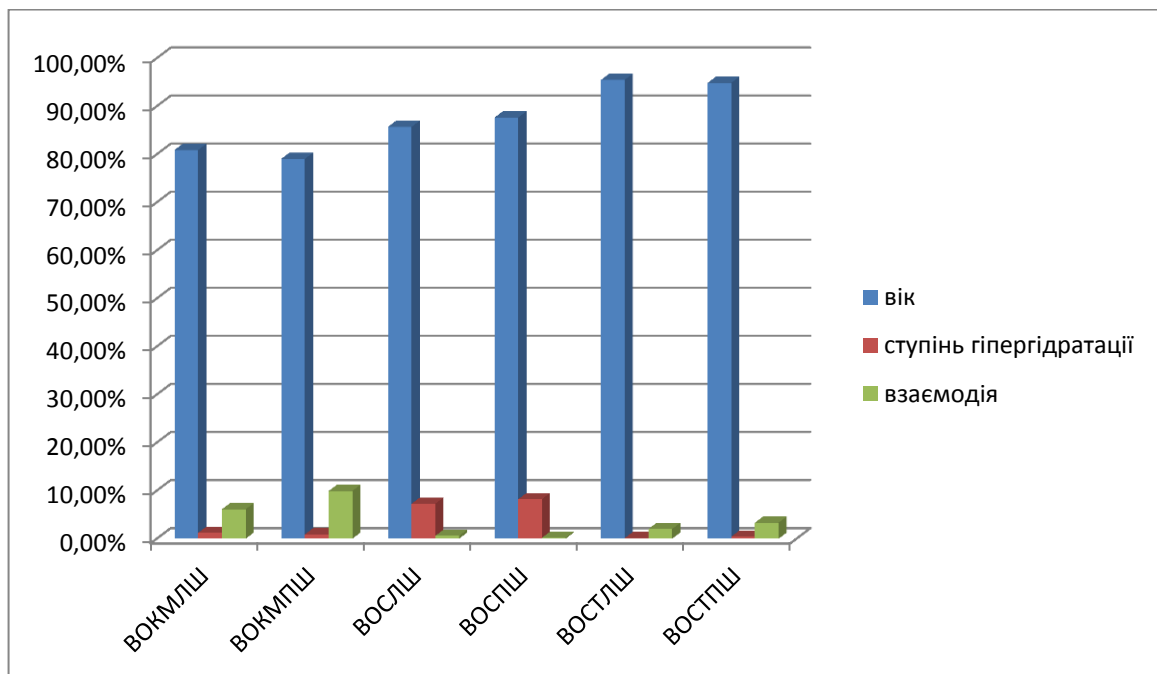


Рис. 6.8. Двофакторний дисперсійний аналіз впливу контрольованих факторів на відносні морфометричні показники міокарда експериментальних тварин

Застосування скануючої електронної мікроскопії дає змогу оцінити тривимірну структуру міокарда і є доповненням методу світлової мікроскопії. На поперечних зрізах міокарда молодих та зрілих тварин контрольної серії м'язові волокна розташовані компактно та паралельно одні одній, їхня поперечна посмугованість добре виражена. М'язові волокна в

міокарді старих щурів містяться "пухко" за рахунок збільшення об'єму стромального компоненту. З віком також зростає щільність серцевої стінки, що пов'язано зі зменшенням кількості судин та збільшенням кількості колагену. На малих збільшеннях чітко виявляється спрямованість м'язових волокон шлуночків; зовнішній та внутрішній поздовжні та середній коловий.

При досягненні важкого ступеня гіпергідрії в усіх вікових категоріях зміни КМЦ проявляються потовщенням м'язових волокон, але у молодих та зрілих тварин посилюється їх поперечна посмугованість, що є ознакою гіпертрофії за рахунок збільшення кількості саркомерів, тоді як у щурів старечого віку подібного явища не спостерігається (відповідно, збільшення їхньої товщини відбувається переважно за рахунок набряку). У зрілих тварин м'язові волокна переважно зберігають свою направленість, в той час як у молодих щурів та щурів старечого віку виявляється їхня дезорієнтація та хвилеподібна деформація, що свідчить про більш значне пошкодження КМЦ. Щодо строми у тварин старечого віку спостерігається найбільш виражений набряк. Волокна колагену поодинокі, в той час як у щурів інших вікових категорій кількість колагену в стромі ЛШ збільшується. Це підтверджують дані світлової мікроскопії. Така перебудова міокарда зумовлена дегрануляцією мастоцитів у відповідь на перевантаження об'ємом з виділенням та активізацією металлопротеїназ, що прискорюють розпад колагену, особливо в осіб похилого віку [91, 103]. Стосовно судинного русла у молодих тварин має місце повнокров'я судин, в той час як у зрілого та старечого віку тварин кількість судин зменшена та відмічається їхнє запусніння. Ці дані ілюструють результати морфометрії.

Хімічний склад серця щурів контрольної групи теж зазнає вікових змін. По-перше, зменшується кількість води (рис. 6.9). Якщо у 3-місячних щурів кількість води в серці становить $81,13 \% \pm 0,94 \%$, у 22-місячних щурів її вміст складає $74,85 \% \pm 0,78 \%$. Зміни неорганічних речовин характеризуються віковим зниженням вмісту цинку на $20,35 \%$ ($p < 0,0001$), заліза на $31,49 \%$ ($p < 0,0001$), магнію на $21,85 \%$ ($p < 0,0001$), натрію на

10,99 % ($p < 0,0001$) та збільшенням вмісту кальцію на 17,56 % ($p < 0,0001$). При моделюванні гіпоосмолярної гіпергідратації спостерігається прогресивне накопичення води та зниження концентрації всіх досліджуваних елементів. Так, в усіх вікових категоріях вміст води достовірно збільшується при досягненні тваринами середнього ступеня гіпергідрії та є більшим за контрольний показник у молодих щурів на 8,26 % ($p = 0,0355$), у 8-місячних – 8,14 % ($p = 0,0092$), а у 22-місячних – на 7,58 % ($p = 0,0182$). При продовженні дії ушкоджувального чинника гідратація серця зростає у молодих щурів на 14,53 % ($p = 0,0006$), у зрілих – на 15,75 % ($p < 0,0001$), у щурів старечого віку – на 14,83 % ($p = 0,0002$).

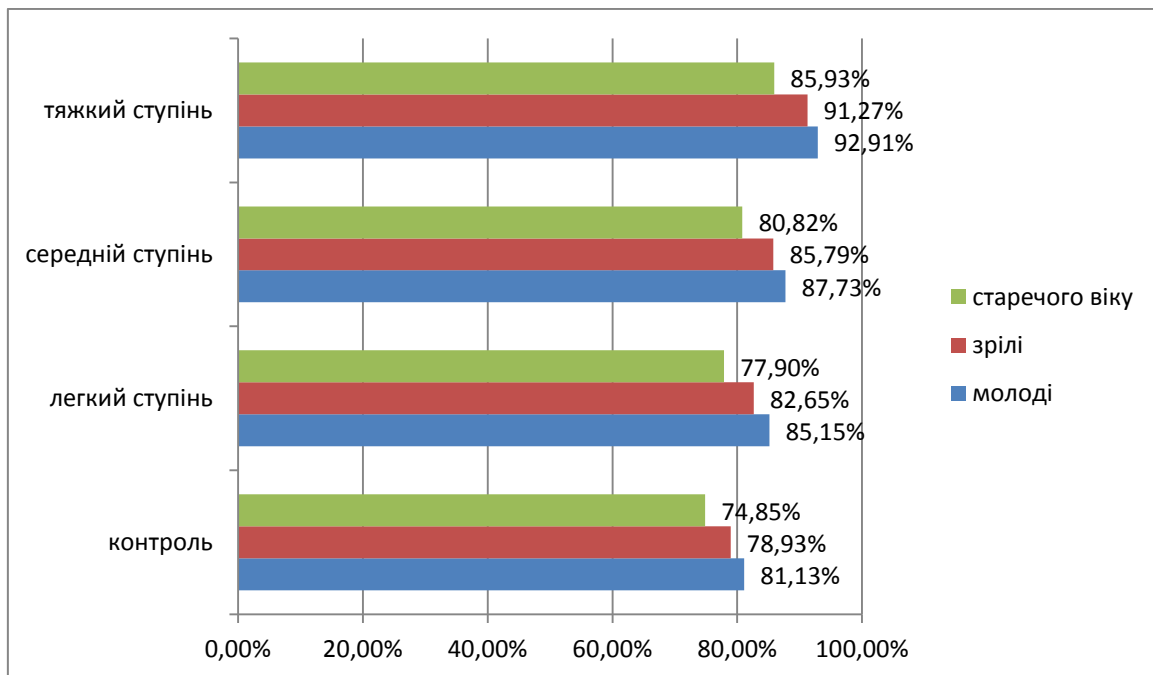


Рис. 6.9. Вміст води в серцях щурів контрольної та експериментальної серії

Безумовно, при водному перевантаженні сила впливу фактора ступеня гіпергідрії є домінуючою при зміні вмісту води в серці експериментальних тварин і становить 56,68 % ($p \leq 0,05$). Сила впливу фактора віку складає 19,35 % ($p \leq 0,05$) (рис. 6.10).

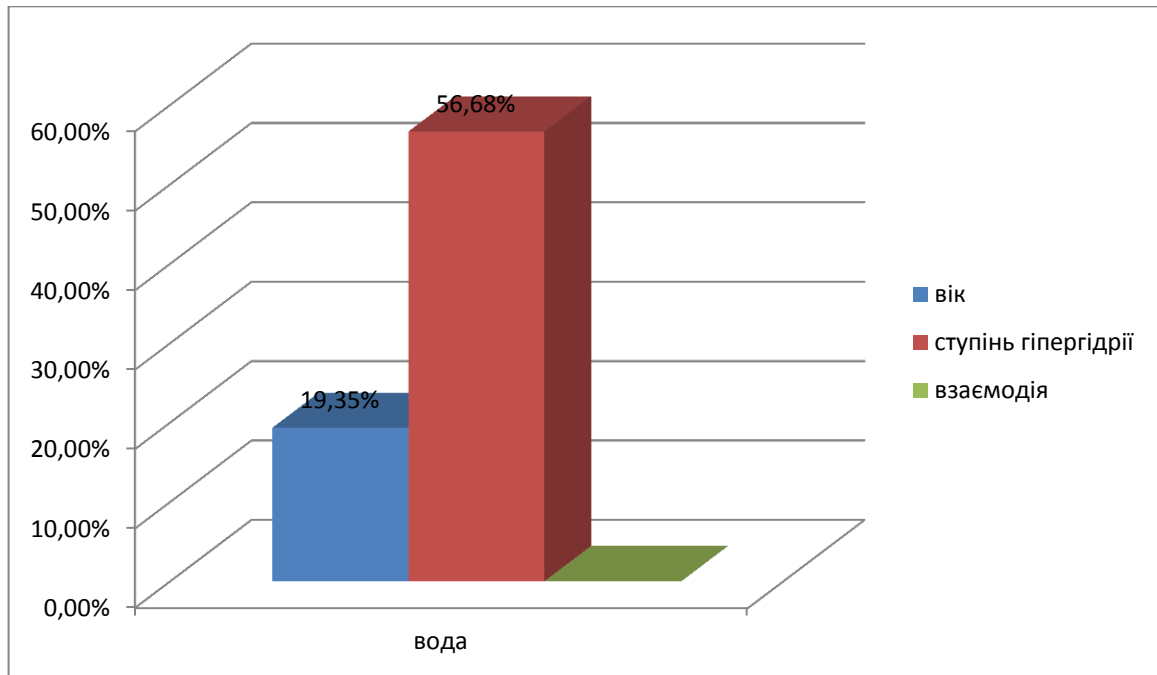


Рис. 6.10. Двофакторний дисперсійний аналіз впливу контрольованих факторів на вміст води в серці експериментальних тварин

Зміни неорганічних речовин у молодих щурів характеризуються зниженням рівня головного позаклітинного іону, натрію, вже на ранніх термінах експерименту на 5,28 % ($p = 0,0072$) в порівнянні з контролем. При продовженні впливу водного навантаження та досягненні тваринами середнього ступеня гіпергідрії рівень натрію стає меншим за контроль на 7,13 % ($p = 0,0005$), а також відмічається зменшення вмісту калію на 5,9 % ($p = 0,0168$). Найістотніші зміни хімічного складу серця молодих щурів спостерігаються на 16-ту добу, при досягненні важкого ступеня гіпергідрії. Відбувається зниження вмісту всіх досліджуваних елементів, а саме, натрію – на 10,75 % ($p < 0,0001$), калію – на 5,9 % ($p = 0,0276$), магнію – на 8,32 % ($p = 0,0233$), кальцію – на 7,06 % ($p = 0,0470$), цинку – на 7,67 % ($p = 0,0014$) та заліза – на 6,55 % ($p = 0,0210$).

У зрілих щурів рівень натрію, як і у молодих тварин, знижується вже при досягненні легкого ступеня гіпергідрії, але не так стрімко: його рівень за умов легкого ступеня гіпергідратації є нижчим за контрольний показник на 3,63 % ($p = 0,0270$). При продовженні дії водного навантаження відбувається

зниження вмісту натрію на 6,97 % ($p = 0,0043$) та калію на 4,63 % ($p = 0,0205$). При досягненні щурами важкого ступеня гіпергідрії рівень цих елементів зменшується відповідно на 8,97 % ($p = 0,0009$) та 6,73 % ($p = 0,0010$). Також відбувається зниження рівню кальцію на 6,26 % ($p = 0,0401$), магнію – на 7,39 % ($p = 0,0395$), заліза – на 6,73 % ($p = 0,0239$) та цинку – на 6,95 % ($p = 0,0349$).

У щурів старечого віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації виявляються найбільш глибокі порушення хімічного складу серця. Вже в ранні терміни експерименту знижується не лише вміст натрію, а і вміст калію відповідно на 6,31 % ($p = 0,0097$) та на 3,22 % ($p = 0,0472$), що свідчить про раннє пошкодження мембрани КМЦ у щурів даної вікової групи. За умов середнього ступеня гіпергідрії знижується вміст всіх досліджуваних елементів: рівень натрію є меншим за контроль на 9,68 % ($p = 0,0018$), калію – на 8,78 % ($p = 0,0031$), цинку – на 8,77 % ($p = 0,0146$), заліза – на 7,15 % ($p = 0,0454$), магнію – на 6,33 % ($p = 0,0452$). За умов важкого ступеня гіпергідрії концентрація натрію є меншою за контроль на 14,77 % ($p < 0,0001$), калію – на 12,14 % ($p = 0,0002$), заліза – на 9,61 % ($p = 0,0033$), магнію – на 11,47 % ($p = 0,0038$), цинку – на 10,74 % ($p < 0,0001$) та кальцію – на 10,7 % ($p = 0,0396$). Такі зміни хімічного складу серця свідчать про глибокі порушення ВЕБ у тварин старечого віку.

