НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ КРІОБІОЛОГІЇ І КРІОМЕДИЦИНИ

АЙДАРОВА ВІКТОРІЯ СЕРГІЇВНА

УДК 616.592+611.018.5:618.48]:57.086.13:616.831-092.4

ВПЛИВ РИТМІЧНОЇ ГІПОТЕРМІЇ ТА КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ КОРДОВОЇ КРОВІ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ З ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

(експериментальне дослідження)

14.01.35 – кріомедицина

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2020

Дисертацією є рукопис.
Робота виконана в Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, старший науковий співробітник
Бабійчук Владислав Георгійович,
Інститут проблем кріобіології і кріомедицини
НАН України, м. Харків
завідувач відділу кріофізіології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Коваль Сергій Миколайович,
ДУ «Національний інститут терапії
ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків
завідувач відділення артеріальної гіпертензії та
профілактики її ускладнень;

доктор медичних наук, професор
Тимченко Анатолій Сергійович,
Таврійський національний університет
ім. В.І. Вернадського, м. Київ
професор загальновузівської кафедри
фізичного виховання, спорту та здоров'я людини.

Захист відбудеться «25» лютого 2020 р. о 13.30 годині на засіданні спеціалізованої Вченої ради Д 64.242.01 в Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України за адресою: 61016, м. Харків, вул. Переяславська, 23.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України за адресою: 61016, м. Харків, вул. Переяславська, 23.

Автореферат розісланий «___» _____2020 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 64.242.01 О. В. Фалько

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. За даними Європейського рандомізованого науково-дослідного і клінічного центру терапевтична гіпотермія (ТГ) володіє доведеними нейропротективними властивостями, забезпечуючи зниження ступеня прогресування цереброваскулярної патології (ЦВП) та зменшення обсягу неврологічного дефіциту (Tahsili-Fahadan P. et al., 2018; Hao Li et al., 2019).

Впливаючи на центральну нервову систему (ЦНС), краніоцеребральна гіпотермія (КЦГ) обмежує розвиток ефектів ексайтотоксичності, утворення вільних радикалів, набряку (Бабійчук В. Г. та ін., 2012; Бутров А. В. та ін., 2014). Відомо, що ритмічна ТГ підвищує лабільність регуляторних процесів в ЦНС і серцево-судинній системі, стимулює прямі та зворотні зв'язки, нормалізує симпато-парасимпатичний баланс вегетативної нервової системи (ВНС) завдяки повторенню та моделюванню активності власних ендогенних ритмів організму (Бабійчук В. Г. та ін., 2002–2019).

Створення принципово нових методів лікування цереброваскулярної патології (ЦВП) сприяло проведення досліджень в області терапії стовбуровими клітинами (СК), які є цінним джерелом нейроноподібних клітин і нейротрофічних факторів для лікування цілого ряду нейродегенеративних захворювань судинного ґенезу (Гольцев А. М. та ін., 2003–2015; Davis C., 2015; Cobianchi S. et al., 2017). Перевагами СК з кордової крові (КК) є їх високий проліферативний потенціал, здатність до мультилінійного диференціювання та трансдиференціювання *in vitro* і *in vivo*.

З огляду на те, що в структурі ЦВП 96% належить хронічним порушенням мозкового кровообігу (Зінченко О. М., Міщенко Т. С., 2016), які об'єднуються терміном «дисциркуляторна енцефалопатія» (ДЕ), а ритмічна КЦГ (рКЦГ) підвищує прояви центральних (парадоксальних) ефектів системно введених лікарських препаратів (Бачеріков А. М., Романова А. А., 2003; Ahn S. Y. et al., 2018) та може застосовуватися в терапії хронічної алкогольної інтоксикації (ХАІ) (Ломакін І. І., 2008), доцільнім є визначення дії рКЦГ, кріоконсервованих ядровмісніх клітин КК (кЯВК КК) людини та їх поєднаного застосування на структурно-функціональний стан ЦНС, який був порушений внаслідок розвитку гіпертензивної та алкогольно-гіпертензивної форм ДЕ у щурів лінії SHR (spontaneously hypertensive rats) (De Deyn P. P, Dam D. V., 2011).

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Робота виконана в рамках відомчої НДР відділу кріофізіології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України № 103: «Формування адаптаційних реакцій організму експериментальних тварин в умовах дії штучного охолодження та кріоконсервованих ядровмісних клітин кордової крові при старінні і патологічних станах» (шифр – 2.2.6.103, № державної реєстрації 0116U003493).

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – визначити вплив ритмічної краніоцеребральної гіпотермії, кріоконсервованих ядровмісних клітин кордової крові людини та їх поєднаного застосування на структурно-функціональний стан центральної нервової системи у щурів при різних формах дисциркуляторної енцефалопатії.

Для досягнення поставленої мети передбачалося вирішити такі завдання:

1. За допомогою гістологічних, морфометричних і фізіологічних методів дослідження провести порівняльний аналіз структурно-функціонального стану ЦНС у нормотензивних та гіпертензивних щурів лінії SHR з різними формами ДЕ.

2. Вивчити вплив рКЦГ, кЯВК КК та їх поєднаного застосування на морфологічні ознаки та морфометричні показники тканин головного мозку спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR з різними формами ДЕ.

3. Визначити концентрацію малонового діальдегіду (МДА), як одного з продуктів перекісного окислення ліпідів, в тканинах головного мозку спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR з різними формами ДЕ, після рКЦГ, введення кЯВК КК та їх поєднаного застосування.

4. Дослідити динаміку змін гемореологічних показників спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR з різними формами ДЕ, на тлі рКЦГ, введення кЯВК КК та їх поєднаного застосування.

5. Вивчити вплив рКЦГ, кЯВК КК та їх поєднаного застосування на стан вегетативної регуляції серцевого ритму спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR з різними формами ДЕ.

6. Оцінити зміни когнітивних функцій спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR з різними формами ДЕ на тлі самостійного та поєднаного застосування рКЦГ та кЯВК КК.

Об'єкт дослідження – структурно-функціональний стан центральної нервової системи спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR з різними формами ДЕ до та після проведення рКЦГ, введення кЯВК КК та їх поєднаного застосування.

Предмет дослідження – електрофізіологічні, біохімічні, морфологічні та гематологічні показники стану регуляторних систем організму спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR з різними формами ДЕ і динаміка їх змін на тлі самостійного та поєднаного застосування рКЦГ та кЯВК КК.

Методи дослідження. У роботі були використані кріобіологічні і кріомедичні (методика рКЦГ як різновид локальної ТГ, метод розморожування кріоконсервованої клітинної суспензії), електрофізіологічні (реєстрація електрокардіограми (ЕКГ) з подальшим спектральним аналізом варіабельності серцевого ритму (ВСР)), фізіологічні (вимірювання артеріального тиску (АТ) та визначення когнітивних функцій у щурів), гістологічні та морфометричні методи дослідження тканин ГМ, біохімічні методи визначення рівня ферментів білкового обміну, спектрофотометричний метод дослідження рівня МДА в тканинах ГМ. За допомогою статистичних методів проведено аналіз отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі *вперше дана оцінка* структурно-функціональним змінам, які відбуваються в регуляторних системах організму щурів лінії SHR на тлі розвитку гіпертензивної та ускладненої ХАІ ДЕ, до та після проведення рКЦГ, введення кЯВК КК та за їх поєднання. *Вперше з'ясована* ефективність самостійного та поєднаного застосування рКЦГ і кЯВК КК з метою зниження дії хронічної ішемії як прояву прогресуючого судинного ураження ГМ у тварин з різними формами ДЕ. *Показано,* що у щурів з гіпертензивною та змішаною формами ДЕ застосування рКЦГ, кЯВК КК і їх поєднання призводить до зменшення проявів ішемії мозку за рахунок зниження

нейрогліального індексу та збільшення кількості функціонуючих капілярів, а також появи морфологічних ознак поліпшення кровообігу. Введення кЯВК КК, а також поєднане застосування рКЦГ і кЯВК КК супроводжується регенерацією нейроклітин, стимуляцією ангіогенезу, зниженням проявів дистрофічних, деструктивних і патологічно змінених компенсаторно-адаптивних процесів в тканинах ГМ, що сприяє відновленню його мікрогемоциркуляції та цитоархітектоніки. *Встановлено,* що у щурів лінії SHR, не залежно від форми ДЕ, застосування рКЦГ не змінює вихідний рівень активності процесів ПОЛ в тканинах ГМ. Введення кЯВК КК і, більшою мірою, поєднане застосування рКЦГ і кЯВК КК призводять до підвищення антиоксидантного захисту тканин ГМ щурів лінії SHR з ДЕ змішаного ґенезу завдяки статистично значущому зменшенню вмісту МДА в тканинах ГМ, при цьому не впливаючи на процеси ПОЛ у тварин з генетично детермінованою формою ДЕ. *Вперше виявлено*, що рКЦГ не впливає на основні гемореологічні показники крові (кількість еритроцитів, в'язкість крові, гематокрит) у щурів з гіпертензивною формою ДЕ, проте значно збільшує (на 23%) рівень постачання кисню до тканин в групі тварин з ДЕ, ускладненою ХАІ. У спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR, не залежно від форми ДЕ, введення кЯВК КК і їх поєднане застосування з рКЦГ на всіх етапах експериментальних досліджень супроводжувалося поліпшенням постачання органів і тканин киснем та зниженням рівня гіпоксії. *Показано*, що у щурів з гіпертензивною та змішаною формами ДЕ, поряд зі стійким підвищенням рівня АТ, відзначаються різні за характером зміни вегетативного балансу. *Доведено*, що поєднане застосування рКЦГ і кЯВК КК сприяє зниженню показників АТ, надає найбільш виражений позитивний вплив на стан нейрорегуляторних систем, а також призводить до значущого поліпшення когнітивних функцій експериментальних тварин. Відзначається активація адаптаційно-компенсаторних процесів зі збалансованістю ваго-симпатичних і нейрогуморальних факторів регуляції.

