

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
“ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО”**

На правах рукопису

ЛЕПЯВКО АНДРІЙ АНДРІЙОВИЧ

УДК 616.12-001:577.175.522-06:616.12-008.1]-092.9

**ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ПРИ
АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник
Хара Марія Романівна
доктор медичних наук
професор

Тернопіль – 2009

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ДІЯЛЬНОСТІ СЕРЦЯ У ВІКОВОМУ І СТАТЕВОМУ АСПЕКТАХ. ЗМІНИ В МІОКАРДІ ЗА ЙОГО АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ (огляд літератури)	14
1.1. Вікові та статеві особливості перебігу серцево-судинної патології	14
1.2. Особливості катехоламінового пошкодження міокарда	24
1.3. Вікова та статева диференціація холінергічної регуляції діяльності серця в нормі та за умов катехоламінового ураження	31
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	40
2.1. Відбір і групування тварин для дослідження	40
2.2. Опис експериментальної моделі	41
2.3. Дослідження холінергічних процесів	41
2.4. Вивчення стану про- та антиоксидантних систем у міокарді	47
2.5. Описова морфологія та морфометричне дослідження	49
2.6. Статистичний аналіз результатів досліджень	50
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ДОРΟΣЛИХ І СТАРИХ САМЦІВ ТА САМОК ЩУРІВ ПРИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА	51
3.1. Математичний аналіз серцевого ритму тварин у динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда	51
3.2. Чутливість серця до екзогенного ацетилхоліну в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда	59
3.3. Чутливість серця до ендogenous ацетилхоліну в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда	64

РОЗДІЛ 4. ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВМІСТУ І ГІДРОЛІЗУ АЦЕТИЛХОЛІНУ В МІОКАРДІ САМЦІВ І САМОК ЩУРІВ ПРИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА	78
4.1. Особливості вмісту ацетилхоліну	78
4.2. Інтенсивність ферментативного гідролізу ацетилхоліну	84
РОЗДІЛ 5. ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У МІОКАРДІ САМЦІВ І САМОК ЩУРІВ ПРИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА	89
5.1. Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів	90
5.2. Стан антиоксидантної системи	94
РОЗДІЛ 6. СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В МІОКАРДІ ДОРΟΣЛИХ І СТАРИХ САМЦІВ ТА САМОК ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ТОКСИЧНОЇ ДОЗИ АДРЕНАЛІНУ	100
6.1. Структурні зміни в міокарді шлуночків за даними оглядової мікроскопії	103
6.2. Морфометричний аналіз ступеня структурного пошкодження міокарда шлуночків	107
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	116
ВИСНОВКИ	132
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	134
ДОДАТКИ	161

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ,
СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АМо – амплітуда моди

АПМ – адреналінове пошкодження міокарда

АТФ – аденозинтрифосфат

АХ – ацетилхолін

АХ_{пс}/АХ_{шл} – співвідношення між вмістом ацетилхоліну в передсердях і шлуночках

ДК – дієнові кон'югати

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ІБ_{n.v} – інтенсивність брадикардії при електричному подразненні блукаючого нерва

ІБ_{АХ} – інтенсивність брадикардії при введенні ацетилхоліну

ІН – індекс напруження (за Р.М. Баєвським)

К – контрольна група тварин

МДА – малоновий діальдегід

Мо – мода

ПС – передсердя

ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів

РНК – рибонуклеїнова кислота

ТБ_{АХ} – тривалість брадикардії, що виникає при введенні ацетилхоліну

ХЕА – холінестеразна активність

цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат

цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат

ШЛ – шлуночки

Na⁺,K⁺-АТФаза – натрій-калієва аденозинтрифосфатаза

1 год АПМ – адреналінове пошкодження міокарда, 1 год експерименту

24 год АПМ – адреналінове пошкодження міокарда, 24 год експерименту

ΔX – варіаційний розмах величин кардіоінтервалів

♂ – самець

♀ – самка

ВСТУП

Патологія серця і судин є однією з головних причин смертності населення в переважній більшості країн світу, у тому числі й в Україні [16, 226]. Чільне місце серед серцево-судинних захворювань посідає ішемічна хвороба серця, яку ВООЗ назвала “найбільшою епідемією людства”. Смертність від серцево-судинних захворювань настільки висока, що її назвали “зверхсмертністю”. Протягом останнього десятиліття, незважаючи на постійний пошук нових і вдосконалення існуючих методів лікування, патологія серця, що ускладнюється некрозом міокарда, набуває все більшого розповсюдження [114]. При цьому рівень захворюваності та смертності від серцево-судинної патології зростає із віком, а частка населення похилого віку в розвинутих країнах увесь час збільшується. Уперше за всю історію людства кількість людей похилого віку перевищить кількість молодих людей, за оцінками вчених, до 2050 року [165]. У більш розвинутих країнах подібні зміни в пропорційному співвідношенні між молодими і старими людьми вже відбулися до 1998 року [229].