Отже, найшвидше зменшується вміст натрію, що є наслідком зниження осмолярності позаклітинної рідини, і, відповідно, про першочерговість ураження позаклітинного водного сектору. Значна втрата калію свідчить про зниження осмолярності внутрішньоклітинного сектору і є вторинною через зростання градієнту осмолярності. Дослідження вчених (2013 р.) підтверджують, що при зниженні трансмембранного градієнту натрію спостерігається інтенсивне поглинання Ca^{2+} серцевим м'язом та швидке втрачання K^+ [3]. Цим пояснюється непропорційне зменшення концентрації Ca^{2+} порівняно з Na^+ та K^+ в результаті їх розведення при зростанні гідратації серця. Такий іонний дисбаланс клінічно проявляється аритміями, на

гістологічних препаратах – контрактурними пошкодженнями, а на сканограмах – підсиленням поперечної посмугованості м'язових волокон. Крім того, Ca^{2+} активно акумулюється мітохондріями, що погіршує функціональний стан міокарда, підсилюючи кисневий дефіцит [3]. Цим пояснюється виникнення ділянок фуксинофілії в препаратах, забарвлених ГОФП-методом.

Наприкінці експерименту найістотніше знижується вміст натрію в міокарді щурів старечого віку, а найповільніше – вміст заліза в серці молодих щурів. Найбільш значна втрата хімічних елементів спостерігається в серці тварин старечого віку, що говорить про зниження компенсаторних можливостей організму даної вікової категорії (рис.6.11).

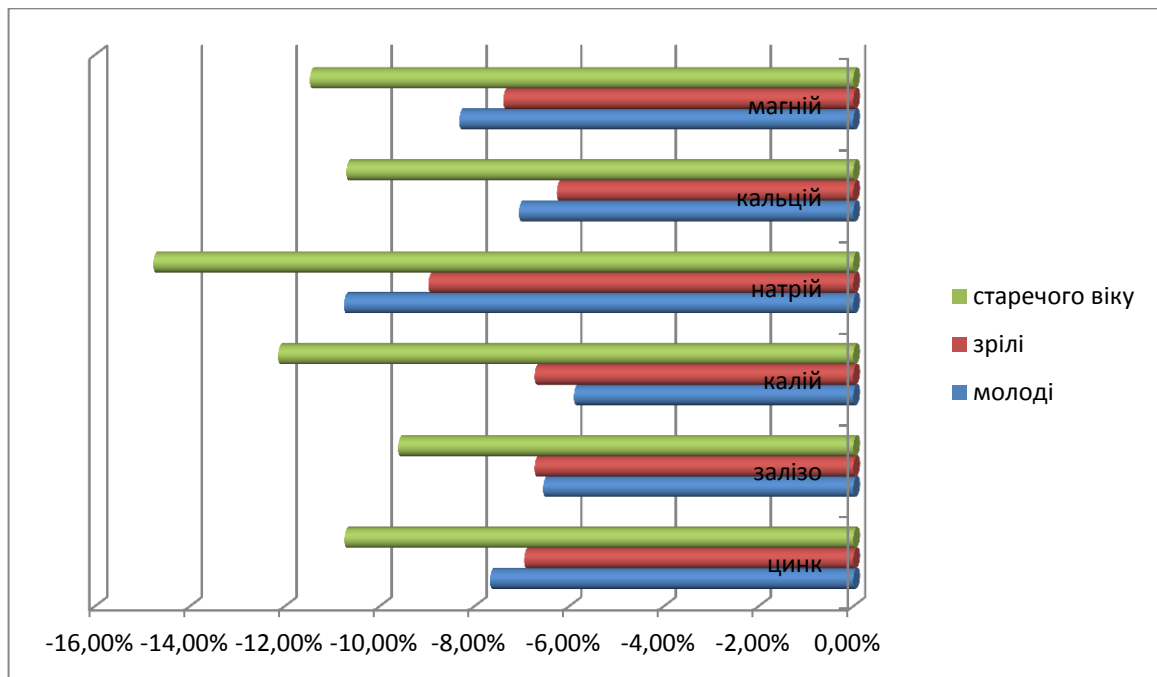


Рис. 6.11. Зміни вмісту хімічних елементів в серці тварин різного віку за умов тяжкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідратації

Двофакторним дисперсійним аналізом встановлено (рис.6.12), що на вміст натрію в серці домінуючим є вплив фактору ступеня гіпергідрії, сила впливу якого дорівнює 54,47 % ($p \leq 0,05$), в той час, як сила впливу фактору віку складає лише 9,08 % ($p \leq 0,05$). На зміни концентрації калію, цинку та

магнію переважно впливає фактор ступеня гіпергідрії, але сила впливу фактора віку на вміст даних елементів теж вагома. Так, сила впливу фактора ступеня гіпергідрії на вміст калію становить 40,72 % ($p \leq 0,05$), цинку – 47,19 % ($p \leq 0,05$), магнію – 24,72 % ($p \leq 0,05$). Сила впливу фактору віку на рівень цих елементів відповідно дорівнює 30,55 % ($p \leq 0,05$), 36,07 % ($p \leq 0,05$), 19,89 % ($p \leq 0,05$). На зміни вмісту заліза та кальцію в серці переважно впливає вік. Сила впливу даного фактора, відповідно, складає 77,26 % ($p \leq 0,05$) та 55,65 % ($p \leq 0,05$) при силі впливу фактора ступеня гіпергідрії 8,5 % ($p \leq 0,05$) та 14,18 % ($p \leq 0,05$). Такі зміни пов'язані із суттєвим втрачанням міокардом заліза та накопиченням кальцію протягом життя.

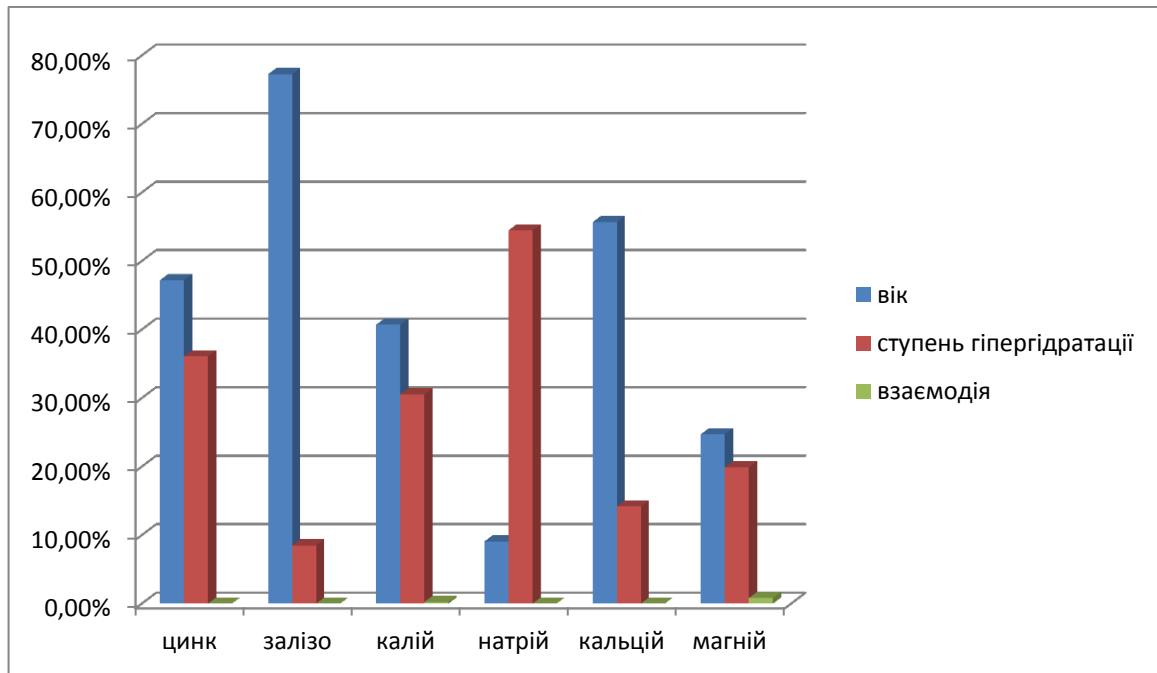


Рис. 6.12. Двофакторний дисперсійний аналіз впливу контрольованих факторів на вміст хімічних елементів в серці експериментальних тварин

Враховуючи стрімко зростаючу захворюваність на серцево-судинні хвороби, зусилля експериментальної та практичної медицини спрямовані на пошук так званого «ідеального» коректора метаболізму міокарда. За сучасними уявленнями, такий препарат має :

- попереджати пошкодження клітинних мембран, запобігаючи накопиченню в клітинах недоокислених жирних кислот;
- активувати процес окиснення глюкози;
- запобігати утворенню лактату і стимулювати окислення пірувату;
- перешкоджати розвитку оксидативного стресу [25].

У якості коректора несприятливого впливу гіпергідратаційного синдрому на морфофункціональний стан міокарда нами був обраний «Вазопро» – препарат вітчизняного виробництва (фармацевтична компанія «Фармак», Україна), діючою речовиною якого є мельдоній. Його дія полягає в зменшенні концентрації карнітину, що призводить до обмеження транспорту активованих форм жирних кислот в клітини. Препарат захищає мембрану КМЦ, має антигіпоксичні, антиаритмічні, антитромботичні властивості та здатний розширювати артеріоли та позитивно впливати на скорочувальну функцію міокарда. Як вважають вчені, саме мельдоній найбільше відповідає вимогам щодо «ідеального» коректора метаболізму [32, 42].

У щурів молодого віку, яким вводився коректор, відбувається рівномірне зростання маси порожнин серця: ЧМС – на 21,53 % ($p < 0,0001$), МЛШ – на 23,03 % ($p < 0,0001$), МПШ – на 20,1 % ($p < 0,0001$), МП – на 18,68 % ($p = 0,0003$). ПС обох шлуночків в порівнянні з контролем збільшується недостовірно. В результаті ПІ також недостовірно змінюється в порівнянні з контролем, що свідчить про значно меншу швидкість розширення порожнини ПШ молодих щурів, які отримували мельдоній.

У зрілих щурів ЧМС зростає на 19,79 % ($p < 0,0001$), МП – на 22,46 % ($p < 0,0001$), МЛШ – на 17,22 % ($p < 0,0001$), а МПШ – на 23,88 % ($p < 0,0001$) в порівнянні з відповідними показниками контрольних тварин. ПШ змінюється недостовірно та засвідчує рівномірне збільшення маси обох шлуночків під впливом коректора. ПСЛШ змінюється недостовірно, ПСПШ зростає на 13,63 % ($p = 0,0499$). В результаті ПІ знижується на 9,43 % ($p < 0,0001$) і вказує на значно менший ступінь дилатації ПШ.

У тварин старечого віку на фоні прийому мельдонію ЧМС є більшою за контроль на 27,49 % ($p < 0,0001$), МЛШ – на 25,45 % ($p < 0,0001$), а МПШ – на 37,28 % ($p < 0,0001$). МП збільшується на 20,33 % ($p = 0,0002$). Зміни відносних гравіметричних показників вказують на переважну гіпертрофію ПШ, але її ступінь менший, ніж у тварин, які не отримували коректор. Так, ШІ зростає на 10,53 % ($p < 0,0001$) проти 19,2 % ($p < 0,0001$) у тварин, що не отримували коректор. СІ змінюється недостовірно. ПСЛШ зростає на 18,33 % ($p = 0,0013$), а ПСПШ – на 22,68 % ($p = 0,0012$). ПІ знижується недостовірно, що вказує на рівномірне розширення порожнин шлуночків.

Отже, при досягненні важкого ступеня гіпергідрії, в обох експериментальних групах відмічається суттєве збільшення масометричних показників. Але, у щурів, яким вводився коректор, зростання маси камер серця відбувається більш пропорційно. Щодо планіметричних показників, на фоні прийому мельдонію спостерігається значно менший ступінь дилатації ПШ в усіх вікових категоріях.

У препаратах міокарда молодих щурів, які отримували коректор, зберігається виражений клітинний набряк, але хвилеподібна деформація м'язових волокон виражена менше, що, ймовірно, свідчить про менший ступінь порушень іонного складу серця. Гістіоцитарна інфільтрація також зменшується, що говорить про зниження проникності судинної стінки. У зрілих щурів, що отримували коректор, значно менше виражені явища ішемічного пошкодження КМЦ. У щурів старечого віку, що отримували мельдоній, відмічаються лише поодинокі стромальні крововиливи, в той час, як у тварин, які лише зазнали впливу важкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідрії, у препаратах міокарда спостерігаються чисельні крововиливи. Це засвідчує позитивний вплив мельдонію на судинну стінку.

Зміни морфометричних показників у тварин молодого віку, яким вводився коректор, характеризуються збільшенням ДКМЛШ на 12,32 % ($p < 0,0001$) та ДКМПШ на 11,12 % ($p < 0,0001$). ВОСТЛШ зменшується на 3,62 % ($p = 0,0062$), а ВОСТПШ – на 3,1 % ($p = 0,0147$). ВОСЛШ зростає на 1,61 %

($p = 0,0230$), ВОСПШ збільшується на 1,5 % ($p = 0,0122$). У тварин зрілого віку, які отримували мельдоній, на 26-ту добу експерименту ДКМЦЛШ є меншим за контроль на 11,03 % ($p < 0,0001$), а ДКМПШ – на 15,36 % ($p < 0,0001$). Відносні морфометричні показники не змінюються, що говорить про більшу витривалість міокарда, а, зокрема, стабільність ВОС обох шлуночків засвідчує позитивний вплив коректора на мікроциркуляторне русло серця щурів даної вікової категорії. У щурів старечого віку, що отримували коректор, на 26-ту добу експерименту ДКМЛШ та ДКМПШ є більшими за контроль відповідно на 13,18 % ($p < 0,0001$) та 12,27 % ($p < 0,0001$). ВОСЛШ та ВОСПШ не змінюється. ВОСТЛШ та ВОСТПШ зростає відповідно на 3,72 % ($p = 0,0060$) та 5,23 % ($p < 0,0001$). ВОКМПШ є меншим на 0,63 % ($p = 0,0015$). Таким чином, мельдоній істотно знижує прояви клітинного та стромального набряку у молодих та зрілих тварин, у тварин старечого віку ці показники теж є кращими за аналогічні показники міокарда щурів, що не отримували коректор. Також в усіх вікових категоріях мельдоній стабілізує ДЯКМ обох шлуночків.

За умов корекції зберігається значна гідратація серця щурів всіх вікових категорій, але швидкість втрачання хімічних елементів уповільнюється. Так, у молодих щурів, які отримували мельдоній, вміст води зростає на 13,02 % ($p = 0,0198$), вміст натрію зменшується на 5,38 % ($p = 0,0071$), а заліза – на 6,1 % ($p = 0,0057$). Вміст цинку, калію, магнію та кальцію істотно не змінюються. У тварин зрілого віку вміст води є більшим за контроль на 12,39 % ($p = 0,0003$), вміст натрію є меншим за контроль на 4,09 % ($p = 0,0205$), заліза – на 6,41 % ($p = 0,0473$). У щурів старечого віку вміст води стає більшим на 14,25 % ($p = 0,0008$), рівень натрію знижується на 7,98 % ($p = 0,0076$), калію – на 5,14 % ($p = 0,0161$), магнію – на 6,68 % ($p = 0,0465$). Рівень заліза знижується на 9,26 % ($p = 0,0011$), вміст кальцію та цинку достовірно не змінюється.

Отже, при використанні мельдонію в якості коректора морфофункціонального стану міокарда за умов важкого ступеня гіпергідратаційних

порушень в порівнянні з показниками експериментальних тварин, яким коректор не вводився, відмічається позитивний вплив препарату на міокард щурів молодого та зрілого віку. Цей вплив проявляється зменшенням темпів гіпертрофії та дилатації шлуночків. Найістотніше уповільнюється зростання МПШ. Покращується васкуляризація міокарда, зменшується проникність судинної стінки. Завдяки коректору уповільнюється зниження вмісту хімічних елементів, що покращує функціональний стан міокарда. Найгірше піддаються впливу коректору щурі старечого віку, у яких мельдоній не призводить до вираженого покращення виявлених змін, але гальмує пошкоджувальну дію водного навантаження.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, що полягає у визначенні на макро- та мікроструктурному рівнях закономірностей перебудови міокарда та змін хімічного складу серця за умов гіпоосмолярної гіпергідратації у щурів різних вікових груп та пошук способу їх корекції.