Практичне значення отриманих результатів. Виявлені в ході досліджень прояви впливу рКЦГ і кЯВК КК на структурно-функціональний стан ЦНС організму спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR з різними формами ДЕ обґрунтовують перспективність їх застосування в різних галузях медицини. Отримані експериментальні дані розкривають деякі механізми самостійного та поєднаного застосування рКЦГ та кЯВК КК, що спрямовані на підвищення активності компенсаторних процесів в регуляторних системах організму тварин, порушених внаслідок розвитку прогресуючого судинного ураження ГМ, доводять доцільність їх використання з метою корекції тотальної або часткової ішемії ГМ. Встановлені особливості самостійного та поєднаного впливу рКЦГ і кЯВК КК можуть бути використані в освітніх програмах кафедр неврології, наркології, геронтології та кріобіології. Результати досліджень дозволили розробити спосіб лікування цереброваскулярних порушень ГМ, що підтверджено Патентом України (№ 128597).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним і оригінальним науковим дослідженням. Основна частина експериментальних досліджень виконана здобувачем особисто. Автором проаналізована сучасна вітчизняна та зарубіжна наукова література з досліджуваної проблеми, обґрунтовано

вибір теми, проведена статистична обробка, аналіз та інтерпретація отриманих результатів. Спільно з науковим керівником сформульовані мета і завдання роботи, визначені методи їх вирішення, обговорено інтерпретовані результати, сформульовані висновки. Гістологічні, морфометричні та фізіологічні дослідження виконані за безпосередньої участі автора. Опубліковані в співавторстві наукові статті відображають концепцію роботи, підтверджують ідеї і рішення поставлених дисертантом завдань. Допомога співавторів була спрямована на виконання окремих методичних завдань.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися і обговорювалися на наукових форумах: науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання» (Харків, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє» (Харків, 2017); VII Всероссийском симпозиуме с международным участием «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии» (Россия, Астрахань, 2017); Интернациональной Польско-Украинской научно-практической конференции «Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine» (Польша, Люблин, 2017); II международной (72 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Россия, Екатеринбург, 2017); Всеукраїнській науковій конференції «Актуальні питання біології та медицини» (Суми, 2017); XX международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина» (Россия, СПб, 2017); III Национальном конгрессе по регенеративной медицине (Россия, Москва, 2017); конференції молодих вчених ІПКіК НАН України «Холод в біології та медицині» (Харків, 2018); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы регенеративной медицины, инновации в репродуктологии» (Россия, Самара, 2018); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми геронтології і геріатрії» (Київ, 2019).

Публікація матеріалів. Основні положення дисертації викладені у 20 наукових роботах: 5 – у фахових наукових виданнях України (2 – входять до міжнародної наукометричної бази даних Scopus; 1 – до міжнародної наукометричної бази даних Web of Science), 1 – у закордонному науковому періодичному виданні (входить до міжнародної наукометричної бази даних Scopus), 1 оглядова стаття – у журналі, який входить до наукометричної бази даних Scopus, 4 – у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, опубліковано 8 тез доповідей. Отримано патент на корисну модель.

Об’єм і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 222 сторінках (з яких 154 сторінки основної частини) і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень і їх обговорення, узагальнення, висновків, списку літератури та 3 додатків. Список літератури містить 439 джерел, розміщених на 47 сторінках тексту. Робота ілюстрована 23 таблицями і 44 рисунками, з яких 37 – мікрофотографії.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Огляд літератури. У розділі представлено аналіз літературних даних, які розкривають нейропротекторні властивості ТГ і механізми дії КЦГ, а також перспективи використання кЯВК КК в неврології. Проаналізовано сучасні аспекти етіопатогенезу ДЕ і обґрунтовано вибір спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR в якості моделі для вивчення ДЕ. На підставі аналізу наукової літератури доведено актуальність і перспективність застосування рКЦГ, кЯВК КК та їх поєднання з метою корекції порушень структурно-функціонального стану ЦНС у щурів лінії SHR внаслідок розвитку гіпертензивної та алкогольно-гіпертензивної форм ДЕ.

Матеріали і методи дослідження. Експерименти виконані на 14 безпородних білих щурах, прийнятих за нормотензивний контроль, та на 98 спонтанно гіпертензивних щурах–самцях 12–13-місячного віку масою 250–300 гр. (рис. 1).

Дослідження проведено на базі Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (м. Харків), відповідно до принципів роботи на тваринах, схвалених Комітетом по біоетики ІПКіК НАН України.

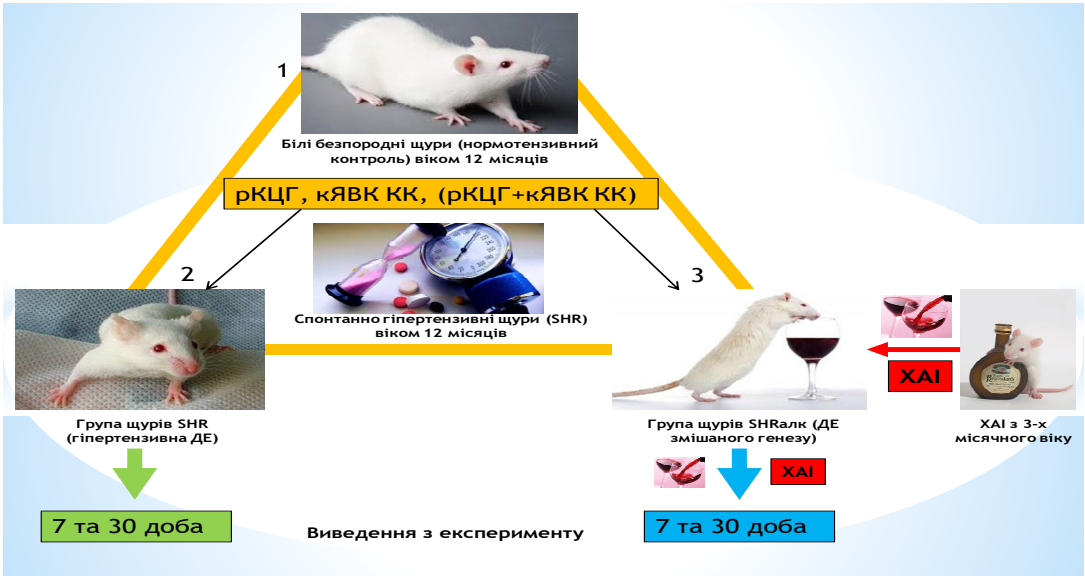


Рис. 1. Дизайн експерименту.

Хронічну алкогольну інтоксикацію (ХАІ) у щурів лінії SHR проводили за методом (Ковальов Г. О., Петренко О. Ю., 2004) починаючи з 3-місячного віку та впродовж усього періоду експерименту. З метою характеристики ступеня тяжкості ХАІ в сироватці крові визначали активність аспартат- і аланін-амінотрансфераз. Для проведення рКЦГ використовували апарат «Флюідокраніотерм ПГВ-02» (Harris B. et al., 2012), що забезпечує переривчасту подачу холодного повітря з температурою 4–6°С при частоті впливу 0,05–0,2 Гц (Бабійчук В. Г., 2002). рКЦГ проводили одноразово, при цьому ректальна температура не опускалася нижче 35°С. Кріоконсервовану суспензію ЯВК КК людини отримували в кріобанку ІПКіК НАН України (м. Харків) (Патенти України № 23499 та 92227). Після розморожування кЯВК КК вводили одноразово внутрішньочеревно в дозі (3–5)х10^7 життєздатних ЯВК на кілограм маси тіла тварини. З метою вивчення поєднаного застосування рКЦГ і кЯВК КК суспензію клітин вводили щурам на наступну добу після проведення рКЦГ.