Відомо, що більшість людей похилого віку складають жінки. Середня тривалість життя жінок є більшою, ніж у чоловіків. Пік смертності чоловіків настає після 40 років, а жінок – після 50 років [89]. Причина в тому, що жіночий організм краще адаптується і витримує більші стресові навантаження, порівняно з чоловічим.

Перебіг серцево-судинних захворювань в осіб похилого віку відрізняється від їх проявів у віці молодому. Така різниця стає наочною після настання менопаузи в жінок та, меншою мірою, андропаузи – в чоловіків [67]. Оскільки статеві гормони, особливо естрогени, мають антиоксидантні та кардіопротекторні властивості [119, 186], зростання частоти і важкості некротичних уражень міокарда в жінок у старості можна пояснити, певною мірою, їхньою нестачею. Якщо в дорослому віці ймовірність розвитку інфаркту міокарда в жінок, порівняно з чоловіками, незначна [66], то після

настання менопаузи така статеві різниця зникає. Більше того, жінки похилого і старечого віку важче переносять ішемічні та гіпоксичні пошкодження міокарда, у них спостерігається вищий рівень летальності після інфаркту міокарда [168, 214, 234].

При старінні та віковому погіршенні життєдіяльності організму морфофункціональний стан серця характеризується низкою особливостей [73, 77, 78, 99]. У процесі старіння організму зменшуються його адаптаційні можливості, збільшується чутливість до факторів стресу, а патологічні зміни, що розвиваються внаслідок цього в тканинах, у свою чергу, посилюють процес старіння. Окрім того, у старих особин часто спостерігається спотворена та неадекватна реакція на зовнішні подразники, що зумовлюється значними змінами нейрогуморальної регуляції. Подібність між віковими змінами і порушеннями, що розвиваються внаслідок дії стресорних факторів, дозволяє говорити про розвиток у похилому віці стрес-вік синдрому [50].

Важливим патогенетичним фактором при некротичних пошкодженнях міокарда різного генезу є зростання активності симпатичної ланки автономної нервової системи [35], тоді як її парасимпатичний відділ здатний лімітувати наслідки стресу [187, 222]. Порушення динамічної рівноваги між симпатичним і парасимпатичним відділами автономної нервової системи призводять до розвитку вегето-судинної дисфункції. Відомо, що переважання активності холінергічної ланки автономної регуляції зумовлює більш сприятливий перебіг некротичного процесу в міокарді, спровокованого ішемією, гіпоксією чи розладами метаболізму [61, 122]. Проте, через надмірну активність блукаючого нерва й пригнічення автоматизму синусового вузла на тлі дефіциту адренергічного контролю в частині випадків можуть розвинутиися серцева недостатність та фатальні аритмії [83]. При старінні зменшується вплив вагуса та симпато-адреналової нервової системи на роботу серця [118, 126]. Поряд з гормональним дисбалансом, це сприяє ураженню міокарда [144]. Існування статевих відмінностей у перебізі серцевої патології в старих осіб зумовлює доцільність проведення

комплексних досліджень, спрямованих на визначення ролі холінергічних механізмів в адаптації серця до пошкодження в статеві-віковому аспекті.

Актуальність теми. Попри епідемію серцево-судинних захворювань у більшості країн світу, зростання внаслідок цього рівня смертності та інвалідизації населення, здобутки медиків у боротьбі з ними залишають бажати кращого. Лікарі, як і науковці, нерідко не приймають до уваги вікові і статеві аспекти функціонування організму в умовах розвитку патологічного процесу в серці. Так, дотепер не вивчені статевих особливостей перебігу некротичного процесу в міокарді в старості із врахуванням стану холінергічної регуляції серця. Не проводився комплексний аналіз змін автономної регуляції серця в статевому і віковому аспектах в умовах некротичного пошкодження міокарда. Не з'ясований також вплив старіння на метаболізм ацетилхоліну в міокарді за некротичних змін в залежності від статі. Практично відсутні в літературних джерелах аналітичні дані про статеві-вікові особливості структури міокарда за його некротичного пошкодження. Проведення таких досліджень допоможе покращити розуміння механізмів катехоламінового пошкодження серця, визначити характер та роль холінергічних процесів у чоловічому та жіночому організмі в дорослому віці та в старості як у нормі, так і в умовах моделювання патології. Результати вивчення статеві-вікових аспектів даної проблеми можуть бути корисними при формуванні ефективної диференційованої тактики для профілактики та лікування уражень серця, пов'язаних із підвищенням активності симпато-адреналової системи та вегетативним дисбалансом.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського 27 лютого 2007 року (протокол № 7). Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми "Медико-інформаційне дослідження експериментальної патології внутрішніх органів при різних функціональних умовах та її