1. Вікова перебудова серця щурів контрольної серії характеризується збільшенням всіх масометричних та планіметричних показників. Найшвидше зростає маса лівого шлуночка – на 83,7 % та розширюється його порожнина – на 84,15 %. Зміни складу міокарда протягом онтогенезу призводять до зростання стромально-кардіоміоцитарного відношення лівого та правого шлуночків на 14,36 % та 18,72 %. З віком зменшується вміст води – на 7,74 %, натрію – на 11,75 %, калію – на 4,26 %, цинку – на 21,47 %, заліза – на 34,44 %, магнію – на 6,81 % та збільшується кількість кальцію – на 24,28 %.

2. За умов гіпоосмолярної гіпергідратації у щурів молодого, зрілого та старечого віку відбувається поступове зростання маси серця та розширення порожнини правого шлуночка. Вікові відмінності масометричних показників полягають у рівномірному збільшенні маси шлуночків у щурів молодого віку та переважному зростанні маси правого шлуночка у тварин зрілого та старечого віку, що позначається достовірним збільшенням шлуночкового індексу на 28,89 % ($p < 0,0001$) та 19,2 % ($p < 0,0001$). Зміни планіметричних показників у щурів молодого та зрілого віку характеризуються більш стрімким розширенням порожнини правого шлуночка, відповідно впливаючи на зниження планіметричного індексу на 8,78 % ($p = 0,0107$) та 16,93 % ($p < 0,0001$). У щурів старечого віку спостерігається рівномірне розширення порожнин обох шлуночків. Вказані зміни кардіометричних показників є адаптивно-пристосувальними до водного перевантаження.

3. Якісні гістологічні зміни міокарда експериментальних тварин є неспецифічними та спричинені розладами водно-електролітного балансу та мікроциркуляції. Морфометрично в усіх вікових групах при легкому ступені гіпергідрії виявлено достовірне зменшення діаметра кардіоміоцитів та збільшення відносного об'єму сполучної тканини. Продовження впливу водного перевантаження призводить до зростання діаметра кардіоміоцитів (максимально збільшується діаметр кардіоміоцитів лівого шлуночка у щурів молодого віку – на 16,98 % ($p < 0,0001$)) та їх ядер (найбільше зростає діаметр ядер кардіоміоцитів правого шлуночка щурів зрілого віку – на 6,27 %). Виявлена висока гідрофільність міокарда правого шлуночка, що впливає на показник стромально-кардіоміоцитарного відношення, який зростає протягом експерименту, максимально у щурів старечого віку – на 5,36 % ($p = 0,0007$). Стромально-кардіоміоцитарне відношення лівого шлуночка у молодих щурів при тяжкому ступені гіпергідрії зменшується на 3,38 % ($p = 0,0168$), у щурів старечого віку – збільшується на 3,43 % ($p = 0,0123$), а у щурів зрілого віку залишається стабільним.

4. Встановлено, що під впливом гіпергідратації організму в усіх вікових групах у серці зростає вміст води та зменшується кількість хімічних елементів. Найбільш суттєві зміни мінерального складу виявлені в серці щурів старечого віку, а саме, вміст натрію знижується на 14,77 % ($p < 0,0001$), калію – на 12,14 % ($p = 0,0002$), магнію – на 11,47 % ($p = 0,0157$), кальцію – на 10,7 % ($p = 0,0145$), цинку – на 10,74 % ($p < 0,0001$), заліза – на 9,61 % ($p = 0,0033$).

5. Виявлено, що на зміни маси передсердь в рівній мірі впливає фактор віку та ступінь тяжкості гіпергідрії; на показник маси лівого шлуночка переважаючий вплив має фактор віку, правого шлуночка – фактор ступеня тяжкості гіпергідрії. На планіметричні показники лівого шлуночка переважає вплив фактору віку, а на відповідні показники правого шлуночка в рівній мірі впливають обидва контрольовані фактори. Зміни гістоморфометричних показників залежать переважно від впливу фактора віку. На вміст води та

натрію в серці впливає фактор ступеня тяжкості гіпергідрії. На концентрацію цинку, калію та магнію в рівній мірі впливають обидва контрольовані фактори, а на вміст заліза та кальцію – фактор віку.

6. З'ясовано, що використання мельдонію з метою корекції морфофункціонального стану міокарда щурів за умов важкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідратації в значній мірі зменшує пошкоджувальну дію водного перевантаження на міокард тварин молодого та зрілого віку, та в меншій мірі – на міокард тварин старечого віку. Позитивний вплив мельдонію на серце експериментальних щурів полягає в підсиленні васкуляризації міокарда, зменшенні проникненості судинної стінки, уповільненні приросту маси та розширення порожнин шлуночків, зниженні швидкості втрачання серцем хімічних елементів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / Автандилов Г.Г. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
2. Айзман Р.И. Закономерности формирования системы регуляции водно-солевого обмена в онтогенезе / Р.И. Айзман // Матеріали Науково-практична конференція з міжнародною участю та школою молодих вчених «Фармакологія, фізіологія і патологія нирок, сечовивідних шляхів та водно-солевого обміну», Харків 1-3 жовтня 2014р. – 2014. – С. 3-4.
3. Алабовский В.В. Особенности физиолого-биохимического состояния сердца при увеличении внутриклеточного уровня ионов кальция, вызванного $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменом / В.В. Алабовский, А.А. Винокуров, О.В. Маслов // Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация. – 2013. – № 1. – С.77-85.
4. Алексеенко Н.А. Влияние маломинерализованных вод Украины на водно-солевой обмен в организме экспериментальных животных / Н.А. Алексеенко, С.Г. Гуца, Л.В. Тихоход // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2005. – № 3. – С. 21-23.
5. Ахтемійчук Ю.Т. Макроскопічна анатомія артеріальних судин серця людини / Ю.Т. Ахтемійчук, О.В. Ахтемійчук, М.В. Ющак // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т. 8(1). – С. 88-98
6. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов – Барнаул, 1972. – 162 с.
7. Біохімічні показники крові щурів різного віку до і після остеотомії за умов гіпоосмолярної гіпергідратації / В.З. Сікора, М.В. Погорелов, В.І. Бумейстер, А.М. Пришляк // Український морфологічний альманах. – 2010. – Т. 8.(3) – С. 133 – 136.

8. Біловол О.М. Роль вазопресину у патогенезі серцевої недостатності / О.М. Біловол, І.І. Князькова // Серце і судини – 2009. – № 2. – С. 87-92.
9. Болотна І.В. Структурні перетворення печінки тварин в умовах гіпергідратійних порушень водно-сольового обміну (анатоמו-експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / І.В. Болотна – Харків, 2010. – 19 с.
10. Бородина Г.Н. Различные морофункциональные изменения сердца / Г.Н. Бородина, В.Ю. Лебединский, Ю.А. Высоцкий // Вісник Вінницького Національного Медичного Університету. – 2006. – № 10(2). – С. 322.
11. Вікові особливості змін ядерно-цитоплазматичних відношень в кардіоміоцитах частин серця дослідних тварин / М.С. Гнатюк, Л.В. Татарчук, А.М. Пришляк, В.Є. Лавренюк // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13, № 4. – С. 29-32.
12. Волемиические нарушения при тяжелых гестозах / С.В. Галушка, Б.Ф. Назаров, А.В. Власенко, А.А. Митрохин // Альманах анестезиологии и реаниматологии. – 2003. – № 3. – С. 21.
13. Волкова О.В. Атлас сканирующей электронной микроскопии / О.В.Волкова, В.А. Шахламова, А.А. Миронова // – М.: Медицина, 1987. – 464 с.
14. Вопросы судебной медицины, медицинского права и биоэтики [Текст] : сб. науч. тр. / под ред. А.П. Ардашкина, В.В. Сергеева ; ГОУ ВПО "СамГМУ" Росздрава; ГУЗ "Сам. обл. бюро суд.-мед. экспертизы". – Самара, 2007. – 110 с.
15. Гайкова О.Н. Влияние дегидратации и гипергидратации организма на содержание воды, натрия и калия в тканях крыс

- / О.Н. Гайкова, В.М. Хмара, Г.П. Гусев // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2011. – № 4(30). – С.12-19.
16. Ганонг В.Ф. Физиология людини / В.Ф. Ганонг – Львів, 2002. – С. 669-678.
 17. Гнатюк М.С. Вікові особливості просторової перебудови камер серця / М.С. Гнатюк, С.О. Коноваленко, Л.В. Татарчук // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – Т. 13 (2). – С. 93-96.
 18. Гнатюк М.С. Вікові особливості ядерно-цитоплазматичних відношень в кардіоміоцитах частин серця / М.С.Гнатюк, Ю.О. Данилевич // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2007. – Т.7 (2). – С. 52-55.
 19. Гнатюк М.С. Морфометрична оцінка структурних змін артерій серцевого м'яза при токсичному ураженні / М.С. Гнатюк, А.М. Пришляк, Р.М. Гнатюк, М.Ф. Ковальчук // Морфологія. – 2008. – Т.11 (2). – С. 10-13.
 20. Гнатюк М.С. Морфометрична оцінка структурної перебудови кардіоміоцитів при гіперфункції серця / М.С. Гнатюк, Л.В. Татарчук, О.Б. Слабий // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – Т. 13(2). – С. 31-35.
 21. Гоженко А.И. Физиологические основы гигиенического нормирования солевого состава питьевых режимов человека / А.И. Гоженко, Т.Л. Лебедева, Н.С. Бадюк // Вода: гигиена и экология. – 2013. – № 3-4(1). – С. 6-11.
 22. Горбунов А.А. Пространственная реконструкция соединительнотканного компонента миокарда крыс / А.А. Горбунов // Морфологія. – 2008. – Т.11(2). – С. 10-13.
 23. Горбунов А.А. Соединительнотканый компонент миокарда: новый этап изучения давней проблемы / А.А. Горбунов // Морфологія. – 2007. – Т.1(4). – С. 6-12.

24. Дзеранова Л.К. Минирин в лечении водно-электролитных нарушений / Л.К. Дзеранова // Врач. – 2003. – №6. – С. 47-51.
25. Дзерве В.Я. Милдронат в кардиологии. Обзор исследований / В.Я. Дзерве, И.Я.Калвиньш – Рига, 2013. – 76 с.
26. Дунаєв О.В. Стан мітохондріального апарату передсердних кардіоміоцитів щурів в умовах гострої ішемії міокарда // Морфологія. – 2007. – Т.1(4). – С. 39–43.
27. Жалко-Титаренко В.Ф. Водно-электролитный обмен и кислотно-основные соотношения в норме и при патологии / Жалко-Титаренко В.Ф. – Киев: Здоров'я, 1989. – 199 с.
28. Жебель В.М. Від гіпертрофії лівого шлуночка до гіпертензивного серця. Зміна парадигми / В.М. Жебель, С.Е. Лозинський // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 6. – С. 88-93.
29. Зайчик А.Ш. Патологическая физиология. Патохимия / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов – СПб.: Элби-СПб, 2007. – Т. 2. – С. 345-380.
30. Здюмаева Н.П. Влияние десмопрессина на агрегацию эритроцитов / Н.П. Здюмаева, В.Н. Левин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2008. –Т.146 (9). – С. 301-303.
31. Иванова Л.Н. Водно-солевой баланс и его регуляция / Л.Н. Иванова // Современное естествознание. – М.: МАГИСТР-ПРЕСС. – 2000. – Т.8. – С. 353-360.
32. 33. Кардиопротекторы / [Чекман И.С., Горчкова Н.И., Французова С.Б. и соавт.]. – Киев, 2005. – 204 с.
33. Квитницкая – Рыжова Т.Ю. Возрастные структурные особенности реакции секреторных и сократительных кардиомиоцитов на введение вазопрессина / Т.Ю. Квитницкая –

- Рыжова, А.С. Ступина, Г.В. Хаблак // Проблемы старения и долголетия – 2005. – Т.14(4). – С. 323-331.
34. Козлов С.В. Гетероморфность строения стенки сердца человека по данным сканирующей электронной микроскопии / С.В. Козлов // Вісник проблем біології і медицини. – 2008. – № 4. – С.150–154.
35. Козлов С.В. Структурные основы ремоделирования левого желудочка при развитии хронической сердечной недостаточности / С.В. Козлов, Э.Г. Топка, В.А. Юсков // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – № 2. – С.168-173.
36. Коноплева Л.Ф. Хроническая правожелудочковая сердечная недостаточность: патогенез, клиническое течение и лечение / Л.Ф. Коноплева // Здоров'я України. – 2012. – № 5. – С. 50-51.
37. Корнійкова І.П. Морфофункціональні перетворення гіпофіза під впливом гіпергідратаційних порушень водно-солевого обміну організму: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / І.П. Корнійкова – Луганськ, 2012. – 19 с.
38. Кровопостачання серця щура в нормі та при дії сиднокарба / В.О. Козлов, О.Л. Дроздов, О.С. Кошелєв [та ін.] // Морфологія. – 2008. –Т. 11(4). – С. 20-23.
39. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич– К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
40. Леншин П.А. Структурно-функциональные изменения легких у больных хронической почечной недостаточностью по данным зональной рентгеноденситометрии и компьютерной томографии / П.А. Леншин, И.О. Маслова, А.В. Леншин // Бюлетень. – 2005. – № 20. – С. 68-72.
41. Лечение аритмий: пути повышения эффективности и безопасности антиаритмических препаратов: монография

- / В.И. Денисюк, Г.В. Дзяк, В.М. Мороз. – Винница: ГП ГКФ, 2005. – 640 с.
42. Лобко П.И. Вариантная анатомия рельефа внутренней поверхности желудочков сердца человека / П.И. Лобко, А.Р. Ромбальская // Клініч. анатомія та оперативна хірургія. – 2005. – № 1. – С. 61–64.
43. Макарова Н.В. Статистика в Excel. Учебное пособие / Н.В. Макарова, В.Я. Трофимец – М.: Финансы и статистика. – 2002. – 368 с.
44. Макро- та мікроелементи (обмін, патологія та методи визначення): монографія / М.В. Погорелов, В.І. Бумейстер, Г.Ф. Ткач, [та ін.], – Суми: Вид-во СумДУ, 2010. – 147 с.
45. Меерсон Ф.З. Адаптация, деадаптация и недостаточность сердца / Ф.З. Меерсон – М.: Медицина, 1977. – 344 с.
46. Методика експериментального відтворення водно-електролітних розладів / В.З. Сікора, Г.Ф. Ткач, В.І. Бумейстер [та ін.] // Матеріали науково-практичної конференції "Морфологічний стан тканин і органів систем організму в нормі та патології", Тернопіль 10-11 червня 2009 р. – С. 160-161.
47. Методики приготування проб основних біологічних об'єктів для ААС / М.В. Погорелов, О.В. Гордієнко, Є.В. Гусак // Матеріали науково-практичної конференції «Мікроелементози в клінічній медицині», Суми 21-23 квітня 2010 р. – 2010. – С. 235.
48. Мима М.Горн. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс: Пер. с англ. / М.Горн Мима, И.Хейтц Урсула, Л.Сверинген Памела. – СПб.: БИНОМ, "Невский диалект", 1999. – 320 с.
49. Митрофанова Л.Б. Макроскопический и органомерический анализ сердца в патологии. Пособие для врачей

- / Л.Б. Митрофанова, Х.К. Аминева; под ред. проф. Г.Б. Ковальского. – Санкт-Петербург. ГПАБ, 1998. – 60 с.
50. Мішалов В.Д. Поліморфізм мітохондрій у складі скоротливих кардіоміоцитів передсердь щурів в умовах хронічної алкогольної інтоксикації / В.Д. Мішалов, О.В. Дунаєв // Морфологія. – 2007. – Т.1(3). – С.54 - 61.
51. Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца / С.С. Михайлов. – М.: Медицина, 1987. – 288с.
52. Моруков Б.В. Водно-солевой обмен и функции почек в космических полетах и наземных модельных экспериментах / Б.В. Моруков, В.Б. Носков // Российский физиологический журнал. – 2003. – № 3. – С. 356-364.
53. Морфометричний аналіз вікової перебудови серцевого м'яза в експериментальних тварин / М.С. Гнатюк, Л.В. Татарчук, О.Б. Ясиновський [та ін.] // Вісник морфології. – 2010. – Т.16 (1). – С. 150-153.
54. Нечесова Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т.А.Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 7-14.
55. Ноздрачев А.Д. Анатомия крысы (Лабораторные животные) /А.Д. Ноздрачев, Е.Л. Поляков; под. ред. акад. А.Д. Ноздрачева – С.Пб.: Издательство «Лань». – 2001. – 446 с.
56. Основы гистологической техники / Д.Э. Коржевский, А.В. Гиляров. – С.Пб.: СпецЛит. – 2010. – 95 с.
57. Патологическая физиология заболеваний сердечно-сосудистой системы: Руководство / Л.С. Лилли, Э.М. Антман, Д.А. Биттл [и др.]; пер.с англ. под ред. Д.М. Аронова – М.: Бином Лаборатория знаний, 2003. – 598 с.