Матеріалом для гістологічних досліджень був ГМ щурів з області прецентральної звивини. Застосовували 3 типи фарбування: гематоксиліном Ганзена та еозином, пікрофуксином за методом Ван Гізона та толуїдиновим синім по Ніслю. При морфометричному дослідженні визначали значення нейрогліального індексу (НГІ), щільність нейронів, гліоцитів і функціонуючих (відкритих) капілярів (ФК) (в 1 мм^2) в III–V шарах кори ГМ. Морфометричні та морфологічні дослідження проводили на мікроскопі Olympus BX–41 («Olympus Corporetion», Японія). Для характеристики ПОЛ застосовували спектрофотометричний метод визначення МДА з використанням реагентів ZeptoMetrix (США) (Федорова Т. Н. та ін., 1983). За допомогою гематологічних методів дослідження визначали абсолютну кількість еритроцитів (Е) в камері Горяєва, відносну в'язкість крові з використанням капілярного віскозиметра ВК–4 (Полтавський склозавод, м. Полтава), рівень постачання кисню до тканин (РПК) (відношення гематокриту до в'язкості крові) (Stoltz J. E., 1993), фізико-хімічні властивості мембран Е (індекс сферичності (ІС) і осмотичну крихкість) (Gordiyenko O. I. et al., 2004).

АТ вимірювали непрямим методом за принципом медичної тонометрії, використовуючи спеціальні притискні манжетки «Microlife BP BEO-4» (Microlife, Швейцарія) і датчики пульсу кровоносних судин хвоста тварини (Шерешков В. І., 2013). Реєстрацію ЕКГ здійснювали на електрокардіографі серії «Полі-Спектр» («Нейро-Софт», Росія) у 6-ти стандартних відведеннях. Спектральний аналіз ВСР проводили за допомогою програми «Полі-Спектр-Ритм» («Нейро-Софт», Росія) в діапазонах частот, рекомендованих для щурів (Hauton D., 2011). Порушення просторової пам'яті, як одного з основних методів визначення когнітивних функцій, виявляли у водному лабіринті Моріса (ВЛМ) (Morris R., 1984). Всі дослідження проводили на 7 та 30 добу після останнього впливу.

При статистичній обробці результатів перевіряли характер розподілу цифрового матеріалу в вибірках за допомогою *W*-критерію Шапіро-Уілка. Середні арифметичні значення порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Відмінності вважали статистично значущими при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка змін морфологічних і морфометричних показників стану тканин ГМ спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR з різними формами ДЕ після рКЦГ, введення кЯВК КК та їх поєднаного застосування. Встановлено що, для контрольних щурів SHR (рис. 2, А–В) і тварин цієї ж лінії з ХАІ (рис. 3, А–В) були характерні виражені гістологічні ознаки змін архітектоніки судинного русла і прогресуючого дегенеративно-дистрофічного ураження тканин ГМ (крововиливи в підкіркових структурах, ішемічні інфаркти в корі ГМ). У тварин з гіпертензивною ДЕ, в порівнянні з нормотензивним контролем, відзначалось статистично значуще зниження кількості нейронів (на 24,31%) і числа ФК (на 25,61%). ХАІ щурів лінії SHR поглиблювала перебіг патологічного процесу в ГМ, що виражалося в значущому, в порівнянні з контрольними щурами SHR, збільшенні НГІ (в 1,5 рази) і зниженні кількості ФК (на 33,1%).

На 30 добу після проведення рКЦГ щурам з гіпертензивною формою ДЕ відзначалось зменшення НГІ (на 16,22%) за рахунок збільшення кількості нейронів в

корі ГМ (на 13,53%) і зниження числа гліальних клітин (на 5,23%). Крім того збільшувалась кількість ФК (на 14,5%), що свідчило про зменшення ступеня ішемії мозку. При змішаній формі ДЕ рКЦГ сприяла збільшенню кількості ФК (на 38,3%) і зниженню НГІ (на 63,85%), практично повністю знімаючи токсичний вплив алкоголю на морфометричні показники головного мозку.

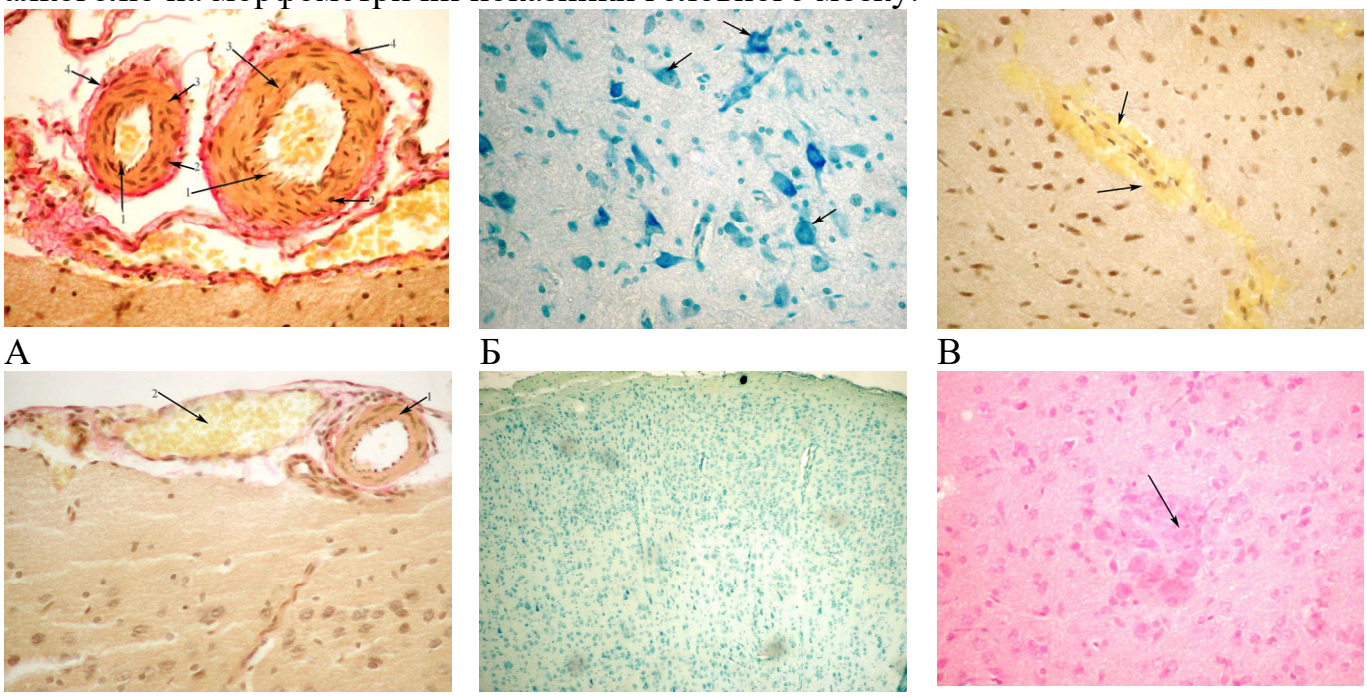


Рис. 2. Морфологічний стан тканин ГМ контрольної групи щурів SHR (А, Б, В) та тварин SHR на тлі поєднаного застосування рКЦГ і кЯВК КК (Г, Д, Є): А – артерії м'яких мозкових оболонок: парціальний спазм з розташуванням ендотелію у вигляді частоколу (1), гіпертрофія і гіперплазія гладком'язових клітин (2), помірний міжм'язовий (3) і періартеріальний склероз (4); Б – дегенеративні зміни нейронів гангліонарного шару кори (стрілки); В – свіжі дрібновогнищеві крововиливи в підкіркових структурах ГМ (стрілки); Г – помірний склероз стінки артерій (1), повнокрів’я вен м'яких мозкових оболонок (2); Д – ділянка кори зі збереженою ламінарною структурою (оглядовий знімок); Є – дрібновогнищевий інфаркт коркової речовини ГМ на стадії організації (стрілка). *Примітка.* А, В, Г – забарвлення пікрофуксином за методом Ван Гізона, х400; Б, Д – забарвлення по Ніслю, х400 та х100 відповідно; Є – забарвлення гематоксиліном і еозином, х400.

Введення кЯВК КК щурам лінії SHR з гіпертензивною та змішаною формами ДЕ супроводжувалось регенерацією нейроклітин, стимуляцією ангіогенезу, що знижувало ознаки прояву дистрофічних, деструктивних і патологічно змінених компенсаторно-адаптивних процесів в ГМ за рахунок відновлення його мікрогемоциркуляції та цитоархітектоніки. Крім того, застосування кЯВК КК значуще збільшувало число ФК з добре вираженим просвітом (на 18,55% у тварин з гіпертензивною та на 68,67% у щурів зі змішаною формою ДЕ) на тлі зниження НГІ (на 20,95% у тварин з гіпертензивною і на 44,49% у щурів зі змішаною формою ДЕ).

