

## КОГНІТИВНІ ТА ПОВЕДІНКОВІ ЗМІНИ ЗА УМОВ УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

**ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»**

**(м. Дніпропетровськ, Україна)**

Дана робота є фрагментом НДР «Механізми функціонування центральної та периферичної нервової системи за нормальних та патологічних умов», № держ. реєстрації 0114U000932.

**Вступ.** Процес пізнання навколишнього середовища та забезпечення взаємодії з ним відбувається завдяки складній скоординованій діяльності вищих морфо-функціональних рівнів головного мозку, а саме, пам'яті, інтелекту, цілеспрямованій руховій активності тощо. Всі ці складно скоординовані функції у сукупності забезпечують когнітивну діяльність.

Нерідко зустрічаються порушення когнітивних функцій, причинами яких можуть бути різні за етіологією та патогенезом фактори [10]. Серед цих факторів захворювання серця займають одне із провідних місць в структурі цереброваскулярних ускладнень, результатом яких, найчастіше, є порушення когнітивних функцій ЦНС [6]. З клінічних джерел відомо, що кардіальна патологія відноситься до найбільш суттєвих факторів ризику розвитку синдрому когнітивних розладів [10]. Однією із найпоширеніших причин таких наслідків є хронічна ішемічна хвороба серця (ІХС) [8].

Як відомо, у хворих з прогресуванням ІХС поступово збільшується дефіцит когнітивних функцій [10]. Більшість досліджень вказують на те, що це пов'язано з патологічними змінами системної гемодинаміки, що призводять до ураження структур головного мозку, відповідальних за мнестичні функції, орієнтацію в просторі, тощо [7]. Проте, досліджень, які б розкривали інші, не менш важливі, ланки патогенезу небагато [11].

Таким чином стає зрозумілим, що комплексне вивчення когнітивних та поведінкових змін може значно розширити уявлення про механізм функціонування ЦНС за умов міокардіальної дисфункції (МД).

Виходячи з усього вищесказаного, **метою дослідження** було встановлення когнітивних та поведінкових змін щурів за умов експериментальної МД при відтворенні умовної реакції пасивного уникання (УРПУ).

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження проводили на 60 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар, вагою 200-220 гр. Тварини утримувались в стандартних умовах віварію, без обмежень в раціоні.

Щури були розділені на 2 групи: група контрольних тварин, які отримували ін'єкцію 0,9% розчину NaCl (n=30), та тварини експериментальної групи з МД (n=30).

МД відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного введення розчину доксорубіцину (Д) 1 раз на тиждень впродовж 5 тижнів, із розрахунку 5 мг/кг маси тварини [9].

УРПУ виробляли за допомогою експериментальної установки, що складалася з двох камер: освітленої, розміром 25x25см та затемненої, розміром 25x25см з електропровідною підлогою [2]. Щура поміщали в центр світлої камери хвостом до отвору перегородки. Тварина, знайшовши отвір у перегородці, переходила з освітленої камери в затемнену. Упродовж 3-ох хвилин реєструється час перебування щура в темній камері та час першого відвідування. Після закінчення часу, коли тварина перебувала в темній камері, їй крізь підлогу наносили електробольову стимуляцію (50 Гц, 1,5мА) до тих пір поки щур не виходив в світлу камеру. Якщо тварина протягом 10 секунд не поверталася в темну камеру її повертали в клітку, якщо заходить в темну камеру повторно наносили подразнення [3]. Для оцінки збереження та відтворення УРПУ тварин тестували через 24 години. При оцінці збереження УРПУ враховували кількість тварин, які зайшли в темну камеру упродовж 3 хвилин у відсотках, час першого заходу в темну камеру, кількість переходів, кількість підйомів, рівень дефекації, кількість заглядань в темну камеру, грумінг [2,5].

Всі кількісні показники, які були нами отримані, оцінювали за традиційними методами [1].

Досліди проводилися відповідно до методик і вимог ДЕЦ МОЗ України та до вимог і норм «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» (м. Страсбург, 1986) [4].