58. Петрук Н.С. Сучасна концепція розвитку спеціалізованих міжклітинних з'єднань кардіоміоцитів / Н.С. Петрук, І.В. Твердохліб // Морфологія. – 2009. – Т. 111 (2). – С. 6 -13.
59. Погорєлова О.С. Масометричні показники серця щурів різних вікових груп / О.С. Погорєлова // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2007. – Т. 7 (2). – С. 125-126.
60. Погорєлова О.С. Структурно-метаболичні зміни сердець щурів різного віку в нормі та в умовах експериментальних мікроелементозів груп / О.С. Погорєлова // Морфологія. – 2008. – Т. 11(2). – С. 47-55.
61. Применение окраски ГОФП-методом для выявления повреждений миокарда различного генеза / Р.А. Серов, Г.А. Чекарева, К.К. Рагузин [и др.] // Архив патологии. – 1977. – Т. 34. – № 5. – С. 70-72.
62. Пришляк А.М. Інформаційний аналіз особливостей структурної перебудови шлуночків серця під впливом хлориду кадмію / А.М. Пришляк, М.С. Гнатюк, І.О. Стахурська // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16 (1). – С. 202-205.
63. Резник А.Г. Судебно-медицинская оценка гидратации сердца при некоторых причинах смерти / А.Г Резник // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 4. – С. 58-61.
64. Руководство по анестезиологии и реаниматологии под ред. Ю.С. Полушина. – СПб: eBook, 2004. – 919 с.
65. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 56-58.
66. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д.С. Саркисов. – М. Медицина. – 1997. – 230с.
67. Сердечно-сосудистые заболевания у пожилых / под ред. А.И. Дядька, А.Э. Багрия. – К.: ООО «Люди в белом», 2013. –170 с.

68. Сікора В.З. Вікові особливості морфофункціональних перетворень міокарда в нормі та в умовах впливу ушкоджуючих чинників (огляд літератури) / В.З. Сікора, О.С. Ярмоленко // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2013. – № 3. – С. 263 – 274.
69. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / Скальный А.В. – М.: Издательский дом «Оникс 21 век»: Мир, 2004. – 216 с.
70. Стрес і хвороби системи кровообігу: посібник / під. ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – Київ: ДУ "Національний науковий центр "Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска", 2015. – 354 с.
71. Струков А.И. Патологическая анатомия: учебник /А.И. Струков, В.В. Серов. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2015. – 880с.
72. Сухоруков В.П. Водно-электролитный обмен, нарушения и коррекция: учебное пособие для врачей и курсантов ФУВ / В.П. Сухоруков. – Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2006. – 143 с.
73. Сучасні підходи до виділення, культивування та реєстрації скорочень кардіоміоцитів тварин різного віку / К.В.Тарасова, Т.С. Лагодич, О.О. Лінник., В.Г. Шевчук // Проблемы старения и долголетия. – 2011. – Т. 20 (3). – С. 273-290.
74. Сучасні уявлення про водно-сольовий обмін / М.В. Погорєлов, В.І. Бумейстер, Г.Ф. Ткач [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип. 2. – С. 8 -14.
75. Творко В.М. Морфофункціональні особливості міокарда при адаптації організму до загального зневоднення: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / В.М. Творко – Тернопіль, 2002. – 19 с.
76. Трач-Росоловська С.В. Морфометрична оцінка ремоделювання серця щурів різного віку в динаміці

- стрептозотоцинінінукованого цукрового діабету / С.В. Трач-Росоловська // Вісник експериментальних досліджень. – 2011. – № 3. – С. 91-95.
77. Ультраструктура и стереология кардиомиоцитов при развитии регенераторно-пластической недостаточности миокарда в онтогенезе / Л.М. Непомнящих, Е.Л. Лушникова, Н.А. Молодых и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151(1). – С. 88-94.
78. Хара М.Р. Вікові та статеві особливості перебігу серцево-судинної патології (огляд літератури) / М.Р. Хара, А.А. Лепявко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2009. – № 2. – С. 9-14.
79. Цибенко В.О. Фізіологія серцево-судинної системи: підр. / В.О. Цибенко. – К.: Фітосоціоцентр. 2002. – 248 с.
80. Шлопов В.Г. Патологічна анатомія: підр. / В.Г. Шлопов. – Вінниця: "Нова книга". 2004. – 768с.
81. Шляхи регенерації міокарда / О.І. Дельцова, С.Б. Геращенко, Ю.Б.Чайковський [та ін] // Серце і судини. – 2012. – № 2. – С. 96-101.
82. Щербина А.Ю. Изменения относительной массы сердца крыс разного возраста под воздействием гравитационных перегрузок / А. Ю. Щербина // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16 (2). – С. 360-363.
83. Ярмоленко О.С. Аналіз морфометричних показників міокарда щурів різного віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації / О.С. Ярмоленко // Вісник морфології – 2014. – Т. 20 (1). – С. 188-191.
84. Ярмоленко О.С. Морфологічні зміни міокарда тварин старечого віку за умов тяжкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідратації / О.С. Ярмоленко // II Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини», 16 - 18 квітня 2014 р.: мат. конф. – Суми: Вид-во СумДУ, 2014. – С. 101.

85. Ярмоленко О.С. Особливості морфологічної перебудови міокарду щурів старечого віку за умов впливу гіпоосмолярної гіпергідратації / О.С. Ярмоленко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Т.14 (4). – С. 246-249.
86. Ярмоленко О.С. Перспективы исследования стенки сердца с помощью растровой электронной микроскопии / О.С. Ярмоленко, О.А. Приходько // XVIII Российский Симпозиум по растровой электронной микроскопии и аналитическим методам исследования твердых тел, 3-7 июня 2013 г.: мат. конф. – Черногловка: Издат-во ИПТМ РАН, 2013г. – С. 510-511.
87. Ярмоленко О.С. Порівняльна характеристика макроскопічної будови серця інтактних щурів різних вікових груп / О.С. Ярмоленко, І.О. Богдашкіна // I Міжнародна науково-практична конференція студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання теоритичної та клінічної медицини», 10 - 12 квітня 2013 р.: мат. конф. – Суми : Вид-во СумДУ, 2013. – С. 56.
88. Ярмоленко О.С. Якісний аналіз змін міокарду щурів різних вікових груп за умов гіпергідратації організму / О.С. Ярмоленко // Український морфологічний альманах. – 2013. – Т. 11 № 3. – С. 69-72.
89. Acute polydipsia and water intoxication in first episode schizophrenia / D. Zilles, A. Hasan, O. Gruber [et all] // J Psychiatry. – 2010. – Vol. 44(5) – P.489.
90. Adler S.M. Disorders of body water homeostasis in critical illness / S.M. Adler, J.G. Verbalis // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 2006. – Vol. 35(4). – P. 873-894.
91. Advancing knowledge of right ventricular pathophysiology in chronic pressure overload: Insights from experimental studies / J. Guihaire, P.E. Noly, S. Schrepfer, O. Mercier // Arch Cardiovasc Dis. – 2015. – [Epub ahead of print].

92. Age-related divergent remodeling of the cardiac extracellular matrix in heart failure: collagen accumulation in the young and loss in the aged / M.A. Horn, H.K. Graham, M.A. Richards [et all] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2012. – Vol. 53(1). – P. 82-90.
93. Alcázar Arroyo R. Electrolyte and acid-base balance disorders in advanced chronic kidney disease / R. Alcázar Arroyo // *Nefrologia.* – 2008. – Vol. 28. – P. 87-93.
94. Aldana-Valenzuela C. Oxytocin and syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic neonatal hormone. Case report of early severe hyponatremia and literature review / C. Aldana-Valenzuela, J.A. Prieto-Pantoja, A. Hernández-Acevedo // *Ginecol Obstet Mex.* – 2010. – Vol. 78 (12). – P. 692-696.
95. Aldosterone/Renin Ratio Determines Peripheral and Central Blood Pressure Values Over a Broad Range / A. Tomaschitz, W. Maerz, S. Pilz [et all] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 2171-2180.
96. Anversa P. Cardiac regeneration / P. Anversa, A. Leri, J. Kajstura // *Jornal of American College of Cardiology.* – 2006. – Vol. 47(9). – P. 1769-1776.
97. Aquaporin-4 in the heart: expression, regulation and functional role in ischemia. / A. Rutkovskiy, K.O. Stenslokken, L.H. Mariero [et all] // *Basic Res Cardiol.* – 2012. – Vol. 107(5). – P. 280.
98. Atrial secretion of B-type natriuretic peptide / J.P. Goetze, L. Friis-Hansen, J.F. Rehfeld [et all] // *Eur. Heart J.* – 2006. – № 27(14). – P. 648-650.
99. Avasthi G. Acute renal failure in medical and surgical intensive care units – a one year prospective study / G. Avasthi, J.S. Sandhu, K. Mohindra // *Ren Fail.* – 2003. – Vol. 25(1). – P. 105-113.
100. Berk B.C. ECM remodeling in hypertensive heart disease / B.C. Berk, K. Fujiwara, S. Lehoux // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 568–575.

101. Bhave G. Body Fluid Dynamics: Back to the Future / G. Bhave, E.G. Neilson // *J Am Soc Nephrol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 2166–2181.
102. Butala S.J. Atomic absorption spectrophotometry methodology for the quantitative analysis of mercury in fish and hair / S.J. Butala, L.P. Scanlan, S.N. Chaudhuri // *J Food Prot* November. – 2006. – Vol. 69 (11). –P. 2720-2728.
103. Cardiac mast cell regulation of matrix metalloproteinase-related ventricular remodeling in chronic pressure or volume overload / J.S. Janicki, G.L. Brower, J.D. Gardner, M.F. Forman // *Cardiovasc Res.* – 2006. – № 69 (3) – P. 657-665.
104. Cardiac myocytes' dynamic contractile behavior differs depending on heart segment / E.J. de Souza, W. Ahmed, V. Chan [et all] // *Biotechnology and bioengineering.* – 2013. – Vol. 110 (2). – P. 628-636.
105. Central osmotic regulation of sympathetic nerve activity / G.M. Toney, Q. Chen, M. Cato [et all] // *Acta Physiologica Scandinavica.* – 2003. – № 177. – P. 43-55.
106. Characterising the myocardial interstitial space: the clinical relevance of non-invasive imaging / S.K. White, D.M. Sado, A.S. Flett [et all] // *Heart:* – 2012. – Vol. 98(5). – P.773-779.
107. Chaudhary K.R. Mitochondria and the aging heart / K.R. Chaudhary, H. El-Sikhry, J.M. Seubert // *Journal of Geriatric Cardiology* – 2011. – Vol. 8. – P. 159–167.
108. Chien K.R. Cardiogenesis and the complex biology of regenerative cardiovascular medicine / K.R. Chien, I.J. Dominian, K.K. Parker // *Science.* – 2008. – Vol. 322. – P. 1494–1497.
109. Clarke M. Cell death in the cardiovascular system / M. Clarke, M. Bennett, T. Littlewood // *Heart.* – 2007. – Vol. 93(6) – P. 659–664.
110. Controlling the contractile strength of engineered cardiac muscle by hierarchal tissue architecture / A.W. Feinberg, P.W. Alford, H. Jin [et all] // *Biomaterials.* – 2012. – № 33. – P. 5732-41.

111. Cooperative coupling of cell-matrix and cell-cell adhesions in cardiac muscle / M.L.Mc Cain, H. Lee, Y. Aratyn-Schaus [et all] // *Biophysics and computational biology*. – 2012. – Vol. 109. – P. 9881-9886.
112. Diagnosis and management of fluid overload in heart failure and cardio-renal syndrome: the "5B" approach / C. Ronco, M. Kaushik, R. Valle, [et all] // *Seminars in nephrology*. – 2012. – Vol. 32(1). – P. 129-141.
113. Differential responses of the right ventricle to abnormal loading conditions in mice: pressure vs. volume load / B. Bartelds, M.A. Borgdorff, A.S. Oosten [et all] // *European Journal of Heart Failure*. – 2011. – Vol. 13. – P. 1272-1282.
114. Direct measurement of transmural laminar architecture in the anterolateral wall of the ovine left ventricle: new implications for wall thickening mechanics / K.B. Harrington, F.Rodriguez, A. Cheng [et all] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2005. - Vol. 288(3). – P.1324 - 1330.
115. Doenst T. Spotlight on metabolic remodeling in heart failure / T. Doenst, E.D. Abel // *Cardiovasc. Res*. – 2011. – Vol. 90. – P. 191–193.
116. Dorn G.W. Mitochondrial dynamics in heart disease / G.W. Dorn // *Biochimica et biophysica acta*. – 2013. – Vol. 1833 (1). – P. 233-241.
117. Effect of ACE2 and angiotensin-(1–7) in a mouse model of early chronic kidney disease / M. Dilauro, J. Zimpelmann, S.J. Robertson [et all] // *Am J Physiol Renal Physiol Jun*. – 2010. –Vol. 298. –P. 1523 - 1532.
118. Electrothermal atomic absorption spectrophotometry of nickel in tissue homogenates / F.W. Sunderman, A. Marzouk, M.C. Crisostomo [et all] // *Annals of Clinical and Laboratory Science*. – 2001. – Vol. 15, Issue 4. – P. 299-307.
119. Endothelin-1 receptor blockade induces upregulation of renin-angiotensin-aldosterone system expression in terms of blood pressure regulation / Bo Yang, Yun-Dai Chen, Tian-De Li [et all] / *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Jun*. – 2010. –Vol. 11. – P.119 - 123.