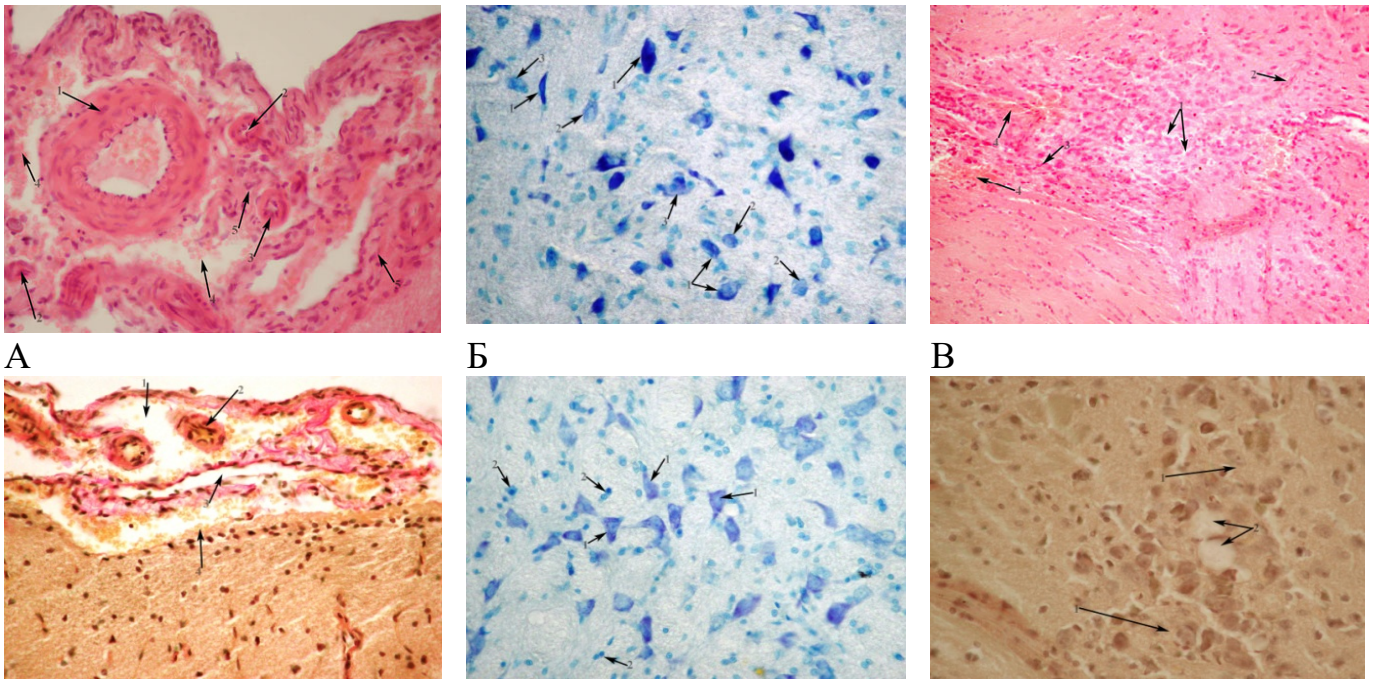


Рис. 3. Морфологічний стан тканин ГМ контрольної групи щурів SHR з ХАІ (А, Б, В) та тварин SHR з ХАІ на тлі поєднаного застосування рКЦГ і кЯВК КК (Г, Д, Є): А – м'які мозкові оболонки: гіперплазія і гіпертрофія гладком'язових клітин в стінці артерії дрібного калібру (1), звуження просвітів артеріол (2) з розташуванням ендотелію у вигляді частоколу (3), вогнищеві периваскулярні крововиливи (4), проліферація фібробластів (5); Б – дегенеративні зміни нейронів (1), клітини - «тіні» (2), нейронофагія в корі ГМ (3); В – ознаки ранніх репаративних процесів в зоні крововиливу в паравентрікулярній області: гемоліз еритроцитів (1), макрофагальна реакція (2), гіпертрофія астроцитів (3), вторинні свіжі крововиливи в прилеглій речовині ГМ (4); Г – набряк м'яких мозкових оболонок (1), помірний склероз стінки і парціальний спазм дрібних артерій (2), повнокров'я вени (3), вогнищеві периваскулярні крововиливи (4); Д – нейрони нормальної гістологічної будови в підкорковій структурі ГМ (1), дифузна проліферація гліоцитів (2), сателлітоз і нейронофагія; Є – дрібновогнищевий ішемічний інфаркт кори мозку з початковим кістоутворенням. *Примітка.* А, В – забарвлення гематоксиліном і еозином, х400 та х200 відповідно; Б, Д – забарвлення по Ніслю, х400; Г, Є – забарвлення пікрофуксином за методом Ван Гізона, х400.

Поєднане використання рКЦГ і кЯВК КК у щурів з різними формами ДЕ сприяло до відновленню ламінарної структури кори ГМ, повної або часткової відсутності ознак гіперплазії гладком'язових клітин, гострих геморагій і ішемічних інфарктів, спазму стінок артеріальних судин і повнокров'я в венах (рис. 2, Г–Є, рис. 3, Г–Є). Спостерігалось статистично значуще зменшення НГІ, збільшення кількості ФК (на 25,68% і 20,17% у щурів з ДЕ гіпертонічного типу і на 47,58 і 75,90% у тварин з ДЕ, обтяженої ХАІ). Отже, виявлені особливості структурного стану тканин і судин ГМ у спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR на тлі поєднаного застосування рКЦГ і кЯВК КК свідчать про поліпшення кровообігу і зниження ступеня ішемії ГМ.

Вплив рКЦГ, кЯВК КК та їх комбінації на процеси ПОЛ в тканинах ГМ спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR з різними формами ДЕ.

Встановлено, що у вихідній реакції ПОЛ рівень МДА в тканинах ГМ щурів лінії SHR з гіпертензивною формою ДЕ був на 160% вище за аналогічний показник нормотензивних тварин. У присутності прооксидантів і в їх відсутності процес ПОЛ в мозковій тканині щурів лінії SHR також характеризувався значуще вищими показниками МДА в порівнянні з контрольними нормотензивними тваринами (зростав на 78 і 48% відповідно) (табл. 1). Подібні зміни в інтенсивності процесів ПОЛ можуть бути одним з чинників ушкодження ГМ при АГ та спричиняти порушення мозкового кровообігу. ХАІ спонтанно гіпертензивних щурів супроводжувалася подальшою активацією процесів ПОЛ. Вміст МДА в вихідній і спонтанній реакціях ПОЛ у цих тварин на 53 та 51% перевищував відповідний показник щурів з гіпертензивною формою ДЕ і на 300 і 126% – нормотензивних. В аскорбатзалежній реакції ПОЛ рівень МДА зростав на 155% в порівнянні з тваринами SHR без ХАІ і становив (2,32±0,36) нмоль МДА/мг (табл. 1). Отримані результати по впливу ХАІ на рівень МДА в тканинах ГМ щурів можна пояснити тим, що етанол, хоча і проявляє антиоксидантні властивості, посилює процеси ПОЛ.

Таблиця 1

Рівень малонового діальдегіду в тканинах ГМ щурів з різними формами ДЕ на 7 і 30 добу після рКЦГ, введення кЯВК КК і їх поєднаного застосування

Експериментальні групи, (доба)	Нмоль МДА/мг мозковій тканині		
	Реакції ПОЛ		
	Вихідна	Спонтанна	Індукована
Інтактні тварини (норма)	0,10±0,01	0,43±0,08	0,51±0,04
SHR **(SHR+ХАІ)**	0,26±0,02 **(0,40±0,05)**	0,64±0,05 **(0,97±0,15)**	0,91±0,12 **(2,32±0,36)**
SHR+рКЦГ (7) **(SHR+ХАІ)+рКЦГ (7)**	0,24±0,04 **(0,33±0,04)**	0,59±0,06 **(0,72±0,09[1])**	0,91±0,08 **(1,62±0,12[1])**
SHR+рКЦГ (30) **(SHR+ХАІ)+рКЦГ (30)**	0,29±0,07 **(0,39±0,07)**	0,66±0,04 **(0,87±0,16)**	0,86±0,09 **(2,11±0,23)**
SHR+кЯВК КК (7) **(SHR+ХАІ)+кЯВК КК (7)**	0,21±0,03 **(0,32±0,04)**	0,58±0,06 **(0,84±0,12)**	0,62±0,04[1] **(1,13±0,13[1])**
SHR+кЯВК КК (30) **(SHR+ХАІ)+кЯВК КК (30)**	0,25±0,04 **(0,31±0,03[1])**	0,66±0,07 **(0,78±0,07[1])**	0,88±0,05 **(1,63±0,26[1])**
SHR+рКЦГ+кЯВК КК (7) **(SHR+ХАІ)+рКЦГ+кЯВК КК (7)**	0,21±0,02 **(0,27±0,05[1])**	0,54±0,05 **(0,70±0,04[1])**	0,66±0,04[1] **(1,55±0,07[1])**
SHR+рКЦГ+кЯВК КК (30) **(SHR+ХАІ)+рКЦГ+кЯВК КК(30)**	0,24±0,07 **(0,30±0,02[1])**	0,58±0,04 **(0,72±0,03[1])**	0,79±0,08 **(1,56±0,13[1])**

Примітки: [1] – статистично значущі відмінності від відповідної групи контролю ($p<0,05$). В дужках показники для групи щурів SHR+ХАІ.