**Результати досліджень та їх обговорення.** Результати впливу МД на динаміку навчання та пам'ять щурів при відтворенні УРПУ наведені в **таблиці 1**.

В експериментальній групі тварин при відтворенні УРПУ через 24 години після навчання 100% щурів зберігали слід пам'яті про стимуляцію струмом в темній камері та не заходили до неї ( $p \leq 0,05$ ) (**табл. 1**).

**Таблиця 1**  
**Вплив міокардіальної дисфункції на динаміку навчання та пам'ять у щурів при відтворенні умовної реакції пасивного уникнення**

Період	Група тварин	ЛП	ТК	КП	% тварин
Етап напруження рефлексу	К	27,3±3,6	0	3,0±0,4	100
	МД	25,2±4,7	1,1±0,05	1,4±0,05	100
1 доба	К	178,5±1,5	0,2±0,01	0,1±0,02	3,3
	МД	175,6±3,8	0,25±0,06	0	0
3 доба	К	177,3±3,3	0,3±0,03	0,1±0,02	3,3
	МД	176,4±2,2	0,4±0,05	0,4±0,05*	20*
7 доба	К	173,2±4,4	0,5±0,02	0,2±0,05	6,7
	МД	170,8±6,3	0,63±0,05	0,63±0,06*	33,3*
14 доба	К	141,8±6,8	0,7±0,03	0,3±0,01	13,3
	МД	136,2±12,8*	0,75±0,05	0,75±0,05*	40*
21 доба	К	118,3±5,2	1,1±0,01	0,5±0,01	16,7
	МД	102,4±11,2*	0,86±0,07*	0,86±0,06*	43,3*
28 доба	К	85,4±3,9	1,5±0,3	0,7±0,04	23,3
	МД	65,6±10,2*	1,1±0,1*	1,1±0,1*	43,3*

Значення показників, М±m

**Примітка:** ЛП – латентний період, ТК – кількість заглядань в темну камеру, КП – кількість переходів, % тварин – % тварин, які відвідали темну камеру; К – контрольна група тварин, МД – тварини з експериментальною міокардіальною дисфункцією; 1, 3, 7, 21, 28 доба – терміни відтворення рефлексу. \* – відмінності достовірні при порівнянні з контрольною групою при  $p \leq 0,05$ .

При відтворенні УРПУ в групі експериментальних тварин на 3 добу після навчання у 80% щурів зберігався слід пам'яті ( $p \leq 0,05$ ). Окрім цього достовірно ( $p \leq 0,05$ ) зменшувався латентний період першого заходу в темну камеру, що також свідчило про порушення пам'яті (**табл. 1**).

В групі тварин з МД при відтворенні УРПУ на 7 добу після навчання 66,7% щурів ( $n=20$ ) добре відтворювали пам'ять щодо негативної ситуації та виконували УРПУ (**табл. 1**).

На 14-ту добу пам'ять тварин щодо отримання болювого подразнення в темній камері була достовірно порушена причому це було більш виражено у порівнянні з показниками попередніх термінів спостереження ( $p \leq 0,05$ ). На 14-ту добу тільки 60% тварин ( $n=18$ ) пам'ятали про негативний подразник, а решта переміщувалися в темний відсік (**табл. 1**).

На 21-шу та 28-му добу пам'ятали 17 тварин з МД ( $p \leq 0,05$ ) при відтворенні УРПУ (56,7%) (**табл. 1**).

Також ми провели аналіз поведінкових показників в порівнянні між двома групами тварин з МД, у яких було вироблено УРПУ: 1 група – амнезовані щури, 2 група – щури зі збереженим слідом пам'яті (**табл. 2**).

Переходи зі світлої до темної камери в 2-й групі тварин спостерігалися лише в період ознайомлення. В інші періоди дослідження цей показник дорівнював 0, що свідчить про вироблення стійкого умовного рефлексу на електроболюву стимуляцію (**табл. 2**).