корекція” (номер державної реєстрації 0107U114462) ННІ моделювання та аналізу патологічних процесів. Дисертант – співвиконавець названої теми. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією МОЗ України та АМН України „Патологічна фізіологія та імунологія” 31 січня 2008 року (протокол № 63).

Мета дослідження. З’ясувати особливості холінергічних механізмів регуляції серця при адреналіновому пошкодженні в старому організмі залежно від статі.

Задачі дослідження. Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі задачі:

1. Вивчити вплив старіння на автономну регуляцію серцевого ритму та чутливість міокарда до холінергічних впливів у щурів різної статі.

2. Дослідити вікові особливості автономної регуляції серцевого ритму та чутливість міокарда до холінергічних впливів у самців і самок щурів за адреналінового пошкодження серцевого м’яза.

3. З’ясувати вплив старіння на метаболізм ацетилхоліну в міокарді різностатевих щурів.

4. Дослідити вікові особливості метаболізму ацетилхоліну в міокарді самців і самок щурів в динаміці розвитку некротичного процесу.

5. Вивчити вплив старіння на інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в серці щурів залежно від статі.

6. З’ясувати вікові особливості стану пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в серці самців і самок щурів за адреналінового пошкодження міокарда.

7. Дослідити вплив старіння на інтенсивність структурних змін у міокарді щурів при пошкодженні адреналіном залежно від статі.

Об’єкт дослідження. Адреналінове пошкодження міокарда.

Предмет дослідження. Вікові особливості холінергічних процесів у патогенезі розвитку адреналінового пошкодження міокарда в різностатевих щурів.

Методи дослідження. Електрофізіологічні методи використали для вивчення впливу автономної нервової системи на функціональний стан міокарда та реактивність його холінорецепторів; біологічний – для вивчення концентрації ацетилхоліну в міокарді передсердь та шлуночків; біохімічні – для вивчення активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді передсердь та шлуночків, а також для оцінки інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та активності системи антиоксидантів у міокарді шлуночків; морфологічний і морфометричний – для якісного і кількісного аналізу ступеня некротичних змін пошкодженого адреналіном міокарда; математичні – для проведення математичного аналізу серцевого ритму; статистичні – для обробки цифрових даних методом варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента й оцінки результатів дослідів.

Наукова новизна одержаних результатів. На основі аналізу і узагальнення результатів проведених досліджень уперше здійснено порівняльний аналіз вікових і статевих особливостей холінергічної регуляції серця за умов адреналінового пошкодження міокарда.

Встановлено, що процес старіння в щурів супроводжується посиленням впливу адренергічної ланки автономної нервової системи на діяльність серця та ослабленням холінергічної, зниженням чутливості холінорецепторів до ацетилхоліну в дозі 50 мкг/кг та активності метаболізму ацетилхоліну. Інтенсивність таких змін більша в самок.

Доведено, що пошкодження міокарда старих щурів адреналіном в дозі 1 мг/кг спричиняє інший, ніж у дорослих, та залежний від статі характер функціональної перебудови автономної нервової системи, що в старих самців характеризується обмеженням адренергічних впливів на діяльність серця та посиленням брадикардії, а в старих самок, на відміну від дорослих, – відсутністю адаптаційної перебудови автономної регуляції. Реалізація кардіотоксичного ефекту адреналіну в старих щурів, на відміну від дорослих, відбувається за значно нижчої чутливості та здатності до функціональної перебудови холінорецепторів, наростаючого дефіциту ацетилхоліну в

міокарді на тлі пригнічення активності його гідролізу, що більшою мірою виявляється у самок щурів.

Виявлено, що старіння супроводжується аналогічними, незалежно від статі, віковими змінами у структурі міокарда щурів, активацією мембраноруйнівних процесів у міокарді шлуночків, які більшою мірою виявляються в самців, зростанням кількості летальних випадків, спричинених гіперкатехоламінемією. Розвиток некротичного процесу в міокарді старих тварин призводить до інтенсивнішого, ніж у дорослих, зростання активності процесів ліпопероксидації на тлі депресії ферментів антиоксидантного захисту та більшого ступеня некротичного пошкодження міокарда адреналіном, встановлена закономірність є більш характерною для старих самок.