Вихідний рівень активності процесів ПОЛ в тканинах ГМ щурів з ДЕ гіпертензивного і змішаного типу після рКЦГ не змінювався. Введення кЯВК КК щурам лінії SHR з ДЕ змішаного генезу сприяло зниженню рівня МДА в тканинах ГМ на 20%, але не впливало на процес ПОЛ в тканинах мозку тварин лінії SHR з ДЕ гіпертензивного типу. На 7 і 30 добу після поєднаного застосування рКЦГ і

кЯВК КК у щурів з ДЕ змішаного генезу спостерігалося значуще зниження рівня МДА в тканинах мозку (на 32,5% і 25% відповідно) (табл. 1).

Вплив рКЦГ, кЯВК КК та їх поєднання на деякі гемореологічні показники спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR з різними формами ДЕ.

Встановлено, що показники кількості циркулюючих Е, в'язкості крові і гематокриту у спонтанно гіпертензивних щурів SHR значуще збільшувались в порівнянні з нормотензивними тваринами (на 41, 81 і 17% відповідно), а показник РПК зменшувався. ХАІ призводила до ще більшого зниження показника РПК, тим самим посилюючи кисневе голодування всіх органів і тканин хронічно алкоголізованих тварин. Зміни гемореологічних показників тісно пов'язані зі зміною структурно-функціональних особливостей мембран Е. Популяції Е в групах щурів з гіпертензивною та змішаною ДЕ були більш гетерогенні в порівнянні з нормотензивними щурами, що підтверджувалося зменшенням числа дискоцитів та збільшенням дегенеративних форм Е в проміжках ІС (1÷1,3), що є несприятливою ознакою та розглядається як процес старіння Е (Тугарев А. О., 2003).

У тварин з гіпертензивною формою ДЕ рКЦГ не впливала на основні гемореологічні показники крові, а у щурів з ДЕ, обтяженою ХАІ, підвищувала РПК на 7 добу після застосування (на 23%). Введення кЯВК КК і їх поєднане застосування з рКЦГ сприяло значущому зниженню рівня гіпоксії та поліпшенню постачання органів і тканин киснем в усі терміни досліджень (в середньому на 15% для щурів групи SHR і на 43% для групи SHR з ХАІ). Крім того поєднане використання двох методів не впливало на форму червоних клітин у тварин з генетично детермінованою АГ, але сприяло перерозподілу клітин Е за ІС у щурів SHR з ХАІ. Значуще підвищувався відсоток клітин з ІС в межах (1,7÷3,1), що свідчило про оздоровлення популяції Е в крові щурів з ДЕ змішаного генезу.

Особливості стану вегетативної регуляції серцевого ритму у спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR з різними формами ДЕ після рКЦГ, введення кЯВК КК та їх поєднаного застосування.

Встановлено, що у щурів лінії SHR значення загальної потужності спектра нейрогуморальної регуляції (ТР) значуще збільшувалися (більш ніж в 2 рази) в порівнянні з нормотензивним контролем за рахунок активації ВНС, причому симпатичні впливи на міокард суттєво превалювали над парасимпатичними (рис. 4). У щурів з ДЕ змішаного ґенезу показники ТР статистично значуще знижувались в порівнянні з нормотензивним контролем і тваринами SHR без ХАІ за рахунок зменшення тонусу як симпатичного, так і парасимпатичного відділів ВНС (рис. 4). Представлені результати дослідження ВСР дозволяють припустити, що тривала алкоголізація гіпертензивних тварин, сприяючи виснаженню тонусу симпато-адреналової системи, призводить до того, що вегетативне забезпечення серцевої діяльності більшою мірою здійснюється за рахунок переходу процесу регуляції на повільний, гуморально-метаболічний рівень.

Розвиток вегетативної дисфункції у щурів з гіпертензивною і змішаною формами ДЕ супроводжувався значущим, в порівнянні з нормотензивним контролем, підвищенням рівня АТ. Так, у тварин SHR показники систолічного АТ становили (221,1±6,4) мм рт.ст., а у щурів SHR на тлі ХАІ (247,5±2,5) мм рт.ст.

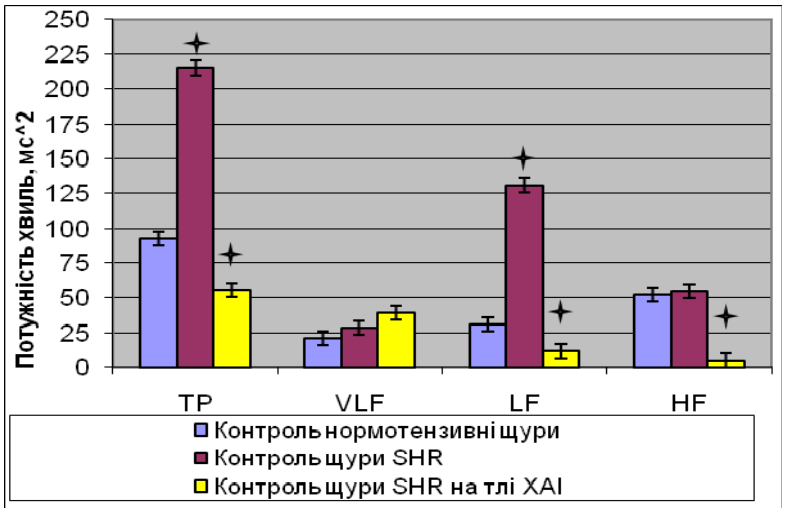
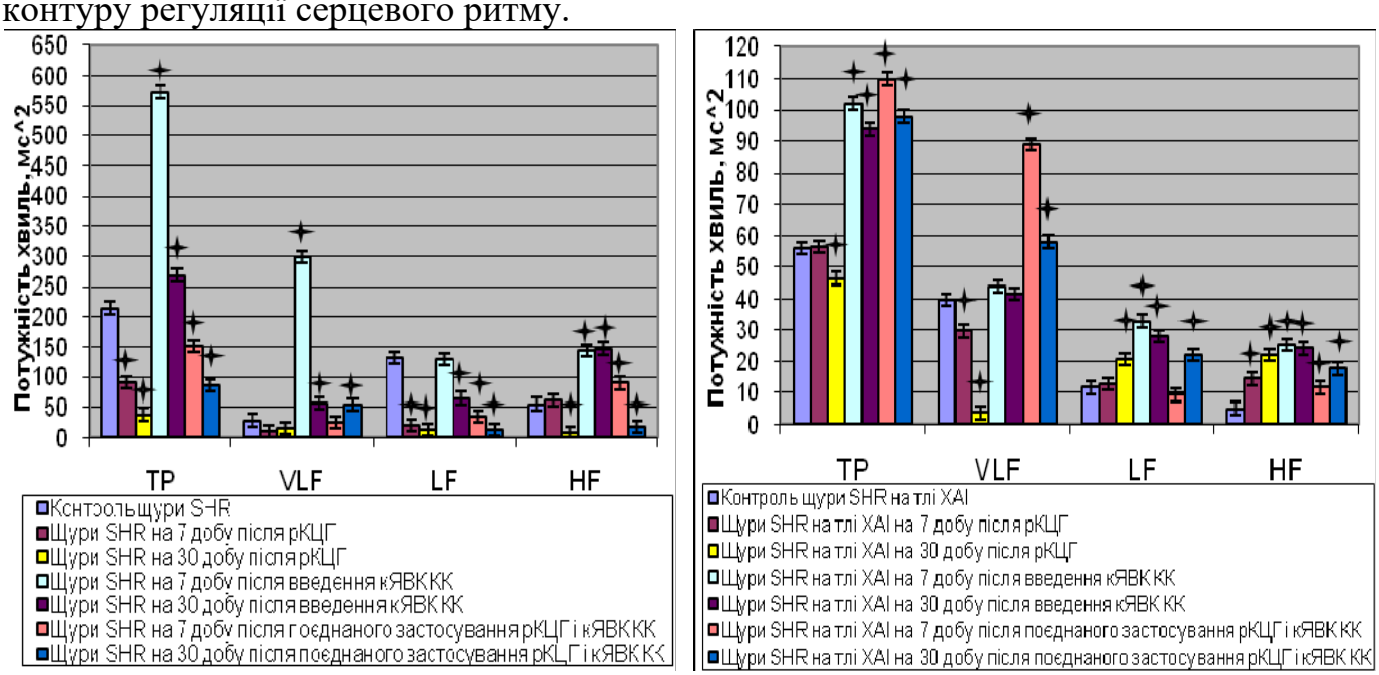


Рис. 4. Показники спектрального аналізу ВСР у нормотензивних і спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR з різними формами ДЕ. *Примітка.* ✦ – статистично значущі відмінності від нормотензивного контролю (p<0,05).

У щурів з гіпертензивною ДЕ на 7 і 30 добу після використання рКЦГ спостерігалося зменшення значень ТР в основному за рахунок симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС. У тварин зі змішаною формою ДЕ на 30 добу після рКЦГ рівень ТР знижувався перш за все в результаті зменшення активності гуморальної ланки регуляції (в 8 разів), в той час як активність ВНС статистично значуще зростала (рис. 5). Аналіз отриманих результатів дозволяє припустити, що у щурів лінії SHR з ХАІ рКЦГ надавала стимулюючий вплив на діяльність вегетативних центрів, тим самим сприяючи збереженню контролю центрального контуру регуляції серцевого ритму.