Зміни рівня характеристик болюсів мали хвилеподібний характер з піком зниження на 7-му добу дослідження (на 69% та 49% відповідно) і поступовим підвищенням (до 86%) на 28 добу – **табл. 2**. Подібні зміни

відображували зниження (до 7 доби), а потім поступове (з 14 до 28 доби) підвищення рівня емоційності щурів (**табл. 2**).

Аналіз характеристик ґрумінгу також показав хвилеподібні зміни. Так, в період ознайомлення та 1 добу кількість актів ґрумінгу збільшується на 60% та 40%, відповідно, в порівнянні з групою амнезованих тварин. На 3 та 7 добу спостерігалось зниження рівня ґрумінгу відповідно на 40% та 85%. З 14 по 28 добу ми спостерігали поступове збільшення на

**Таблиця 2**

**Поведінка щурів при відтворенні УРПУ**

Показники	група	Ознайомлення	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба
Кількість переходів	1	1,4±0,05	0,25±0,06	0,4±0,05	0,63±0,06	0,75±0,05	0,86±0,06	1,2±0,07
	2	0,8±0,05*	0	0	0	0	0	0
Кількість болюсів	1	0	1,0±0,07	3,4±0,08	3,3±0,09	1,6±0,08	1,1±0,06	0,5±0,02
	2	0	2,0±0,09*	2,1±0,08	2,0±0,2	3,3±0,3*	3,8±0,1*	3,5±0,04*
Рівень ґрумінгу	1	0,6±0,04	0,9±0,04	2,0±0,06	2,0±0,07	1,0±0,04	0,6±0,03	0,6±0,04
	2	1,0±0,07	1,5±0,06*	0,8±0,02*	0,3±0,03*	1,5±0,07	3,3±0,1*	3,4±0,09*
Кількість підйомів на задні лапки	1	2,3±0,06	1,6±0,06	2,5±0,07	3,0±0,08	1,1±0,05	4,1±0,1	2,4±0,06
	2	3,5±0,09	2,0±0,08	3,0±0,02	4,0±0,1	0,8±0,05	4,8±0,5	4,8±0,06*
Кількість заглядань в темну камеру	1	1,4±0,04	0,75±0,05	1,2±0,04	1,4±0,04	0,6±0,03	1,6±0,08	1,4±0,05
	2	1,8±0,03	0,5±0,03	0,4±0,08*	0,5±0,03*	0,5±0,03	1,8±0,05	1,8±0,06

**Примітка:** 1 – група амнезованих тварин, 2 – група щурів зі збереженим слідом пам'яті. \* – відмінності достовірні при порівнянні з групою амнезованих щурів при  $p \leq 0,05$ .

33%, 82% відповідно. Це може свідчити про підвищену стресованість тварин (**табл. 2**).

Кількість підйомів також мав хвилеподібний характер з тенденцією до підвищення, що сягає 50% на 28 добу дослідження. Кількість заглядань в темну камеру збільшувалося в період ознайомлення на 22% та зменшується в 1, 3, 7, 14 добу на 33%, 67%, 64%, 17% відповідно. На 21 та 28 добу спостерігалися збільшення заглядань на 11% та 22%, відповідно (**табл. 2**). Враховуючи те, що кількість підйомів на задні лапки та кількість заглядань в темну камеру є показниками дослідницької активності та відображають рівень тривожності, можна говорити, що їх підвищення свідчить про посилення тривожності тварин 2-ї групи [5].

**Висновки.** Таким чином, нами було встановлено, що міокардіальна дисфункція призводить до

достовірних ( $p \leq 0,05$ ) змін усіх складових когнітивної функції головного мозку. Про це свідчило поступове погіршення пам'яті при відтворенні умовної реакції пасивного уникання (УРПУ). Ймовірно, що ці зміни безпосередньо пов'язані саме з прогресуванням МД. Окрім цього, нами також встановлені зміни поведінки, що вказували на підвищення емоційності тварин та розвиток тривогоподібного стану у щурів на тлі МД.

**Перспективи подальших досліджень.** Встановлені нами когнітивні та поведінкові зміни доводять негативний вплив МД на функцію ГМ. В зв'язку з цим, в подальшому планується поглиблене дослідження патогенезу цих змін, розкриття якого, в свою чергу, сприятиме розробленню нових діагностичних заходів та способів корекції.