120. Estrogen attenuates chronic volume overload induced structural and functional remodeling in male rat hearts / J.D. Gardner, D.B. Murray, T.G. Voloshenyuk [et all] // *American Journal of Physiology Heart and Circulation Physiol.* – 2010. – Vol. 298 (2). – P.497–504.
121. Fan S. Extracellular volume expansion in peritoneal dialysis patients / S. Fan, R.H. Sayed, A. Davenport // *The International journal of artificial organs.* – 2012. – Vol. 35(5). – P. 338-345.
122. Fiaccadori E. Fluid overload in acute kidney injury: an underestimated toxin? / E. Fiaccadori // *G Ital Nefrol.* – 2011. –Vol. 28(1). – P.11.
123. Forensic aspects of water intoxication: four case reports and review of relevant literature / N. Radojevic, B. Bjelogrljic, V. Aleksic [et all] // *Forensic Sci Int.* – 2012. – Vol. 220 (1-3). –P.1-5.
124. Friehs I. Increased susceptibility of hypertrophied hearts to ischemic injury / I. Friehs, P.J. del Nido // *Ann Thorac Surg.* – 2003. – Vol. 75(2). – P. 678 - 684.
125. Funayama M. Central pontine demyelolysis following water intoxication in schizophrenia / M. Funayama, T. Hisamatsu, A. Koreki // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 125(2-3). – P.300-301.
126. Functional screening identifies miRNAs inducing cardiac regeneration / A. Eulalio, M. Mano, M. Dal Ferro // *Nature.* – 2012. – Vol. 492 (7429). – P.376-381.
127. Guyton A.C. The body fluid compartments: extracellular and intracellular fluids; interstitial fluid and edema / A.C. Guyton, J.E. Hall // In: *Textbook of Medical Physiology.* – Philadelphia, PA: Saunders, 2000. – P. 264–278.
128. Hachim K. Obstetrical acute renal failure. Experience of the nephrology department, Central University Hospital ibn Rochd, Casablanca / K. Hachim, K. Badahi, M. Benghanem // *Nephrologie.* – 2001. – Vol. 22(1). – P. 29-31.

129. Hausenloy. D.J. Mitochondrial dynamics as a novel therapeutic target for treating cardiac disease / D.J. Hausenloy // *The Bulletin of The British Society for Cardiovascular Research*. – 2013. – Vol. 26 (1). – P.11–22.
130. Hypertension and microvascular remodelling / F. Feihl, L. Liaudet, B.I. Levy [et all] // *Cardiovasc. Res*. – 2008. – Vol. 78. – P. 274–285.
131. Hyponatraemia and brain oedema in newborns following oral water intoxication during prolonged labour / K.N. Walter, J. Montgomery, P. Amess [et all] // *Klin Padiatr*. – 2012. – Vol. 224(4). – P. 266 - 267.
132. Hyponatremia Treatment Guidelines 2007: Expert Panel Recommendations / J.G.Verbalis, S.R. Goldsmith, A. Greenberg [et all] // *The American Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 120 (11A), P.1–21.
133. Hyponatremic encephalopathy after excessive water ingestion prior to pelvic ultrasound: neuroimaging findings / G. Yalcin-Cakmakli, K.K. Oguz, A. Shorbagi [et all] // *Intern Med*. – 2010. –Vol. 49(16). – P.1807-1811.
134. Influence of plasma osmolality on baroreflex control of sympathetic activity/ Megan M., Wenner C., Rose W. [et all] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2007. – № 293. – P. 2313–2319.
135. Influence of Raised Plasma Osmolality on Clinical Outcome after Acute Stroke / A. Bhalla, S. Sankaralingam, R. Dundas [et all] // *Stroke*. – 2000. – № 31. – P. 2043-2048.
136. Ishihata A. Role of angiotensin II and endothelin-1 receptors in aging-related functional changes in rat cardiovascular system / A. Ishihata, Y. Katanano // *Ann N Y Acad Sci*. – 2006. – № 1067. – P. 173-181.
137. Judge S. Cardiac mitochondrial bioenergetics, oxidative stress, and aging / S. Judge, C. Leeuwenburgh // *Am J Physiol Cell Physiol*. – 2007. – № 292 (6) – P. 1983-92.
138. Kamel K.S. The importance of distal delivery of filtrate and residual water permeability in the pathophysiology of hyponatremia / K.S. Kamel, M.L. Halperin // *Nephrol Dial Transplant*. – 2012. – Vol. 27(3). – P. 872 - 875.

139. Karet F.E. Disorders of water and acid-base homeostasis / F.E.Karet // *Nephron Physiol.* – 2011. - Vol. 118(1). - P. 28-34.
140. Kimmerly D.S. Hypovolemia and neurovascular control during orthostatic stress / D.S. Kimmerly, J.K. Shoemaker // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 645–655.
141. Krediet R.T. Cardiovascular risk in the peritoneal dialysis patient / R.T.Krediet, O. Balafa // *Nat Rev Nephrol.* – 2010. – Vol. 6, № 8. – P. 451-460.
142. Left ventricular morphology, global and longitudinal function in normal older individuals: a cardiac magnetic resonance study / Nikitin N.P., Loh P.H., de Silva R. [et all] // *Int J Cardiol.* – 2006. – Vol. 108(1). – P. 76-83.
143. Liamis G. A Review of Drug-Induced Hyponatremia / G. Liamis, H.Milionis, M. Elisaf // *American Journal of Kidney Diseases.* – 2008. – Vol. 52, № 1. – P. 144-153.
144. Lie J.T. New histochemical method for morphologic diagnosis of early stages of myocardial ischemia / J.T. Lie, K.F. Holley, W.R. Kampa // *Mayo Clin Proc.* – 1971. – Vol. 46(5). – P. 319 – 327.
145. Loh J.A. Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease / J.A. Loh, J.G. Verbalis // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* – 2008. – Vol. 37(1). – P. 213-234.
146. Martínez M.J. Hyponatremia: classification and differential diagnosis / M.J. Martínez // *Endocrinol Nutr.* – 2010. – Vol. 57 (2). – P. 2-9.
147. Mechanical modulation of the transverse tubular system of ventricular cardiomyocytes / T.G. McNary, K.W. Spitzer, H. Holloway [et all] // *Progress in Biophysics and Molecular Biology.* – 2012. – Vol. 110 (2-3). – P. 218-225.
148. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease / J. Diez, A. Gonzalez,

- B. Lopez [et all] // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2005. – Vol. 2. – P. 209–216.
149. Middle age aggravates myocardial ischemia through surprising upholding of complex II activity, oxidative stress, and reduced coronary perfusion / E. Mourmoura, M. Leguen, H. Dubouchaud [et all] // *Age (Dordr.)*. – 2011. – Vol. 33 (3). – P. 321–336.
150. Meldonium as a corrector of the morphofunctional state of the heart in experimental hypoosmolar overhydration / O. Yarmolenko, V. Sikora, V. Bumeister [et all] // *International Journal of Innovations in Biological and Chemical Sciences.* – 2015. – Vol. 6. – P. 17-22.
151. Molecular mechanisms of antidiuretic effect of oxytocin / C. Li, W. Wang, S.N. Summeret [et all] // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2008. – Vol. 19. – P. 225–232.
152. Morphometric, quantitative, and three-dimensional analysis of the heart muscle fibers of old rats: transmission electron microscopy and high-resolution scanning electron microscopy methods / D.P. Cury, F.J. Dias, M.C. Sosthenes [et all] // *Microsc Res Tech.* – 2013. – Vol. 76(2). – P. 184-195.
153. Myocyte shape regulates lateral registry of sarcomeres and contractility / P.L. Kuo, H. Lee, M.A. Bray [et all] // *The American Journal of Pathology.* – 2012. – Vol. 181 (6) – P. 2030-2037.
154. Myofibrillar architecture in engineered cardiac myocytes / K.K. Parker, J. Tan, C. S. Chen, L. Tung // *Circ. Res.* – 2008. – № 103. – P. 340-342.
155. Nguyen M.K. New insights into the pathophysiology of the dysnatremias: a quantitative analysis / M.K. Nguyen, I. Kurtz // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2004. – № 287. – P. 172–180.
156. Nutritional problems, overhydration and the association with quality of life in elderly dialysis patients / I.K. Lagreid, A. Bye, K. Aasarod, M. Jordhoy // *International urology and nephrology.* – 2012. – Vol. 44(6). – P. 1885-1892.

157. Ong S.B. New roles for mitochondria in cell death in the reperfused myocardium / S.B. Ong and A.B. Gustafsson // *Cardiovasc Res* – 2012. – № 94 (2). – P. 190-196.
158. Orchard C. t-Tubules and sarcoplasmic reticulum function in cardiac ventricular myocytes / C.Orchard, F.Brette // *Cardiovasc Res.* – 2008. – № 77. – P. 237–244.
159. Osmoregulation in water-deprived rats drinking hypertonic saline: effect of area postrema lesions/ V. Edward Stricker, F. Carl Craver, S. Kathleen Curtis [et all] // *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.* – 2001. – № 280. – P. 831–842.
160. Parker K.K. Extracellular matrix, mechanotransduction and structural hierarchies in heart tissue ingeneering / K.K. Parker, D.E. Ingber // *Phil. Trans.R.Soc.B.* – 2007. –№ 362. – P.1267-1279.
161. Passeron A. Hyponatremia: from physiopathology to practice / A. Passeron, S. Dupeux, A. Blanchard // *Rev Med Interne.* – 2010. – Vol. 31(4). – 277-286.
162. Pietuch A. Membrane tension homeostasis of epithelial cells through surface area regulation in response to osmotic stress / A. Pietuch, B.R. Brückner, A. Janshoff // *Biochim Biophys Acta.* – 2013. – № 1833 (3). – P. 712-722.
163. Pressure overload induces early morphological changes in the heart / C. A. Souders, T. K. Borg, I. Banerjee [et all] // *The American journal of pathology.* – 2012. – Vol. 181(4). – P. 1226-1235.
164. Proteasome malfunction activates macroautophagy in the heart / Q. Zheng, H.Su, Z. Tian, X. Wang // *Am J Cardiovasc Dis.* – 2011. – Vol.1 (3) – P. 214–226.
165. Rahman M. Interdialytic weight gain, compliance with dialysis regimen, and age are independent predictors of blood pressure in hemodialysis patients / M. Rahman, A.R. Sehgal, M.C. Smith // *Am J Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 35. – P. 257-265.

166. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure / A.S. Maisel, P. Krishnaswamy, R.M. Nowak [et all] // *N Engl J Med* – 2002. – Vol.347. – P.161-167.
167. Remodelling of specialised domains of the sarcolemma in heart failure; reorganisation of the intercalated disc revealed by nano-scale imaging / C. Pinali, H.J Bennett, J.B Davenport [et all] // *Heart*. –2014. – Vol. 100 Suppl. 3 – P.103-104.
168. Sa D. D. The role of natriuretic peptides in heart failure / D.D. de Sa, H.H. Chen // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2008. – № 10(3). – P. 182-189.
169. Savitha S. Mitochondrial membrane damage during aging process in rat heart: potential efficacy of L-carnitine and DL alpha lipoic acid / S. Savitha, C. Panneerselvam // *Mech Ageing Dev.* – 2006. – Vol. 127(4). – P. 349-355.
170. Schiffl H. Oliguria, fluid overload and recovery of renal function from acute renal failure requiring renal replacement therapy / H. Schiffl, S.M. Lang // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. – Vol. 26(12). – P.4150.
171. Structural and biomechanical characterizations of porcine myocardial extracellular matrix / B. Wang, M. Tedder, C. E. Perez [et all] // *Journal of materials science. Materials in medicine.* – 2012. – Vol. 23(8). – P. 1835-1847.
172. Swift F. Calcium release units in heart failure: that's about the size of it / F. Swift, G. Christensen // *National Library of Medicine. Cardiovascular research.* – 2012. – Vol. 95(4). – P. 397-398.
173. Temporal valuation of cardiac myocyte hypertrophy and hyperplasia in male rats secondary to chronic volume overload / Y. Du, E. Plante, J.S. Janicki, G.L. Brower // *The American Journal of Pathology.* – 2010. – Vol. 177(3). – P. 1155–1163.
174. The accuracy of plasma natriuretic peptide levels for diagnosis of cardiac dysfunction and chronic heart failure in community-dwelling

- elderly: a systematic review / B.Vaes, W. de Ruijter, J. Gussekloo, J. Degryse // *Age and Ageing*. – 2008. – Vol. 38(6). – P.655-662.
175. The intracellular redox state is a core determinant of mitochondrial fusion / T. Shutt, M. Geoffrion, R.Milne [et all] // *EMBO Reports*. – 2012. – Vol. 13 (10). – P. 909-915.
176. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients / V. Wizemann, P.Wabel, P.Chamney [et all] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2009. – Vol. 24(5). – P. 1574-1579.
177. Three-dimensional architecture of cardiomyocytes and connective tissue in human heart revealed by scanning electron microscopy / Y. Kanzaki, F. Terasaki, M. Okabe, S. Fujita // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122(19). – P. 1973-1974.
178. Three-dimensional modeling and quantitative analysis of gap junction distributions in cardiac tissue / D.P. Lackey, E.D. Carruth, R.A. Lasher, J.Boenisch // *Annals of Biomedical Engineering*. – 2011. – Vol. 39 (11). – P. 2683-2694.
179. Three-dimensional reconstruction of cardiac sarcoplasmic reticulum reveals a continuous network linking transverse-tubules: this organization is perturbed in heart failure / C. Pinali, H. Bennett, J.B. Davenport, A.W. Trafford, A. Kitmitto // *Circ Res*. – 2013. – Vol. 113(11). – P. 1219-1230.
180. Tilley M.A. Acute water intoxication during military urine drug screening / M.A. Tilley, C.L. Cotant // *Mil Med*. – 2011. – Vol. 176 (4). – P. 451–453.
181. Tuunaen H. Metabolic remodeling in human heart failure / H. Tuunainen, J. Knuuti // *Cardiovascular Research*. – 2011. – Vol. 90. – P. 251-257.
182. Water-electrolyte abnormalities during pregnancy: maternal and fetal complications (about a case) / F. Guillibert, M.N. Varlet, B. Hammel [et all] // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. – 2009. –Vol. 38(1). – P.94-97.

183. Water intoxication due to oxytocin / J.L. Jover, E. Gregori, J.P. García, C. Martínez / *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* – 2008. –Vol. 55 (7). – P. 450-452.
184. Yarmolenko O.S. Three-dimensional organization in the myocardium of rats at severe hypoosmolar overhydration / O.S. Yarmolenko, I.V. Bolotna, O.A. Prychodko // 6th International Student Medical Congress in Košice 25th – 27th of June, 2014: *Folia Medica Cassoviensia* – T.69, N. 1, Suppl. 1, Košice, Slovakia. – 2014 – P. 119.
185. Yarmolenko O.S. Changes of the heart at hypoosmolar overhydration / O.S. Yarmolenko, C.N. Uwakwem // III International scientific conference of students and young scientists «Topical issues of theoretical and practical medicine», 23th-24th of April 2015: Abstract book. – Sumy: Pub. of SSU, 2015. – P. 170-171.
186. Zareba S. Determination of Fe (II) and Zn (II) by spectrophotometry, atomic absorption spectrometry and ions chromatography methods in Vitrum / S. Zareba, K. Szarwilo, A. Pomykalski // *Farmaco.* – 2005. – Vol. 60 (5). – P. 459-464.
187. Zoccali C. Arterial pressure components and cardiovascular risk in end-stage renal disease / C. Zoccali // *Nephrol Dial Transplant* – 2003. – Vol. 18. – P. 249-252.