Практичне значення одержаних результатів. Встановлені у дисертаційній роботі статеві-вікові особливості перебігу адреналінового пошкодження міокарда, роль холінергічної регуляції та метаболічних зрушень у їх розвитку поглиблюють знання про можливості функціонально-структурної адаптації серця до некрозогенних впливів, роль вегетативних розладів у механізмах пошкодження міокарда адреналіном, що важливо для прогнозування ступеня важкості залежно від віку та статі. Урахування факту, що при старінні змінюється, проте зберігається як така, статеві відмінності у нейрогуморальних впливах на роботу серця як за нормальних умов, так і за некротичного пошкодження міокарда, є теоретичним підґрунтям для проведення клінічних досліджень із метою оптимізації та підвищення ефективності профілактики і лікування серцевої патології, а також полегшення планування подальших наукових досліджень у статеві-віковому аспекті.

Отримані результати можуть бути використані при вивченні курсів патологічної фізіології, патологічної анатомії, кардіології, внутрішніх хвороб. Результати досліджень впроваджено в навчальний процес у Буковинському державному медичному університеті, Донецькому

національному медичному університеті імені М. Горького, Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова, Івано-Франківському національному медичному університеті, Кримському державному медичному університеті імені С.І. Георгієвського, Луганському державному медичному університеті, Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, ДВНЗ „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”, Одеському державному медичному університеті, ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія”, Харківському національному медичному університеті.

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно провів пошук та аналіз вітчизняних і зарубіжних інформаційних джерел відповідно до теми дослідження, опанував експериментальні методики, виконав електрофізіологічні, біологічні, математичні дослідження, здійснив статистичний аналіз усіх отриманих результатів, написав усі розділи дисертації. Біохімічні та морфологічні дослідження було проведено спільно з працівниками центральної науково-дослідної лабораторії та інституту морфології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, за що автор висловлює їм щирю подяку.

Разом із науковим керівником було сформульовано мету і завдання наукових досліджень, обґрунтовано висновки. У всіх наукових працях, що містять результати дисертаційних досліджень, у тому числі й тих, що були опубліковані в співавторстві, використано фактичний матеріал, отриманий дисертантом у процесі виконання досліджень. У тій частині актів впроваджень, що стосується науково-практичної новизни, викладено дані, отримані автором при виконанні дисертаційного дослідження.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень, отримані в процесі виконання дисертаційної роботи, оприлюднені на VII з'їзді ендокринологів України (Київ, 2007), науково-практичній конференції „Роль месенджерних систем у патогенезі патологічних процесів різної етіології” (Тернопіль, 2007), XII і XIII Міжнародних медичних конгресах студентів і

молодих вчених (Тернопіль, 2008, 2009), міжнародній науково-практичній конференції „Наукові дослідження: теорія і експеримент 2008” (Полтава, 2008), VII читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2008), LI підсумковій науково-практичній конференції „Здобутки клінічної і експериментальної медицини (Тернопіль, 2008), V Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю „Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів” (Запоріжжя, 2008), науково-практичній конференції „Безпечна фармакотерапія в Україні” (Тернопіль, 2008), I науково-практичній конференції „Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм” (Тернопіль, 2008). Дисертація пройшла апробацію на спільному засіданні кафедр патологічної фізіології, нормальної фізіології, фармакології з клінічною фармакологією, клінічної фармації, фармакогнозії з медичною ботанікою, загальної гігієни та екології людини, гістології та ембріології, патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини, медицини катастроф і військової медицини, внутрішньої медицини № 1, внутрішньої медицини № 2, поліклінічної справи і сімейної медицини, центральної науково-дослідної лабораторії. Протокол засідання затверджено вченою радою 25 червня 2009 року.

Публікації. Результати досліджень, викладених у дисертації, опубліковано в 16 наукових працях, з яких 5 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 11 – у матеріалах і тезах наукових конференцій, з’їздів, конгресів.

РОЗДІЛ 1
ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ
ДІЯЛЬНОСТІ СЕРЦЯ У ВІКОВОМУ І СТАТЕВОМУ АСПЕКТАХ.
ЗМІНИ В МІОКАРДІ ЗА ЙОГО
АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ
(огляд літератури)

1.1. Вікові та статеві особливості перебігу серцево-судинної патології

Протягом останніх декількох десятиліть у багатьох країнах світу, в тому числі й в Україні, спостерігається виражене постаріння населення. При цьому більшість людей похилого і старечого віку складають жінки. Відомо, що середня тривалість життя жінок є більшою, ніж у чоловіків, а пізня менопауза є одним із факторів, що сприяє довголіттю [85, 98, 192]. Пік смертності чоловіків настає після 40 років, а жінок – після 50 років [89]. Причина в тому, що жіночий організм краще адаптується і витримує більші стресові навантаження, порівняно з чоловічим.