А Б

Рис. 5. Показники спектрального аналізу ВСР у щурів SHR з гіпертензивною (А) та змішаною (Б) формою ДЕ на 7 і 30 добу після рКЦГ, введення кЯВК КК і їх поєднаного застосування. *Примітка.* ✦ – статистично значущі відмінності від контролю (p<0,05).

На 30 добу після введення кЯВК КК тваринам з гіпертензивною та змішаною формами ДЕ мало місце збільшення показників ТР відносно контролю, більшою мірою за рахунок підвищення активності вегетативних центрів (рис. 5). На тлі поєднаного застосування рКЦГ і кЯВК КК у щурів з гіпертензивною ДЕ виявлялося зниження симпатикотонічних впливів на вірогідну складову функціонування синусового вузла. У тварин зі змішаною ДЕ поєднане використання рКЦГ і кЯВК КК сприяло значущому зростанню рівня ТР відносно контрольних показників завдяки підвищенню як активності симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС, так і гуморально-метаболічної ланки регуляції (рис. 5). Отримані в ході аналізу ВСР дані узгоджувалися з динамікою змін цифр АТ. У щурів SHR з гіпертензивною та змішаною ДЕ після самостійного і поєднаного застосування рКЦГ і кЯВК КК спостерігалося значуще зниження показників систолічного і діастолічного АТ.

Таким чином, у спонтанно гіпертензивних тварин, незалежно від форми ДЕ, поєднане застосування рКЦГ і кЯВК КК сприяло зниженню АТ, а також супроводжувалось активацією вищих вегетативних центрів автономної нервової системи, яка є найбільш розвиненим і швидким шляхом реалізації ефектів нейрогуморальної регуляції.

Зміни когнітивних функцій спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR з різними формами ДЕ на тлі самостійного і поєднаного застосування рКЦГ і кЯВК КК.

Показано, що у спонтанно гіпертензивних щурів SHR, незалежно від форми ДЕ, відзначалися труднощі в придбанні навичок знаходження платформи в ВЛМ. Якщо для нормотензивних тварин вже в другій спробі час знаходження платформи скорочувався на 36,7%, то для щурів з гіпертензивною ДЕ процес навчання проходив значно складніше і повільніше. Так, у другій спробі час знаходження платформи скорочувався тільки на 7,7%, а час, близький до нормотензивного контролю, досягався лише у 7 тесті. ХАІ гальмувала процес навчання та навіть в 7 спробі тестовий час не досягав відповідного як в групі нормотензивного контролю, так і в групі контрольних тварин SHR.

Поєднане застосування рКЦГ і кЯВК КК викликало якісно-кількісні зміни пошукових поведінкових реакціях. У щурів SHR у першій спробі час пошуку платформи в ВЛМ наближався до показників нормотензивних щурів. У тварин SHR на тлі ХАІ час, який проходив від запуску щурів в ВЛМ і до знаходження платформи, скорочувався, а шлях спрощувався. Починаючи з третьої спроби, час знаходження платформи у них був навіть менший, ніж у щурів з гіпертензивною ДЕ, наближаючись до показників нормотензивного контролю. Таким чином, сукупність підвищення цілеспрямованої рухової активності та просторової орієнтації з раніше зазначеними нами змінами рівня нейрогуморальної регуляції, зниженням напруги збуджуючих контурів, зростанням вкладу центрального надсегментарного рівня регуляції периферійними процесами може вказувати на активацію когнітивних процесів у спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR, незалежно від форми ДЕ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукових завдань, що стосуються розробки нових методів корекції

тотальної або часткової ішемії ГМ у щурів лінії SHR в умовах розвитку гіпертензивної та ускладненої хронічною алкогольною інтоксикацією ДЕ. Отримані експериментальні дані розкривають механізми самостійного та поєднаного застосування рКЦГ та кЯВК КК, які спрямовані на підвищення активності компенсаторних процесів в регуляторних системах організму, порушених внаслідок розвитку прогресуючого судинного ураження ГМ.

1. В проведених дослідженнях експериментально обґрунтована доцільність використаних в роботі моделей ДЕ. Було показано, що для тварин лінії SHR і щурів цієї лінії з моделлю ХАІ були характерні гістологічні ознаки зміни архітектоніки судинного русла і прогресуючого дегенеративно-дистрофічного ураження тканин ГМ (крововиливи в підкіркових структурах, ішемічні інфаркти в корі ГМ). У тварин з гіпертензивною ДЕ відзначалось значуще зниження кількості нейронів (на 24,31%) і числа ФК (на 25,61%). ХАІ щурів лінії SHR поглиблювала перебіг патологічного процесу, що виражалося в значущому, в порівнянні з контрольними щурами SHR, збільшенні НГІ (в 1,5 рази) і зниженні кількості ФК (на 33,1%).

2. Продемонстровано, що на відміну від самостійного використання, поєднане застосування рКЦГ і кЯВК КК у щурів з різними формами ДЕ чинить більш виражений позитивний вплив на структуру тканин і судин ГМ. Знижувались ознаки прояву дистрофічних, деструктивних і патологічно змінених компенсаторно-адаптивних процесів в ГМ за рахунок регенерації нейроклітин, стимуляції ангіогенезу, повної або часткової відсутності ознак гіперплазії гладком'язових клітин, гострих геморагій і ішемічних інфарктів, спазму стінок артеріальних судин. Спостерігалось зменшення НГІ, збільшення кількості ФК (на 25,68% і 20,17% у щурів з ДЕ гіпертензивного типу і на 47,58 і 75,90% у тварин з ДЕ, обтяженої ХАІ).

3. Доведено, що у щурів з гіпертензивною ДЕ вміст МДА в тканинах ГМ значуще збільшувався (в 2,6 рази), що свідчить про інтенсифікацію процесів ПОЛ. ХАІ супроводжувалася подальшою активацією ПОЛ. Застосування рКЦГ у тварин лінії SHR, незалежно від форми ДЕ, не змінювало вихідний рівень активності процесів ПОЛ у тканинах ГМ. Введення кЯВК КК і в більшій мірі поєднане застосування рКЦГ і кЯВК КК сприяло підвищенню антиоксидантного захисту тканин ГМ щурів лінії SHR з ДЕ змішаного генезу завдяки зменшенню вмісту МДА в тканинах ГМ (на 22,5% і 2 % відповідно), при цьому не впливаючи на процеси ПОЛ у тварин з генетично детермінованою формою дисциркулятороної енцефалопатії.

4. Встановлено, що у гіпертензивних щурів SHR збільшувалась кількість циркулюючих еритроцитів, в'язкість периферичної крові, показники гематокриту на тлі зниження рівня постачання кисню до тканин. ХАІ призводила до зменшення кількості еритроцитів периферичної крові, в'язкості крові, показників гематокриту та рівня постачання кисню до тканин. РКЦГ не впливала на ~~основні~~ гемореологічні показники крові у щурів з гіпертензивною формою ДЕ, проте на 7 добу підвищувала на 23% рівень постачання кисню до тканин в групі щурів з ДЕ, обтяженою ХАІ. У спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR, не залежно від форми ДЕ, введення кЯВК КК і їх поєднане застосування з рКЦГ на всіх етапах експериментальних

досліджень призводило до значного поліпшення оксигенації органів і тканин: в середньому на 15% для щурів групи SHR і на 43% для групи SHR з ХАІ.

5. Показано, що тварин з гіпертензивною і змішаною формами ДЕ спостерігалися порушення узгодження регуляторних процесів автономного контуру і надсегментарного рівня вегетативної регуляції. Вегетативна дисфункція супроводжувалася стійким підвищенням рівня АТ (до (221,1±6,4) мм рт.ст. для щурів SHR та до (247,5±2,5) мм рт.ст. для щурів SHR на тлі ХАІ). Поєднане застосування рКЦГ і кЯВК КК сприяло активації вищих вегетативних центрів автономної нервової системи та стійкому зниженню показників АТ (до (200,0±3,4) мм рт.ст. для щурів SHR та до (195,3±2,9) мм рт.ст. для щурів SHR на тлі ХАІ).

6. Виявлено, що у щурів SHR, незалежно від форми ДЕ, спостерігались труднощі в отриманні навичок знаходження платформи в водному лабіринті Моріса. Поєднане застосування рКЦГ і кЯВК КК сприяло до корекції когнітивних функцій у щурів з різними формами ДЕ за рахунок підвищення цілеспрямованої рухової активності і просторової орієнтації.