ДОДАТОК А

Таблиця А.1

Кардіометричні показники сердець тварин контрольної серії, (M ± m)

| Вік тварин Показник | 3 місяці | 8 місяців | 22 місяці |
|------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Маса щура, г | 157,1 ± 1,59 | 250,31 ± 2,82 | 302,73 ± 3,35 |
| ЧМС, г | 0,632 ± 0,004 | 0,991 ± 0,008 | 1,161 ± 0,01 |
| МЛШ, г | 0,35 ± 0,003 | 0,587 ± 0,004 | 0,719 ± 0,005 |
| МПШ, г | 0,193 ± 0,002 | 0,266 ± 0,002 | 0,279 ± 0,003 |
| МП, г | 0,089 ± 0,001 | 0,139 ± 0,002 | 0,163 ± 0,002 |
| СІ, x10 ³ | 4,03 ± 0,03 | 3,98 ± 0,02 | 3,83 ± 0,016 |
| Ш | 0,555 ± 0,005 | 0,45 ± 0,002 | 0,39 ± 0,002 |
| ПСЛШ, см ² | 0,82 ± 0,015 | 1,285 ± 0,018 | 1,51 ± 0,02 |
| ПСПШ, см ² | 1,02 ± 0,02 | 1,475 ± 0,021 | 1,685 ± 0,02 |
| П | 0,81 ± 0,004 | 0,87 ± 0,008 | 0,896 ± 0,004 |

Таблиця А. 2

**Гістоморфометричні показники міокарда тварин контрольної серії,
(M ± m)**

| Вік тварин Показник | 3 місяці | 8 місяців | 22 місяці |
|------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| ДКМЛШ, мкм | 10,19 ± 0,03 | 14,44 ± 0,03 | 16,33 ± 0,07 |
| ДЯКМЛШ, мкм | 4,05 ± 0,019 | 5,24 ± 0,02 | 5,57 ± 0,04 |
| ДКМПШ, мкм | 10,45 ± 0,004 | 13,22 ± 0,035 | 15,57 ± 0,07 |
| ДЯКМПШ, мкм | 4,19 ± 0,0186 | 5,098 ± 0,019 | 5,74 ± 0,035 |
| ВОКМЛШ, % | 85,13 ± 0,05 | 84,23 ± 0,045 | 83,34 ± 0,05 |
| ВОСЛШ, % | 7,42 ± 0,014 | 6,04 ± 0,016 | 5,28 ± 0,02 |
| ВОСТЛШ, % | 7,45 ± 0,03 | 9,73 ± 0,03 | 11,38 ± 0,03 |
| СТКМВЛШ | 0,1748 ± 0,0005 | 0,1872 ± 0,0006 | 0,1999 ± 0,0008 |
| ВОКМПШ, % | 85,25 ± 0,04 | 83,78 ± 0,06 | 82,95 ± 0,05 |
| ВОСПШ, % | 7,32 ± 0,015 | 5,86 ± 0,017 | 5,19 ± 0,02 |
| ВОСТПШ, % | 7,43 ± 0,03 | 10,36 ± 0,046 | 11,86 ± 0,03 |
| СТКМВПШ | 0,1731 ± 0,0006 | 0,1936 ± 0,0009 | 0,2055 ± 0,0008 |

Таблиця А. 3

Показники хімічного складу серця тварин контрольної серії, (М ± m)

| Вік тварин Показ- ник | 3 місяці | 8 місяців | 22 місяці |
|-----------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Цинк, мкг/ г | 153,3 ± 1,65 | 132,22 ± 1,42 p < 0,0001 | 122,1 ± 1,31 p = 0,0004 |
| Залізо, мкг/ г | 152,93 ± 1,54 | 124,79 ± 1,51 p < 0,0001 | 104,77 ± 1,07 p < 0,0001 |
| Калій, мкг/ г | 2541,86 ± 23,01 | 2754,02 ± 16,72 p < 0,0001 | 2636,68 ± 20,16 p = 0,0012 |
| Натрій, мкг/ г | 1246,61 ± 7,9 | 1257,33 ± 8,49 p = 0,3771 | 1109,58 ± 9,61 p < 0,0001 |
| Кальцій, мкг/ г | 43,27 ± 0,64 | 40,93 ± 0,61 p = 0,0245 | 50,87 ± 0,75 p < 0,0001 |
| Магній, мкг/ г | 244,86 ± 3,36 | 205,35 ± 2,82 p < 0,0001 | 191,37 ± 2,62 p = 0,0046 |
| Вода, % | 81,13 ± 0,94 | 78,93 ± 0,72 p = 0,0928 | 74,85 ± 0,78 p = 0,0032 |

Таблиця А. 4

Кардіометричні показники сердець молодих тварин за умов гіпоосмолярної гіпергідратації, (М ± m)

| Показ- ник | 6-та доба експерименту | | 11-та доба експерименту | | 16-та доба експерименту | | |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| | Конт- роль | Легкий ступінь | Конт- роль | Середній ступінь | Конт- роль | Тяжкий ступінь | Корек-ція тяжкого ступеня |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Маса щура, г | 154,12 ± 2,96 | 170,62 ± 3,61 p = 0,0054 | 157,32 ± 3,22 | 185,14 ± 4,31 p = 0,0001 | 159,86 ± 1,82 | 202,05 ± 3,03 p < 0,0001 | 198,23 ± 2,26 p = 0,0001 |
| ЧМС, г | 0,621 ± 0,005 | 0,694 ± 0,009 p < 0,0001 | 0,634 ± 0,004 | 0,745 ± 0,01 p < 0,0001 | 0,641 ± 0,009 | 0,813 ± 0,010 p < 0,0001 | 0,779 ± 0,005 p < 0,0001 |
| МЛШ, г | 0,341 ± 0,003 | 0,385 ± 0,004 | 0,352 ± 0,004 | 0,415 ± 0,005 | 0,356 ± 0,006 | 0,458 ± 0,003 p < 0,0001 | 0,438 ± 0,004 p < 0,0001 |

Продовж. табл. А. 4

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| МПШ, г | 0,192 ± 0,003 | 0,214 ± 0,002 p = 0,0001 | 0,192 ± 0,004 | 0,226 ± 0,004 p < 0,0001 | 0,194 ± 0,004 | 0,244 ± 0,005 p < 0,0001 | 0,233 ± 0,003 p < 0,0001 |
| МП, г | 0,088 ± 0,003 | 0,095 ± 0,003 p = 0,1300 | 0,089 ± 0,003 | 0,104 ± 0,003 p = 0,0054 | 0,091 ± 0,001 | 0,111 ± 0,002 p < 0,0001 | 0,108 ± 0,003 p = 0,0003 |
| СІ, x10 ³ | 4,03 ± 0,05 | 4,08 ± 0,11 p = 0,6595 | 4,037 ± 0,08 | 4,042 ± 0,076 p = 0,9648 | 4,01 ± 0,03 | 4,02 ± 0,03 p = 0,8184 | 3,93 ± 0,07 p=0,3182 |
| ШІ | 0,563 ± 0,005 | 0,555 ± 0,002 p = 0,1682 | 0,545 ± 0,004 | 0,542 ± 0,006 p = 0,6862 | 0,557 ± 0,014 | 0,532 ± 0,008 p = 0,1521 | 0,533 ± 0,009 p=0,1799 |
| ПСЛШ, см ² | 0,82 ± 0,03 | 0,84 ± 0,05 p = 0,7387 | 0,825 ± 0,033 | 0,85 ± 0,04 p = 0,6401 | 0,82 ± 0,025 | 0,883 ± 0,03 p = 0,1378 | 0,84 ± 0,06 p = 0,5359 |
| ПСПШ, см ² | 1,01 ± 0,04 | 1,09 ± 0,05 p = 0,24 | 1,015 ± 0,05 | 1,14 ± 0,04 p = 0,0795 | 1,025 ± 0,03 | 1,21 ± 0,05 p = 0,0099 | 1,098 ± 0,06 p = 0,3020 |

Таблиця А. 5

**Гістоморфометричні показники сердець молодих тварин за умов
гіпоосмолярної гіпергідратації, (M ± m)**

| Показник | 6-та доба експерименту | | 11-та доба експерименту | | 16-та доба експерименту | | |
|----------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Конт- роль | Легкий ступінь | Конт- роль | Серед- ній ступінь | Конт- роль | Тяжкий ступінь | Корекція тяжкого ступеня |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| ДКМЛШ, МКМ | 10,18 ± 0,05 | 10,33 ± 0,07 p = 0,1118 | 10,19 ± 0,06 | 10,96 ± 0,08 p < 0,0001 | 10,19 ± 0,05 | 11,92 ± 0,1 p < 0,0001 | 11,45 ± 0,09 p < 0,0001 |
| ДЯКМЛШ, МКМ | 4,05 ± 0,04 | 4,06 ± 0,03 p = 0,8455 | 4,06 ± 0,04 | 4,13 ± 0,04 p = 0,2442 | 4,05 ± 0,03 | 4,21 ± 0,04 p = 0,0095 | 4,14 ± 0,05 p = 0,1537 |
| ДКМПШ, МКМ | 10,45 ± 0,05 | 10,12 ± 0,06 p = 0,0018 | 10,44 ± 0,11 | 11,23 ± 0,08 p = 0,0002 | 10,45 ± 0,05 | 11,941 ± 0,08 p < 0,0001 | 11,61 ± 0,07 p < 0,0001 |

Продовж. табл. А. 5

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|----------------|-----------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| ДЯКМПШ, МКМ | 4,19 ± 0,03 | 4,18 ± 0,04 p = 0,8455 | 4,21 ± 0,03 | 4,27 ± 0,06 p = 0,3921 | 4,18 ± 0,04 | 4,38 ± 0,08 p = 0,0493 | 4,26 ± 0,05 p = 0,2400 |
| ВОКМЛШ, % | 85,13 ± 0,05 | 85,06 ± 0,08 p = 0,4752 | 85,11 ± 0,08 | 85,18 ± 0,13 p = 0,6563 | 85,08 ± 0,12 | 85,56 ± 0,13 p = 0,0218 | 85,29 ± 0,1 p = 0,2085 |
| ВОСЛШ, % | 7,42 ± 0,03 | 7,23 ± 0,05 p = 0,0086 | 7,43 ± 0,02 | 7,39 ± 0,04 p = 0,3921 | 7,41 ± 0,02 | 7,53 ± 0,05 p = 0,05 | 7,53 ± 0,04 p = 0,0230 |
| ВОСТЛШ, % | 7,45 ± 0,05 | 7,71 ± 0,05 p = 0,0043 | 7,46 ± 0,06 | 7,43 ± 0,14 p = 0,8478 | 7,45 ± 0,05 | 6,91 ± 0,08 p = 0,0002 | 7,18 ± 0,06 p = 0,0062 |
| СТКМВЛШ | 0,1747 ± 0,0007 | 0,1756 ± 0,0001 p = 0,2319 | 0,175 ± 0,0012 | 0,1735 ± 0,002 p = 0,5346 | 0,1747 ± 0,001 | 0,1688 ± 0,0018 p = 0,0168 | 0,1725 ± 0,0014 p = 0,2299 |
| ВОКМПШ, % | 85,26 ± 0,09 | 84,84 ± 0,13 p = 0,0241 | 85,22 ± 0,07 | 84,81 ± 0,099 p = 0,0070 | 85,26 ± 0,08 | 84,93 ± 0,11 p = 0,0357 | 84,92 ± 0,08 p = 0,0132 |
| ВОСПШ, % | 7,32 ± 0,03 | 7,34 ± 0,04 p = 0,6976 | 7,33 ± 0,02 | 7,41 ± 0,05 p = 0,1682 | 7,32 ± 0,03 | 7,45 ± 0,05 p = 0,0499 | 7,43 ± 0,02 p = 0,0122 |
| ВОСТПШ, % | 7,42 ± 0,06 | 7,82 ± 0,15 p = 0,0328 | 7,45 ± 0,05 | 7,78 ± 0,07 p = 0,0033 | 7,42 ± 0,05 | 7,62 ± 0,09 p = 0,0807 | 7,65 ± 0,06 p = 0,0147 |
| СТКМВПШ | 0,1729 ± 0,0013 | 0,1787 ± 0,0018 p = 0,0259 | 0,1734 ± 0,001 | 0,1791 ± 0,0014 p = 0,0078 | 0,1729 ± 0,0011 | 0,1775 ± 0,0015 p = 0,0329 | 0,1776 ± 0,0011 p = 0,0129 |

Таблиця А. 6

**Показники хімічного складу серця молодих тварин за умов
гіпоосмолярної гіпергідратації, (M ± m)**

| Показ- ник | 6-та доба експерименту | | 11-та доба експерименту | | 16-та доба експерименту | | |
|-----------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Конт- роль | Легкий ступінь | Конт- роль | Середній ступінь | Конт- роль | Тяжкий ступінь | Корекція тяжкого ступеня |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Цинк, мкг/ г | 152,93 ± 3,59 | 149,91 ± 3,52 p = 0,4569 | 154,4 ± 2,34 | 148,73 ± 2,14 p = 0,1041 | 152,56 ± 1,69 | 140,86 ± 2,07 p = 0,0014 | 149,01 ± 1,65 p = 0,1637 |

Продовж. табл. А. 6

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-------------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Залізо, мкг/ г | 152,33 ± 3,65 | 149,41 ± 2,48 p = 0,5231 | 155,25 ± 2,53 | 150,36 ± 3,66 p = 0,2975 | 151,21 ± 1,63 | 141,31 ± 3,23 p = 0,0210 | 140,11 ± 2,72 p = 0,0057 |
| Калій, мкг/ г | 2530,52 ± 37,94 | 2441,95 ± 29,41 p = 0,0948 | 2554,03 ± 42,08 | 2403,34 ± 31,54 p = 0,0168 | 2541,02 ± 46,21 | 2391,09 ± 35,41 p = 0,0276 | 2458,44 ± 43,06 p= 0,2203 |
| Натрій, мкг/ г | 1252,28 ± 15,23 | 1186,16 ± 12,42 p= 0,0072 | 1245,26 ± 13,57 | 1156,47 ± 11,35 p = 0,0005 | 1242,29 ± 14,47 | 1108,74 ± 11,39 p < 0,0001 | 1175,45 ± 13,54 p = 0,0071 |
| Каль- цій, мкг/ г | 42,8 ± 1,18 | 41,64 ± 1,14 p = 0,4957 | 43,62 ± 1,32 | 42,07 ± 1,26 p = 0,4172 | 43,4 ± 0,99 | 40,34 ± 0,92 p = 0,0470 | 41,82 ± 0,95 p = 0,2763 |
| Магній, мкг/ г | 241,91 ± 5,09 | 235,77 ± 4,96 p = 0,4079 | 248,9 ± 7,25 | 234,24 ± 6,83 p = 0,1718 | 243,76 ± 5,59 | 223,48 ± 5,12 p = 0,0233 | 232,77 ± 5,33 p = 0,1852 |
| Вода, % | 81,23 ± 1,62 | 85,15 ± 2,29 p = 0,1925 | 81,04 ± 1,86 | 87,73 ± 2,03 p = 0,0355 | 81,12 ± 1,72 | 92,91 ± 1,64 p = 0,0006 | 90,3 ± 2,13 p = 0,0073 |