### Література

1. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М. Ю. Антомонов. – К., 2006. – 558 с.
2. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон – М. : Высш. шк., 1991. – 399 с.
3. Демченко О. М. Роль тиреоїдних гормонів в реалізації фізіологічних механізмів вроджених та набутих форм поведінки у щурів різного віку : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора. біол. наук: спец. 03.00.13 «Фізіологія людини і тварин» / О. М. Демченко. – Київ, 2009. – 39 с.
4. Етика лікаря та права людини : положення про використання тварин у біомедичних дослідах // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2003. – № 2. – С. 108–109.
5. Калуев А. В. Стресс, тревожность и поведение. Актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных / А. В. Калуев. – К., 1998. – 95 с.
6. Коваленко В. М. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький, Т. С. Манойленко – К., 2009. – 145 с.
7. Мищенко Т. С. Аналіз епідеміології цереброваскулярних хвороб в Україні / Т. С. Мищенко // Судинні захворювання головного мозку. – 2010. – № 3. – С. 2–9.
8. Парфенов В. А. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях : диагноз и лечение / В. А. Парфенов, Ю. А. Старчина // Русский медицинский журнал. – 2006. – С. 1650–1653.
9. Регионарные особенности развития и строения сердца в онтогенезе / Л. В. Абдул-Оглы, С. В. Козлов, В. В. Кошарный [и др.]. – Дн-ск, 2014. – 248 с.
10. Яхно Н. Н. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров // ПМЖ. – 2002. – Т. 10. – С. 539–542.
11. Frasure-Smith N. Depression and other psychological risks following myocardial infarction / N. Frasure-Smith, F. Lespérance // Arch. Gen. Psychiatry. – 2003. – Vol. 60. – P. 627–636.
12. Zoeller R. F. Physical activity: depression, anxiety, physical activity, and cardiovascular disease: what's the connection? / R. F. Zoeller // Am. J. Lifestyle Med. – 2007. – Vol. 1. – V. 175–180.

УДК 616. 89-008. 45/. 48:159. 9. 019. 4. 616. 12-092. 9

#### КОГНІТИВНІ ТА ПОВЕДІНКОВІ ЗМІНИ ПРИ УШКОДЖЕННІ СЕРЦЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Козлова Ю. В.

**Резюме.** Метою дослідження було встановлення когнітивних та поведінкових змін при експериментальній міокардіальній дисфункції (МД). В ході роботи було встановлено, що МД достовірно ( $p \leq 0,05$ ) приводила до порушення когнітивної функції головного мозку. Про це свідчило поступове погіршення пам'яті у щурів при відтворенні умовної реакції пасивного уникання (УРПУ). Можна припустити, що це пов'язано з прогресуванням МД протягом дослідження (28 діб). Також, нами виявлені достовірні ( $p \leq 0,05$ ) зміни поведінки, а саме підвищення емоційності і тривожності щурів при МД.

**Ключові слова:** когнітивна функція, поведінка, пам'ять, головний мозок, міокардіальна дисфункція.

УДК 616. 89-008. 45/. 48:159. 9. 019. 4. 616. 12-092. 9

#### КОГНИТИВНЫЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ СЕРДЦА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Козлова Ю. В.

**Резюме.** Целью исследования было установление когнитивных и поведенческих изменений при экспериментальной миокардиальной дисфункции (МД). В ходе работы было установлено, что МД достоверно ( $p \leq 0,05$ ) приводила к нарушению когнитивной функции головного мозга. Об этом свидетельствовало

постепенное ухудшение памяти у крыс при воспроизведении условной реакции пассивного избегания (УРПИ). Можно предположить, что это связано с прогрессированием МД на протяжении исследования (28 суток). Также, нами выявлены достоверные ( $p \leq 0,05$ ) изменения поведения, а именно повышение эмоциональности и тревожности крыс при МД.