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових журналах України

1. Сравнительная характеристика некоторых гемореологических показателей у нормо- и гипертензивных крыс / **В. С. Айдарова**, О. В. Кудокоцева, И. И. Ломакин, Г. А. Бабийчук // Експ. і клін. медицина. 2016. Т. 72, №3. С. 5–9. *(Внесок здобувача: планування експериментів, проведення досліджень периферичної крові у нормотензивних та гіпертензивних щурів, статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалів до друку).*

2. **Айдарова В. С.**, Кудокоцева О. В., Бабийчук Г. А. Влияние краниоцеребральной гипотермии на некоторые свойства эритроцитов крыс линии SHR // Експ. і клін. медицина. 2017. Т. 75, № 2. С. 5–11. *(Внесок здобувача: планування експериментів, проведення досліджень периферичної крові у щурів з різними формами ДЕ на тлі застосування рКЦГ, статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалів до друку).*

3. Структура мозга крыс линии SHR с генетически детерминированной артериальной гипертензией / **В. С. Айдарова**, О. В. Наумова, О. В. Кудокоцева, И. И. Ломакин, В. Г. Бабийчук // Світ медицини та біології. 2018. Т. 64. № 2. С. 115–119. DOI 10.26.724 / 2079-8334-2018-2-64-115-119 (*Web of Science*) *(Внесок здобувача: планування експериментів, забір тканин ГМ, аналіз мікроскопічних фотографій, розрахунок морфометричних показників кори ГМ, проведення статистичної обробки отриманих даних, підготовка матеріалів до друку).*

4. Экспериментальное обоснование применения лечебной гипотермии и клеточной терапии при дисциркуляторной энцефалопатии у крыс линии SHR. Часть 1. Спонтанно гипертензивные крысы линии SHR в качестве модели дисциркуляторной энцефалопатии / **В. С. Айдарова**, В. Г. Бабийчук, О. В. Кудокоцева, О. В. Наумова, И. И. Ломакин, Е. С. Проценко // Проблеми кріобіології і кріомедицини. 2018. Т. 28, № 3. С. 224–236. https://doi.org/10.15407/cryo28.03.224 *(Scopus) (Внесок здобувача: планування*

експериментів, забір тканин ГМ, аналіз мікроскопічних фотографій, розрахунок морфометричних показників кори ГМ, проведення статистичної обробки отриманих даних, підготовка матеріалів до друку).

5. Экспериментальное обоснование применения лечебной гипотермии и клеточной терапии при дисциркуляторной энцефалопатии у крыс линии SHR. Часть 2. Структурные изменения в ткани головного мозга / **В. С. Айдарова**, В. Г. Бабийчук, О. В. Кудокоцева, О. В. Наумова, И. И. Ломакин, Е. С. Проценко // Проблеми кріобіології і кріомедицини. 2019. Т. 29, № 1. С. 58–72. https://doi.org/10.15407/cryo29.01.058 *(Scopus) (Внесок здобувача: планування експериментів, проведення рКЦГ, розрахунок, підготовка і введення кЯВК КК, забір тканин ГМ, аналіз мікроскопічних фотографій, розрахунок морфометричних показників кори ГМ, проведення статистичної обробки отриманих даних, підготовка матеріалів до друку).*

Статті в журналах та збірках матеріалів конференцій інших країн, які входять до міжнародних наукометричних баз

6. The effect of cryopreserved cord blood nucleated cells on pathological processes in the progressive aging of the brain (experimental study) / **V. S. Aidarova**, V. G. Babijchuk, I. I. Lomakin, O. V. Kudokotseva, G. A. Babijchuk // Advances in Gerontology. 2018. Vol. 8, № 4. P. 292–297. DOI: 10.1134/S2079057018040021 *(Scopus) (Внесок здобувача: планування експериментів, розрахунок і введення кЯВК КК, забір тканин ГМ, аналіз мікроскопічних фотографій, розрахунок морфометричних показників кори ГМ, проведення статистичної обробки отриманих даних, підготовка матеріалів до друку).*

Оглядові статті в журналах, які входять до міжнародних наукометричних баз

7. Возможности использования клеток кордовой крови в неврологии / **В. С. Айдарова**, О. В. Кудокоцева, И. И. Ломакин, Г. А. Бабийчук // Проблемы криобиологии и криомедицины. 2016. Т. 26, № 2. С. 1–13. http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/137401 *(Scopus) (Внесок здобувача: узагальнення наукової літератури щодо застосування клітин кордової крові в неврології, підготовка матеріалів до друку).*

Статті в збірниках матеріалів конференцій

8. **Айдарова В. С.,** Кудокоцева О. В., Ломакин И. И. Влияние введения криоконсервированных клеток пуповинной крови крысам линии SHR с хронической алкогольной интоксикацией на процессы перекисного окисления липидов в мозге // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: сб. тезисов VII Всероссийского симпозиума с междунар. участ. (г. Астрахань, 27–28 апреля 2017 г.). Астрахань, 2017. С. 117–119. *(Внесок здобувача: планування експериментів, моделювання ХАІ, розрахунок, підготовка і введення кЯВК КК, забір тканин ГМ, виконання експериментальних досліджень із визначення рівня МДА, проведення статистичної обробки отриманих даних, підготовка матеріалів до друку).*

9. **Айдарова В. С.** Експериментальне обґрунтування застосування ритмічної краніоцеребральної гіпотермії і кріоконсервованої кордової крові при дисциркуляторній енцефалопатії // Internetional research and practice conference «Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine»: conference

Proceedings. (Lublin, 28–29 april 2017). Lublin, 2017. P. 157–160. *(Внесок здобувача: планування експериментів, проведення рКЦГ, розрахунок, підготовка і введення кЯВК КК, забір тканин ГМ для визначення в них рівня МДА, проведення статистичної обробки отриманих даних, підготовка матеріалів до друку).*

10. Краниоцеребральная гипотермия потенцирует антиоксидантные свойства криоконсервированных клеток пуповинной крови / **В. С. Айдарова**, О. В. Кудокоцева, И. И. Ломакин, Г. А. Бабийчук // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы II междунар. (72 Всероссийской) науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов (г. Екатеринбург, 12–14 апреля 2017 г.). Екатеринбург, 2017. Т. 1. С. 867–871. *(Внесок здобувача: планування експериментів, проведення рКЦГ, розрахунок, підготовка і введення кЯВК КК, забір тканин ГМ для визначення в них рівня МДА, проведення статистичної обробки отриманих даних, підготовка матеріалів до друку).*

11. **Айдарова В. С.** Влияние хронической артериальной гипертензии на развитие цереброваскулярных заболеваний на примере крыс линии SHR // Актуальні питання біології та медицини: матеріали Всеукр. наук. конф. (м. Суми, 16–17 листопада 2017). Суми, 2017. С. 10–13. *(Внесок здобувача: планування експериментів, забір тканин ГМ, аналіз мікроскопічних фотографій, розрахунок морфометричних показників кори ГМ, проведення статистичної обробки отриманих даних, підготовка матеріалів до друку).*

Тези конференцій

12. **Айдарова В. С.**, Ломакин И. И., Кудокоцева О. В. Крысы линии SHR со спонтанной гипертензией как модель дисциркуляторной энцефалопатии // Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої пам'яті академіка Л. Т. Малої (м. Харків, 21 квітня 2016). Харків, 2016. С. 5.

13. **Айдарова В. С.**, Кудокоцева О. В., Ломакин И. И. Влияние ритмической краниоцеребральной гипотермии на некоторые гемореологические показатели у спонтанно гипертензивных крыс // Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє: матеріали наук.-практ. конф. з між нар. участю (м. Харків, 4 листопада 2016). Харків, 2016. С. 4.

14. **Айдарова В. С.**, Кудокоцева О. В., Ломакин И. И. Процессы перекисного окисления липидов в мозге крыс линии SHR под влиянием криоконсервированных клеток кордовой крови // Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої пам'яті академіка Л. Т. Малої (м. Харків, 20 квітня 2017). Харків, 2017. С. 7.

15. **Айдарова В. С.** Изучение механизмов преждевременного старения мозга на примере крыс линии SHR // Фундаментальная наука и клиническая медицина: тезисы XX международной медико-биологической науч. конф. молодых исследователей (г. СПб, 22 апреля 2017). СПб, 2017. Т. 20. С. 23–24.

16. **Айдарова В. С.**, Бабийчук Г. А. Криоконсервированная пуповинная кровь способствует изменению структуры головного мозга крыс линии SHR // Материалы

III Национального конгресса по регенеративной медицине (г. Москва, 15–18 ноября 2017). Гены и Клетки. 2017. Т. XII, № 3. С. 22–23 *(Scopus).*

17. **Айдарова В. С.** Влияние ритмической краниоцеребральной гипотермии на морфологические и морфометрические характеристики ткани головного мозга крыс линии SHR // Холод у біології і медицині. Актуальні питання кріобіології, трансплантології і біотехнології: тези 42-ї щорічної конф. молодих вчених (м. Харків, 23–24 травня 2018 р.). Проблеми кріобіології і кріомедицини. 2018. Т. 28, № 2. С. 160 *(Scopus).*

18. Применение низких температур для коррекции морфометрических изменений в головном мозге крыс при дисциркуляторной энцефалопатии смешанного ґенеза / **В. С. Айдарова**, В. Г. Бабийчук, О. В. Кудокоцева, И. И. Ломакин // Актуальные вопросы регенеративной медицины, инновации в репродуктологии: материалы Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием (г. Самара, 23–24 августа 2018). Гены и Клетки. 2018. № 1, Приложение. С. 38–39 *(Scopus).*

19. **Айдарова В. С.** Новые методы воздействий на центральне механизмы регуляции центральной нервной системы у животных на экспериментальной модели артериальной гипертензии // Актуальні проблеми геронтології і геріатрії», присвячена 95-річчю з дня народження академіка В. В. Фролькіса: наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Київ, 28 січня 2019). С. 40–41.