Таблиця А. 7

Кардіометричні показники серця зрілих тварин за умов гіпоосмолярної гіпергідратації, (M ± m)

| Показник | 11-та доба експерименту | | 16-та доба експерименту | | 26-та доба експерименту | | |
|-----------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Конт- роль | Легкий ступінь | Конт- роль | Серед- ній ступінь | Конт- роль | Тяжкий ступінь | Корекція тяжкого ступеня |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Маса щура, г | 249,13 ± 5,05 | 268,83 ± 5,78 p = 0,0281 | 246,61 ± 5,65 | 292,62 ± 6,07 p = 0,0002 | 252,68 ± 5,34 | 321,58± 5,13 p < 0,0001 | 312,46 ± 6,29 p < 0,0001 |
| ЧМС, г | 0,984 ± 0,013 | 1,065 ± 0,022 p = 0,0100 | 0,989 ± 0,013 | 1,153 ± 0,029 p = 0,0004 | 1,001 ± 0,017 | 1,257 ± 0,021 p < 0,0001 | 1,199 ± 0,012 p < 0,0001 |
| МЛШ, г | 0,582 ± 0,007 | 0,625 ± 0,011 p = 0,0080 | 0,587 ± 0,006 | 0,652 ± 0,013 p = 0,0011 | 0,591 ± 0,01 | 0,682 ± 0,012 p = 0,0002 | 0,693 ± 0,008 p < 0,0001 |
| МПШ, г | 0,263 ± 0,004 | 0,297 ± 0,009 p = 0,0062 | 0,267 ± 0,005 | 0,339 ± 0,016 p = 0,0016 | 0,268 ± 0,004 | 0,397 ± 0,011 p < 0,0001 | 0,332 ± 0,003 p < 0,0001 |
| МП, г | 0,139 ± 0,002 | 0,143 ± 0,006 p = 0,5413 | 0,135 ± 0,005 | 0,162 ± 0,007 p = 0,0105 | 0,142 ± 0,003 | 0,178 ± 0,004 p < 0,0001 | 0,174 ± 0,003 p < 0,0001 |

Продовж. табл. А. 7

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-----------------------|------------------|--------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|
| СІ,х10 ³ | 3,955 ± 0,032 | 3,963 ± 0,056 p = 0,9037 | 4,02 ± 0,05 | 3,94 ± 0,004 p = 0,1418 | 3,96 ± 0,02 | 3,91 ± 0,04 p = 0,2897 | 3,84 ± 0,05 p = 0,05 |
| ШІ | 0,45 ± 0,003 | 0,48 ± 0,011 p = 0,0251 | 0,46 ± 0,006 | 0,52 ± 0,02 p = 0,0166 | 0,45 ± 0,002 | 0,58 ± 0,02 p < 0,0001 | 0,48 ± 0,005 p = 0,0002 |
| ПСЛШ, см ² | 1,28 ± 0,04 | 1,27 ± 0,06 p = 0,8925 | 1,29 ± 0,02 | 1,33 ± 0,06 p = 0,5413 | 1,285 ± 0,03 | 1,38 ± 0,04 p = 0,0866 | 1,32 ± 0,05 p = 0,5617 |
| ПСПШ, см ² | 1,47 ± 0,03 | 1,568 ± 0,065 p = 0,2010 | 1,45 ± 0,05 | 1,75 ± 0,08 p = 0,0098 | 1,475 ± 0,03 | 1,907 ± 0,025 p < 0,0001 | 1,676 ± 0,085 p = 0,0499 |
| ПІ | 0,87 ± 0,016 | 0,81 ± 0,003 p = 0,0042 | 0,87 ± 0,02 | 0,76 ± 0,009 p = 0,0005 | 0,87 ± 0,005 | 0,72 ± 0,01 p < 0,0001 | 0,788 ± 0,008 p < 0,0001 |

Таблиця А. 8

**Гістоморфометричні показники серця зрілих тварин за умов
гіпоосмолярної гіпергідратації, (М ± m)**

| Показник | 11-та доба експерименту | | 16-та доба експерименту | | 26-та доба експерименту | | |
|----------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Конт- роль | Легкий ступінь | Конт- роль | Середній ступінь | Конт- роль | Тяжкий ступінь | Корекція тяжкого ступеня |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| ДКМЛШ, мкм | 14,43 ± 0,08 | 14,18 ± 0,06 p = 0,0314 | 14,45 ± 0,06 | 15,32 ± 0,12 p < 0,0001 | 14,43 ± 0,08 | 16,25 ± 0,15 p < 0,0001 | 16,02 ± 0,17 p < 0,0001 |
| ДЯКМЛШ, мкм | 5,24 ± 0,06 | 5,25 ± 0,05 p = 0,9007 | 5,25 ± 0,06 | 5,33 ± 0,08 p = 0,4423 | 5,24 ± 0,05 | 5,45 ± 0,07 p = 0,0348 | 5,34 ± 0,06 p = 0,2293 |
| ДКМПШ, мкм | 13,22 ± 0,06 | 12,94 ± 0,08 p= 0,0188 | 13,21 ± 0,09 | 14,42 ± 0,11 p < 0,0001 | 13,22 ± 0,07 | 15,45 ± 0,18 p < 0,0001 | 15,25 ± 0,15 p < 0,0001 |
| ДЯКМПШ, мкм | 5,10 ± 0,05 | 5,11 ± 0,06 p = 0,9007 | 5,095 ± 0,04 | 5,28 ± 0,06 p = 0,0281 | 5,10 ± 0,05 | 5,42 ± 0,08 p = 0,0069 | 5,24 ± 0,09 p = 0,2038 |
| ВОКМЛШ, % | 84,23 ± 0,01 | 83,832 ± 0,014 p < 0,0001 | 84,25 ± 0,1 | 84,018 ± 0,009 p = 0,0435 | 84,22 ± 0,01 | 84,267 ± 0,07 p = 0,5213 | 84,26 ± 0,08 p = 0,6305 |
| ВОСЛШ, % | 6,04 ± 0,04 | 6,07 ± 0,05 p = 0,6495 | 6,03 ± 0,03 | 5,99 ± 0,04 p = 0,4423 | 6,04 ± 0,04 | 5,80 ± 0,06 p= 0,0007 | 5,94 ± 0,05 p = 0,1494 |

Продовж. табл. А. 8

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-----------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| ВОСТЛШ, % | 9,73 ± 0,06 | 10,098 ± 0,085 p = 0,0054 | 9,72 ± 0,07 | 9,992 ± 0,05 p = 0,0101 | 9,74 ± 0,06 | 9,933 ± 0,062 p = 0,0232 | 9,8 ± 0,07 p = 0,5298 |
| СТКМВЛШ | 0,1872 ± 0,00014 | 0,1928 ± 0,0002 p < 0,0001 | 0,1870 ± 0,0015 | 0,1906 ± 0,0004 p = 0,0428 | 0,1874 ± 0,0014 | 0,1867 ± 0,0001 p = 0,6288 | 0,1868 ± 0, 0001 p = 0,6781 |
| ВОКМПШ, % | 83,78 ± 0,01 | 83,06 ± 0,009 p < 0,0001 | 83,77 ± 0,13 | 83,27 ± 0,012 p = 0,0033 | 83,79 ± 0,14 | 83,49 ± 0,008 p = 0,0581 | 83,68 ± 0,009 p = 0,4512 |
| ВОСПШ, % | 5,87 ± 0,03 | 5,92 ± 0,05 p = 0,4113 | 5,85 ± 0,02 | 5,75 ± 0,04 p = 0,0493 | 5,87 ± 0,05 | 5,68 ± 0,02 p = 0,0055 | 5,77 ± 0,03 p = 0,1171 |
| ВОСТПШ, % | 10,35 ± 0,07 | 11,02 ± 0,04 p < 0,0001 | 10,38 ± 0,11 | 10,98 ± 0,08 p = 0,0013 | 10,34 ± 0,09 | 10,83 ± 0,055 p = 0,0009 | 10,55 ± 0,06 p = 0,0809 |
| СТКМВПШ | 0,1936 ± 0,0001 | 0,2039 ± 0,0001 p < 0,0001 | 0,1938 ± 0,0019 | 0,2009 ± 0,0002 p = 0,0040 | 0,1935 ± 0,002 | 0,1978 ± 0,0001 p = 0,0573 | 0,1950 ± 0,0001 p = 0,4711 |

Таблиця А. 9

Показники хімічного складу серця зрілих тварин за умов гіпоосмолярної гіпергідратації, (M ± m)

| Показ- ник | 11-та доба експерименту | | 16-та доба експерименту | | 26-та доба експерименту | | |
|-------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Конт- роль | Легкий ступінь | Конт- роль | Середній ступінь | Конт- роль | Тяжкий ступінь | Корекція тяжкого ступеня |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Цинк, мкг/ г | 131,91 ± 3,1 | 129,73 ± 3,05 p = 0,6270 | 133,17 ± 2,92 | 129,17 ± 2,84 p = 0,3493 | 131,59 ± 3,38 | 122,44 ± 1,63 p = 0,0349 | 128,89 ± 1,43 p = 0,2159 |
| Залізо, мкг/ г | 124,31 ± 3,37 | 122,25 ± 2,21 p = 0,6203 | 126,68 ± 2,36 | 121,79 ± 2,17 p = 0,1582 | 123,39 ± 2,26 | 115,09 ± 2,14 p = 0,0236 | 115,48 ± 2,67 p = 0,0473 |
| Калій, мкг/ г | 2741,82 ± 30,54 | 2694,93 ± 45,06 p = 0,4092 | 2767,29 ± 29,46 | 2639, 16 ± 36,14 p = 0,0205 | 2752,94 ± 31,41 | 2567,67 ± 25,78 p = 0,0010 | 2683,02 ± 33,32 p = 0,1578 |
| Натрій, мкг/ г | 1263,05 ± 13,45 | 1217,21 ± 11,52 p = 0,0270 | 1255,97 ± 18,27 | 1168,43 ± 15,34 p = 0,0043 | 1252,97 ± 14,46 | 1140,58 ± 19,42 p = 0,0009 | 1201,72 ± 11,76 p = 0,0205 |

Продовж. табл. А. 9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--------------------|------------------|--------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Кальцій, мкг/ г | 40,49 ± 1,11 | 39,96 ± 1, 09 p = 0,7404 | 41,26 ± 1,25 | 39,61 ± 1,19 p = 0,3616 | 41,05 ± 0,86 | 38,48 ± 0,67 p = 0,0401 | 39,85 ± 0,91 p = 0,3605 |
| Магній, мкг/ г | 202,88 ± 4,27 | 197,36 ± 4,15 p = 0,3757 | 208,74 ± 6,08 | 198,3 ± 5,78 p = 0,2417 | 204,43 ± 4,68 | 189,32 ± 4,34 p = 0,0395 | 198,22±4,54 p = 0,3633 |
| Вода, % | 78,62 ± 1,29 | 82,65 ± 1,57 p = 0,0755 | 79,33 ± 1,32 | 85,79 ± 1,51 p = 0,0092 | 78,85 ± 1,36 | 91,27 ± 1,21 p < 0,0001 | 88,62 ± 1,14 p = 0,0003 |

Таблиця А. 10

**Кардіометричні показники серця тварин старечого віку за умов
гіпоосмолярної гіпергідратації, (M ± m)**

| Показник | 11-та доба експерименту | | 21-та доба експерименту | | 26-та доба експерименту | | |
|----------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Конт- роль | Легкий ступінь | Конт- роль | Серед- ній ступінь | Контроль | Тяжкий ступінь | Корекція тяжкого ступеня |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Маса щура, г | 299,78 ± 5,54 | 346,26 ± 6,33 p = 0,0003 | 306,65 ± 7,13 | 383,59 ± 6,93 p < 0,0001 | 301,75 ± 5,26 | 391,23 ± 5,09 p < 0,0001 | 385,48 ± 8,44 p < 0,0001 |
| ЧМС, г | 1,155 ± 0,016 | 1,272 ± 0,028 p = 0,0046 | 1,163 ± 0,016 | 1,428 ± 0,02 p < 0,0001 | 1,164 ± 0,021 | 1,506 ± 0,028 p < 0,0001 | 1,484 ± 0,022 p < 0,0001 |
| МЛШ, г | 0,718 ± 0,008 | 0,785 ± 0,018 p = 0,0068 | 0,719 ± 0,009 | 0,854 ± 0,006 p < 0,0001 | 0,719 ± 0,01 | 0,895 ± 0,015 p < 0,0001 | 0,902 ± 0,012 p < 0,0001 |
| МПШ, г | 0,277 ± 0,004 | 0,307 ± 0,005 p = 0,0009 | 0,282 ± 0,005 | 0,379 ± 0,009 p < 0,0001 | 0,279 ± 0,007 | 0,407 ± 0,008 p < 0,0001 | 0,383 ± 0,006 p < 0,0001 |
| МП, г | 0,16 ± 0,004 | 0,18 ± 0,006 p = 0,0197 | 0,162 ± 0,003 | 0,195 ± 0,005 p = 0,0002 | 0,166 ± 0,004 | 0,204 ± 0,005 p = 0,0001 | 0,199 ± 0,004 p = 0,0002 |
| СІ, x10 ³ | 3,85 ± 0,02 | 3,8 ± 0,07 p = 0,5078 | 3,8 ± 0,04 | 3,7 ± 0,02 p = 0,0493 | 3,855 ± 0,014 | 3,85 ± 0,02 p = 0,8418 | 3,92 ± 0,06 p = 0,3162 |
| ШП | 0,386 ± 0,002 | 0,391 ± 0,003 p = 0,1957 | 0,392 ± 0,002 | 0,444 ± 0,007 p < 0,0001 | 0,388 ± 0,005 | 0,455 ± 0,002 p < 0,0001 | 0,425 ± 0,002 p < 0,0001 |

Продовж. табл. А. 10

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--------------------------|-------------------|-----------------------------------|-----------------|----------------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| ПСЛШ, см ² | 1,52 ± 0,04 | 1,68 ± 0,03 p = 0,0095 | 1,5 ± 0,05 | 1,855 ± 0,03 p < 0,0001 | 1,515 ± 0,05 | 1,99 ± 0,08 p < 0,0001 | 1,86 ± 0,06 p = 0,0013 |
| ПСПШ, см ² | 1,69 ± 0,03 | 1,91 ± 0,04 p = 0,0013 | 1,685 ± 0,04 | 2,11 ± 0,03 p < 0,0001 | 1,68 ± 0,06 | 2,27 ± 0,08 p < 0,0001 | 2,06 ± 0,06 p = 0,0012 |
| ПІ | 0,8975 ± 0,008 | 0,881 ± 0,007 p = 0,0823 | 0,89 ± 0,004 | 0,88 ± 0,003 p = 0,0734 | 0,901 ± 0,008 | 0,88 ± 0,006 p = 0,0621 | 0,902 ± 0,005 p = 0,9177 |