**Ключевые слова:** когнитивная функция, поведение, память, головной мозг, миокардиальная дисфункция.

UDC 616. 89-008. 45/. 48:159. 9. 019. 4. 616. 12-092. 9

### **Cognitive and Behavioral Changes at Heart Damage in an Experiment**

**Kozlova Yu. V.**

**Abstract.** The article studies the changes in cognitive function of the brain and behavioral disorders in experimental myocardial dysfunction (MD). Relevance of the work is related to the fact that the cardiac pathology is one of the first places among the general morbidity worldwide with high mortality and is among the most significant risk factors of the cognitive disorders syndrome. It is known that in patients with myocardial dysfunction progresses gradually increased cognitive deficit. Most studies indicate that it is associated with pathological changes in systemic hemodynamics, leading to the destruction of brain structures responsible for mnestic function, orientation in space etc. That why, the purpose of the study was to establish cognitive and behavioral changes in rats under experimental MD when playing passive avoidance conditioned response (PACR).

The study was carried out by generating conditioned response in the light-dark chamber with electrified floor in a dark chamber. For this purpose were used: 60 rats of Wistar sort weight 200-220 grams. The animals of the experimental group ( $n=30$ ) were given 5 mg / kg of Doxorubicin to simulate the MD 1 time per week for 5 weeks. Control group ( $n=30$ ) was given a 0.9% solution of NaCl. At the same time were held registrations and analysis of indicators behaviors characterizing. Conventional produced using the experimental setup consisting of two chambers: the illuminated – size 25x25cm and darkened – size 25x25cm with electrified floor. Rats were placed in the center of light chamber the tail to the hole walls. Animals, who found a hole in the septum, passed from the illuminated dark chamber. Within 3 minutes stay logged rat in a dark cell and the first visit. After the time when the animal was in a dark chamber, it applied through the floor electrical pain stimulation (50 Hz, 1.5 mA) until the rat did not come out in the light chamber. If the animal for 10 seconds did not return to the dark chamber returned to its cage when comes to the dark chamber repeatedly applied stimuli. To assess the conservation and restoration PACR animals tested after 24 hours. In assessing the conservation PACR into account the number of animals that entered the dark chamber for 3 minutes as a percentage, the first event in a dark chamber, conversions, number of lifts, defecation rate, the number of looking into dark chamber, grooming. Thus, in the group of animals with MD number of rats kept memorable track on 3d day after training was 80%, on the 7th day – 66,7%, at 14 day – 60%, 21 and 28 days – 56,7% ( $p \leq 0.05$ ).

Analysis of the performance behavior was carried out in a group of animals with MD that has divided into 2 groups: rats with preserved memory trace and animals with memory impairment. In the group of animals with memory impairment all indicators have wavy character of changes. Changes in characteristics bolus had sinuous pattern with peak reduction on the 7th day study (69%) and a gradual increase (to 86%) for 28 days/ During the inspection and 1 day the number of acts of grooming increased by 60% and 40%, respectively, compared with the group animals with memory impairment. At 3 and 7 days observed reduction grooming respectively 40% and 85%. From 14 to 28 days, we observed a gradual increase to 33% and 82% respectively. Number ups also had a wavy character with a tendency to increase, reaching 50% in the 28 day study.

Number of looking into the dark chamber increased during the review by 22% and decreased in 1, 3, 7, 14 days by 33%, 67%, 64% and 17% respectively. At 21 and 28 days were observed of looking into the dark chamber increase by 11% and 22%, respectively ( $p \leq 0.05$ ).

As a result of the study, we found that the MD influences reliable ( $p \leq 0.05$ ) violations of all components of the cognitive function of the brain. This was evidenced by a progressive deterioration of memory while reproducing a passive avoidance conditioned response. It is likely that these changes are directly related to the progression of the MD. In addition, were established behavior changes that indicate an increased emotionality and anxiety in rats with MD.

**Keywords:** cognitive function, behavior, memory, brain, myocardial dysfunction.

*Рецензент – проф. Міщенко І. В.*

*Стаття надійшла 04. 03. 2015 р.*