Патенти України на корисну модель

20. Спосіб лікування цереброваскулярних порушень головного мозку: пат. № 128597 Україна. МПК А61К 35/14 / В. Г. Бабійчук, **В. С. Айдарова**, О. В. Кудокоцева, І. І. Ломакін, В. В. Мамонтов; заявник та патентовласник ІПКіК НАН України. № u 2018 03635, заявл. 05.04.2018. Опубл. 25.09.2018. Бюл. № 18.

АНОТАЦІЯ

Айдарова В. С. Вплив ритмічної гіпотермії та кріоконсервованої кордової крові на структурно-функціональний стан центральної нервової системи щурів з дисциркуляторною енцефалопатією (експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.35 – «кріомедицина». – Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків, 2020.

Дисертаційна робота присвячена вивченню дії ритмічної краніоцеребральної гіпотермії (рКЦГ), кріоконсервованих ядровмісних клітин кордової крові (кЯВК КК) та їх поєднаного застосування на структурно-функціональний стан центральної нервової системи спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR з гіпертензивною та змішаною (ускладненою хронічною алкогольною інтоксикацією) формою дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ).

Встановлено, що у щурів з гіпертензивною та змішаною формою ДЕ застосування рКЦГ, кЯВК КК і їх поєднання супроводжується зменшенням ступеня прояву ішемії мозку за рахунок зниження нейрогліального індексу та збільшення кількості функціонуючих капілярів, а також появою морфологічних ознак поліпшення кровообігу. Показано, що поєднане використання рКЦГ і кЯВК КК

призводить до покращення постачання органів і тканин киснем, зниження рівня гіпоксії та показників артеріального тиску, підвищення антиоксидантного захисту тканин головного мозку щурів лінії SHR з ДЕ змішаного ґенезу, істотного поліпшення когнітивних функцій, та надає найбільш виражений позитивний вплив на стан нейрорегуляторних систем організму експериментальних тварин.

Ключові слова: ритмічна краніоцеребральна гіпотермія, кріоконсервовані ядровмісні клітини кордової крові, спонтанно гіпертензивні щури, дисциркуляторна енцефалопатія, центральна нервова система.

АННОТАЦИЯ

Айдарова В. С. Влияние ритмической гипотермии и криоконсервированной кордовой крови на структурно-функциональное состояние центральной нервной системы крыс с дисциркуляторной энцефалопатией (экспериментальное исследование). – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.35 – «криомедицина». – Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Харьков, 2020.

Диссертационная работа посвящена изучению влияния ритмической краниоцеребральной гипотермии (рКЦГ), криоконсервированных ядросодержащих клеток кордовой крови (кЯСК КК) и их сочетанного применения на структурно-функциональное состояние центральной нервной системы спонтанно гипертензивных крыс линии SHR с гипертензивной и смешанной (осложненной хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ)) формой дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ).

В результате проведенных исследований обоснована эффективность самостоятельного и сочетанного использования рКЦГ и кЯСК КК с целью снижения прогрессирующего сосудистого поражения головного мозга (ГМ) и последствий хронической ишемии у животных с различными формами ДЭ.

Установлено, что у крыс с гипертензивной и смешанной формой ДЭ применение рКЦГ приводит к уменьшению степени выраженности ишемии мозга за счет снижения нейроглиального индекса и увеличения количества функционирующих капилляров, а также появлению морфологических признаков улучшения кровообращения. Введение кЯСК КК, сопровождается регенерацией нейроклеток, стимуляцией ангиогенеза, снижением проявлений дистрофических, деструктивных и патологически измененных компенсаторно-адаптивных процессов в тканях ГМ, что способствует восстановлению его микрогемоциркуляции и цитоархитектоники. Кроме того, применение кЯСК КК, у крыс с гипертензивной и смешанной формой ДЭ повышает число функционирующих капилляров с хорошо выраженным просветом на фоне уменьшения нейроглиального индекса. Сочетанное использование рКЦГ и кЯСК КК у животных с гипертензивной и смешанной формой ДЭ приводит к статистически значимому увеличению количества функционирующих капилляров, снижению нейроглиального индекса, полной или частичной ликвидации признаков гиперплазии гладкомышечных клеток, спазма стенок артериальных сосудов и полнокровия в венах.

Показано, что у крыс линии SHR не зависимо от формы ДЭ, применение рКЦГ не изменяет исходный уровень активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях ГМ. Введение кЯСК КК и в большей степени сочетанное использование рКЦГ и кЯСК КК приводит к повышению антиоксидантной защиты тканей ГМ крыс линии SHR с ДЭ смешанного ґенеза, при этом не влияя на процессы ПОЛ у животных с генетически детерминированной формой ДЭ. Установлено, что рКЦГ не влияет на основные гемореологические показатели крови (количество эритроцитов, вязкость, гематокрит) у крыс с гипертензивной формой ДЭ, однако значимо увеличивает (на 23%) уровень доставки кислорода к тканям в группе животных с ДЭ, осложненной ХАИ. У спонтанно гипертензивных крыс линии SHR, не зависимо от формы ДЭ, введение кЯСК КК и их сочетанное применение с рКЦГ сопровождается улучшением снабжения органов и тканей кислородом, снижением уровня гипоксии. Показано, что у крыс с гипертензивной и смешанной формой ДЭ наряду со стойким повышением уровня артериального давления (АД), отмечаются различные по характеру изменения вегетативного баланса. Сочетанное использование рКЦГ и кЯСК КК способствует снижению показателей АД, оказывает выраженное положительное влияние на состояние нейрорегуляторных систем, а также приводит к существенному улучшению когнитивных функций организма экспериментальных животных.

Ключевые слова: ритмическая краниоцеребральная гипотермия, криоконсервированные ядросодержащие клетки кордовой крови, спонтанно гипертензивные крысы, дисциркуляторная энцефалопатия, центральная нервная система.

ANNOTATION

Aidarova V.S. Effect of rhythmic hypothermia and cryopreserved cord blood on structural-functional state of central nervous system of rats with dyscirculatory encephalopathy (experimental study). – The qualifying paper as a manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences (Philosophy Doctor) in specialty 14.01.35 – «Cryomedicine». - Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, 2020.

The thesis is dedicated to the study of the effect of rhythmic craniocerebral hypothermia (RCCH), cryopreserved cord blood nucleated cells (cCBNCs) and their combined application on structural and functional state of the central nervous system of spontaneously hypertensive rats with hypertensive and mixed (complicated chronic alcohol intoxication) form of dyscirculatory encephalopathy (DE) .

It has been established that in rats with hypertensive and mixed forms of DE, the use of RCCH, cCBNCs and their combination was accompanied by a decreased manifestation degree of brain ischemia as a result of a reduction in neuroglial index and an increase in the number of functioning capillaries, as well as the appearance of morphological signs of improving blood flow. It has been shown that the combined use of RCCH and cCBNCs leads to an improvement in the supply of organs and tissues with oxygen, a decrease in hypoxia and blood pressure, strengthening of antioxidant protection of brain tissues of SHR rats with DE of mixed genesis, a significant improvement in cognitive function, influence on the state of neuroregulatory systems of the body of experimental animals.

Key words: rhythmic craniocerebral hypothermia, cryopreserved cord blood nucleated cells, spontaneously hypertensive rats, dyscirculatory encephalopathy, central nervous system.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск; **ВСР** – варіабельність серцевого ритму; **ВЛМ** – водний лабіринт Моріса; **ГМ** – головний мозок; **ДЕ** – дисциркуляторна енцефалопатія; **ТГ** – терапевтична гіпотермія; **кЯВК КК** – кріоконсервовані ядровмісні клітини кордової крові; **МДА** – малоновий діальдегід; **НГІ** – нейрогліальний індекс; **рКЦГ** – ритмічна краніоцеребральна гіпотермія; **РПК** – рівень постачання кисню; **ФК** – функціонуючи капіляри; **ХАІ** – хронічна алкогольна інтоксикація; **ЦВП** – цереброваскулярна патологія; **ЦНС** – центральна нервова система; **SHR** – spontaneously hypertensive rats.

Відповідальний за випуск - д.б.н. Г.О. Бабійчук

Формат 60х84/16. Ум. друк. арк. 0.9. Тир. 100 прим. Зам. № 013-20.
Підписано до друку 24.12.2019. Папір офсетний.

Надруковано з макету замовника у ФОП Бровін О.В.
61022, м. Харків, вул. Трінклера, 2, корп.1, к.19. Т. (057) 758-01-08, (066) 822-71-30
Свідоцтво про внесення суб'єкта до Державного реєстру
видавців та виготовників видавничої продукції серія ДК 3587 від 23.09.09 р.

СТИЛЬ-ИЗДАТ®
ТИПОГРАФИЯ
www.stil-izdat.com