Таблиця А. 11

Гістоморфометричні показники серця тварин старечого віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації, (M ± m)

| Показник | 11-та доба експерименту | | 16-та доба експерименту | | 26-та доба експерименту | | |
|----------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | Конт- роль | Легкий ступінь | Конт- роль | Серед- ній сту- пінь | Конт- роль | Тяжкий ступінь | Корекція тяжкого ступеня |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| ДКМЛШ, мкм | 16,32 ± 0,11 | 16,72 ± 0,14 p = 0,0485 | 16,34 ± 0,13 | 17,75 ± 0,19 p = 0,0001 | 16,32 ± 0,13 | 18,84 ± 0,25 p < 0,0001 | 18,47 ± 0,17 p < 0,0001 |
| ДЯКМЛШ, мкм | 5,57 ± 0,09 | 5,58 ± 0,08 p = 0,9355 | 5,58 ± 0,07 | 5,69 ± 0,11 p = 0,4186 | 5,57 ± 0,08 | 5,91 ± 0,16 p = 0,0401 | 5,81 ± 0,14 p = 0,1675 |
| ДКМПШ, мкм | 15,58 ± 0,13 | 15,91 ± 0,14 p = 0,1148 | 15,56 ± 0,12 | 16,97 ± 0,18 p < 0,0001 | 15,58 ± 0,13 | 17,95 ± 0,23 p < 0,0001 | 17,49 ± 0,19 p < 0,0001 |
| ДЯКМПШ, мкм | 5,74 ± 0,07 | 5,75 ± 0,08 p = 0,9269 | 5,75 ± 0,06 | 5,89 ± 0,09 p = 0,2247 | 5,74 ± 0,07 | 6,04 ± 0,13 p = 0,0442 | 5,91 ± 0,11 p = 0,2215 |
| ВОКМЛШ, % | 83,34 ± 0,09 | 83,05 ± 0,13 p = 0,0965 | 83,32 ± 0,095 | 82,81 ± 0,13 p = 0,0100 | 83,37 ± 0,11 | 82,89 ± 0,11 p = 0,0115 | 83,04 ± 0,14 p = 0,0935 |
| ВОСЛШ, % | 5,28 ± 0,03 | 5,31 ± 0,05 p = 0,6181 | 5,29 ± 0,04 | 5,27 ± 0,06 p = 0,7872 | 5,28 ± 0,05 | 5,16 ± 0,02 p = 0,0500 | 5,19 ± 0,03 p = 0,1537 |
| ВОСТЛШ, % | 11,38 ± 0,06 | 11,64 ± 0,08 p = 0,0265 | 11,39 ± 0,05 | 11,92 ± 0,07 p = 0,0001 | 11,35 ± 0,05 | 11,95 ± 0,09 p < 0,0001 | 11,77 ± 0,11 p = 0,0060 |

Продовж. табл. А. 11

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-----------|-----------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|----------------------------|
| СТКМВЛШ | 0,1999 ± 0,0014 | 0,2041 ± 0,0019 p = 0,1055 | 0,2002 ± 0,0014 | 0,2076 ± 0,0019 p = 0,0106 | 0,1995 ± 0,0016 | 0,2064 ± 0,0016 p = 0,0123 | 0,2043 ± 0,002 p = 0,0904 |
| ВОКМПШ, % | 82,92 ± 0,12 | 82,46 ± 0,08 p = 0,0097 | 82,96 ± 0,09 | 82,308 ± 0,13 p = 0,0021 | 82,98 ± 0,09 | 82,234 ± 0,13 p = 0,0008 | 82,46 ± 0,08 p = 0,0015 |
| ВОСПШ, % | 5,19 ± 0,05 | 5,21 ± 0,03 p = 0,7387 | 5,201 ± 0,02 | 5,183 ± 0,05 p = 0,7451 | 5,17 ± 0,03 | 5,031 ± 0,05 p = 0,0384 | 5,07 ± 0,04 p = 0,0734 |
| ВОСТПШ, % | 11,89 ± 0,06 | 12,33 ± 0,05 p = 0,0002 | 11,839 ± 0,07 | 12,509 ± 0,09 p = 0,0002 | 11,85 ± 0,06 | 12,735 ± 0,08 p < 0,0001 | 12,47 ± 0,05 p < 0,0001 |
| СТКМВПШ | 0,206 ± 0,0017 | 0,2127 ± 0,0011 p = 0,0079 | 0,2054 ± 0,0013 | 0,215 ± 0,0019 p = 0,0019 | 0,2051 ± 0,0013 | 0,2161 ± 0,0019 p = 0,0007 | 0,2128 ± 0,0012 p = 0,0014 |

Таблиця А. 12

Показники хімічного складу серця тварин старечого віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації, (M ± m)

| Показник | 11-та доба експерименту | | 21-та доба експерименту | | 26-та доба експерименту | | |
|----------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Контроль | Легкий ступінь | Конт- роль | Середній ступінь | Конт- роль | Тяжкий ступінь | Корекція тяжкого ступеня |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Цинк, мкг/г | 121,71 ± 2,86 | 116,44 ± 2,74 p = 0,2129 | 122,87 ± 2,7 | 112,1 ± 2,46 p = 0,0146 | 121,42 ± 1,34 | 108,38 ± 1,19 p < 0,0001 | 116,38 ± 2,1 p = 0,0706 |
| Залізо, мкг/г | 104,37 ± 2,14 | 100,73 ± 1,43 p = 0,1877 | 106,36 ± 2,25 | 98,76 ± 2,45 p = 0,0454 | 103,59 ± 1,12 | 93,64 ± 2,34 p = 0,0033 | 93,99 ± 1,81 p = 0,0011 |
| Калій, мкг/г | 2625,02 ± 25,18 | 2540,49 ± 27,62 p = 0,0472 | 2649,41 ± 47,56 | 2416,79 ± 36,53 p = 0,0031 | 2635,66 ± 34,51 | 2315,69 ± 43,52 p = 0,0002 | 2500,19 ± 31,73 p = 0,0161 |
| Натрій, мкг/г | 1121,79 ± 18,48 | 1051,01 ± 12,28 p = 0,0097 | 1115,51 ± 14,36 | 1007,54 ± 21,23 p = 0,0018 | 1106,38 ± 19,61 | 942,97 ± 15,73 p < 0,0001 | 1018,09 ± 17,79 p = 0,0076 |
| Кальцій, мкг/г | 50,32 ± 1,38 | 49,01 ± 1,35 p = 0,5128 | 51,28 ± 1,55 | 47,87 ± 1,45 p = 0,1392 | 51,02 ± 1,16 | 46,58 ± 1,06 p = 0,0396 | 48,23 ± 1,1 p = 0,1115 |

| <i>Продовж. табл. А. 11</i> | | | | | | | |
|-----------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Магній, мкг/г | 189,06 ± 3,98 | 182,16 ± 3,83 p = 0,2400 | 194,52 ± 4,17 | 182,21 ± 3,4 p = 0,0452 | 190,51 ± 4,37 | 168,66 ± 3,87 p = 0,0038 | 177,78 ± 3,51 p = 0,0465 |
| Вода, % | 74,58 ± 1,09 | 77,9 ± 1,43 p = 0,0946 | 75,13 ± 1,57 | 80,82 ± 1,27 p = 0,0182 | 74,83 ± 1,62 | 85,93 ± 1,17 p = 0,0002 | 85,49 ± 1,58 p = 0,0008 |

ДОДАТОК Б
(обов'язковий)



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор

з наукової роботи

Львівського національного
медичного університету

ім. Данила Галицького

д.мед.наук, професор Чоп'як В.В.

«31» серпня 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Морфофункціональні перетворення міокарда за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму у віковому аспекті».
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет.
3. **Автор:** здобувач кафедри нормальної анатомії людини Ярмоленко Ольга Сергіївна.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:
Ярмоленко О. С. Особливості морфологічної перебудови міокарду щурів старечого віку за умов впливу гіпоосмолярної гіпергідратації / О.С. Ярмоленко// Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Т.14, № 4 (48). – С.246-249.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріал лекцій та практичних занять з анатомії людини.
7. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2015 року.

В.о. зав. кафедри нормальної
анатомії людини Львівського
національного медичного
університету,
кандидат медичних наук,
доцент



В.Б. Фік

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор

з наукової роботи

Тернопільського державного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
«*Г*» 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Морфофункціональні перетворення міокарду за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму у віковому аспекті».
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет.
3. **Автор:** здобувач кафедри нормальної анатомії людини Ярмоленко Ольга Сергіївна.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:
Ярмоленко О. С. Особливості морфологічної перебудови міокарду щурів старечого віку за умов впливу гіпоосмолярної гіпергідратації / О.С. Ярмоленко// Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Т.14, № 4 (48). – С.246-249.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріал лекцій та практичних занять з анатомії людини.
7. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2015 року.

Завідувач кафедри
анатомії людини
Тернопільського державного
медичного університету,
доктор медичних наук,
професор

І.Є. Герасимюк

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
ВДНЗ України «Буковинський державний
медичний університет»

доц.

«*О. Геруш*»

І.В. Геруш

2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Морфофункціональні перетворення міокарда за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму у віковому аспекті».
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет.
3. **Автор:** здобувач кафедри нормальної анатомії людини Ярмоленко Ольга Сергіївна.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:
Ярмоленко О. С. Особливості морфологічної перебудови міокарду щурів старечого віку за умов впливу гіпоосмолярної гіпергідратації / О.С. Ярмоленко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Т.14, № 4 (48). – С.246-249.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріал лекцій та практичних занять з анатомії людини.
7. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2015 року.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри анатомії людини
ім. М.Г. Туркевича
ВДНЗ України «Буковинський державний
медичний університет»
д.мед.н., професор

В.В. Кривецький

Кривецький В.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної
(навчальної) роботи

Вінницького національного медичного
університету ім. М.І.Пирогова

проф. Ю.Й. Гумінський



Вересень 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Морфофункціональні перетворення міокарду за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму у віковому аспекті».
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет.
3. **Автор:** здобувач кафедри нормальної анатомії людини Ярмоленко Ольга Сергіївна.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:
Ярмоленко О. С. Особливості морфологічної перебудови міокарду щурів старечого віку за умов впливу гіпоосмолярної гіпергідратації / О.С. Ярмоленко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2014. - Т.14, № 4 (48). - С.246-249.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес - у матеріал лекцій та практичних занять з анатомії людини.
7. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2015 року.

Завідувач кафедри анатомії людини
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І.Пирогова,
кандидат медичних наук

доц. В.О.Тихолаз

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор
Івано-Франківського національного
медичного університету
д. біол. н., професор Ерстенюк А. М.

” *Вересень* 2015 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Морфофункціональні перетворення міокарду за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму у віковому аспекті».
- 2. Установа-розробник :** Сумський державний університет.
- 3. Автор :** здобувач кафедри нормальної анатомії людини Ярмоленко Ольга Сергіївна.
- 4. Джерело інформації :** наукові роботи у фахових виданнях:
Ярмоленко О. С. Особливості морфологічної перебудови міокарду щурів старечого віку за умов впливу гіпоосмолярної гіпергідратації / О. С. Ярмоленко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014.- Т. 14, № 4 (48). – С. 246-249.
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету.
- 6. Форми впровадження :** введено у навчальний процес – матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини.
- 7. Термін впровадження:** вересень - жовтень 2015 р.

Завідувач кафедри анатомії людини,
оперативної хірургії
та топографічної анатомії
Івано-Франківського національного
медичного університету
д. мед. н., професор

Ю. І. Попович

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
д.мед.н. проф. В.В. М'ясоєдов

"_____ 2015 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. Найменування пропозиції для впровадження: морфофункціональні перетворення міокарду за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму у віковому аспекті.
2. Установа, автор: Сумський державний університет, кафедра нормальної анатомії людини з курсом топографічної анатомії та оперативної хірургії, аспірантка Ярмоленко О.С.
3. Джерело інформації: Ярмоленко О.С. Особливості морфологічної перебудови міокарду щурів старечого віку за умов впливу гіперосмолярної гіпергідратації / О.С. Ярмоленко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Т. 14, № 4 (48). – С. 246-249.
4. Впроваджено на кафедрі анатомії людини Харківського національного медичного університету у 2015-2016 н.р., у наукову роботу при вивченні морфофункціональних перетворень міокарду за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму у віковому аспекті.
5. Ефективність впровадження: матеріали кандидатської дисертації «Морфофункціональні перетворення міокарду за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму у віковому аспекті» аспірантки О.С. Ярмоленко кафедри нормальної анатомії людини з курсом топографічної анатомії та оперативної хірургії Сумського державного університету використані при підготовці методичних розробок до практичних занять та лекцій для викладачів та студентів.
6. Зауважень щодо матеріалів викладених у кандидатській роботі аспірантки кафедри нормальної анатомії людини з курсом топографічної анатомії та оперативної хірургії Сумського державного університету О.С. Ярмоленко - не має.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри анатомії людини,
професор

Доцент кафедри
анатомії людини

А.О. Терещенко

М.В. Лупир



ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор

Одеського національного

медичного університету

«*Сергій*» 2015р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації « Морфологічні перетворення міокарду за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму у віковому аспекті».
2. **Установа – розробник:** Сумський державний університет.
3. **Автор:** здобувач кафедри нормальної анатомії людини Ярмоленко Ольга Сергіївна.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у фахових виданнях: Особливості морфологічної перебудови міокарду щурів старечого віку за умов впливу гіпоосмолярної гіпергідратації / О.С. Ярмоленко// Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014р. – Т.14, № 4 (48). – С. 246 – 249.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Одеського національного університету.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини.
7. **Термін впровадження :** вересень – жовтень 2015р.

Завідувач кафедри
анатомії людини
Одеського національного
медичного університету
д.мед.н., професор


О.Л. Холодкова



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Морфофункціональні перетворення міокарду за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму у віковому аспекті».
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет.
3. **Автор:** здобувач кафедри нормальної анатомії людини Ярмоленко Ольга Сергіївна.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:
Ярмоленко О. С. Особливості морфологічної перебудови міокарду щурів старечого віку за умов впливу гіпоосмолярної гіпергідратації / О.С. Ярмоленко// Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Т.14, № 4 (48). – С.246-249.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Української медичної стоматологічної академії.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріал лекцій та практичних занять з анатомії людини.
7. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2015 року.

Завідувач кафедри
анатомії людини
Української медичної
стоматологічної академії,
доктор медичних наук,
професор


О.О. Шерстюк

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
ДВНЗ “Тернопільський державний
медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”
д. біол. н., проф.  Кліщ І. М.
« 28 » *серпня* 2015 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: матеріали кандидатської дисертації «Морфофункціональні перетворення міокарду за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму у віковому аспекті».
2. Установа-розробник, автор: Сумський державний університет, здобувач кафедри нормальної анатомії людини Ярмоленко Ольга Сергіївна.
3. Джерело інформації: наукові роботи у фахових виданнях:
Ярмоленко О. С. Особливості морфологічної перебудови міокарду щурів старечого віку за умов впливу гіпоосмолярної гіпергідратації / О. С. Ярмоленко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Том 14, № 4 (48). – С. 246–249.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра гістології та ембріології ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”.
5. Форми впровадження: введено у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.
6. Термін впровадження: вересень – жовтень 2015 року.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри гістології та ембріології
ДВНЗ “Тернопільський державний
медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”
доктор біологічних наук, професор

 К. С. Волков

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Перший проректор
 Сумського державного
 університету
 «04 вересня» 2015 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Морфофункціональні перетворення міокарда за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму у віковому аспекті».
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет.
3. **Автор:** здобувач кафедри нормальної анатомії людини Ярмоленко Ольга Сергіївна.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:
 Ярмоленко О.С. Особливості морфологічної перебудови міокарду щурів старечого віку за умов впливу гіпоосмолярної гіпергідратації / О.С. Ярмоленко// Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Т.14, № 4 (48). – С.246-249.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії медичного інституту Сумського державного університету.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріал лекцій та практичних занять з патологічної анатомії.
7. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2015 року.

Завідувач кафедри
 патологічної анатомії
 медичного інституту
 Сумського державного
 університету,
 доктор медичних наук,
 професор



А.М. Романюк