Оскільки частота серцево-судинних захворювань тісно корелює з віком, останнім часом відповідно спостерігається стрімкий їх ріст. Чільне місце серед серцево-судинних захворювань посідає ішемічна хвороба серця, яку ВООЗ назвала “найбільшою епідемією людства”. Найважчою її формою, яка характеризується некротичним пошкодженням серцевого м’яза та найбільш несприятливим прогнозом, є інфаркт міокарда. Протягом останнього десятиліття, незважаючи на постійний пошук нових і вдосконалення існуючих методів лікування, патологія серця, що ускладнюється некрозом міокарда, набуває все більшого розповсюдження [21, 145, 175]. Це може пояснюватися постійним зростанням психічного і емоційного перевантаження людей внаслідок різкого збільшення інформатизації суспільства, малорухливим способом життя, вживанням висококалорійної їжі

та розвитком надлишкової маси тіла, вживанням алкоголю та тютюнопалінням.

Перебіг серцево-судинних захворювань у осіб похилого віку відрізняється від їх проявів у віці дорослому. Вікове зростання частоти розвитку ішемічної хвороби серця серед чоловіків є набагато меншим, ніж серед жінок [110, 168]. Якщо у дорослих жінок імовірність розвитку інфаркту міокарда, порівняно з чоловіками, незначна, то після настання менопаузи така статева різниця зникає [137, 139]. Більше того, старі жінки важче переносять ішемічні та гіпоксичні пошкодження міокарда, внаслідок чого у них часто спостерігається вища, ніж у чоловіків, летальність [226]. Це пояснюється тим, що жінки хворіють на ішемічну хворобу серця переважно у більш старшому віці, порівняно з чоловіками, тому у них наявна більша кількість супутніх захворювань [218, 232]. Однак, за даними ряду авторів, навіть після настання менопаузи у жінок спостерігається легший, порівняно з чоловіками, перебіг інфаркту міокарда та нижча, внаслідок цього, смертність [207, 153]. Інші дослідники взагалі заперечують істотність статевих відмінностей у функціонуванні серцево-судинної системи в старості, пояснюючи різну смертність старих чоловіків і жінок від ішемічної хвороби серця недостатньо правильним підходом до лікування останніх [133, 221]. Неоднозначність наукових даних свідчить про складність проблеми, багатовекторність її механізмів та зумовлює необхідність її подальшого дослідження.

Оскільки статеві гормони, особливо естрогени, мають антиоксидантні та кардіопротекторні властивості, зростання частоти і важкості некротичних уражень міокарда у старості може бути певною мірою пояснене їхньою нестачею [114, 118]. Окрім того, статеві гормони зумовлюють певні особливості функціонування автономної нервової системи, регуляторні впливи якої на функціонування серця мають істотне значення для його адаптації до стресових умов та вікових змін організму [74, 96, 104].

Клінічні та експериментальні дані свідчать про те, що у функціонуванні автономної нервової системи у чоловіків і жінок існують певні відмінності. Так, у чоловіків спостерігається більша активність симпатичної ланки, тоді як у жінок – парасимпатичної [161]. Базальна вазоконстрикція, опосередкована адренергічною ланкою, виражена більше у чоловіків [189]. Окрім того, є чіткі статеві відмінності в автономній відповіді на стресорні реакції, які можуть відрізнятися залежно від природи стресу, а також залежати від віку [106].

Доведено, що гестаційний діабет, еклампсія, полікістоз яєчників, гіпоталамічна гіпоестрогенемія у жінок молодого віку, а також рання менопауза значно збільшують ризик розвитку ішемічної хвороби серця у віці похилому [197, 203]. У молодих жінок із дефіцитом естрогенів ризик захворіти на важкі форми ішемічної хвороби серця у 7 разів більший, ніж у здорових [150].

Домінуючим жіночим статевим гормоном до настання менопаузи є естрадіол. У постменопаузальний період рівень естрогенів становить близько 1/10 від пременопаузального, при цьому основним представником естрогенів є естрон, який синтезується шляхом конверсії андрогенів у жировій тканині [189].

Хоча дорослі жінки відповідають стресовою реакцією на менш виражені подразники, вони переносять стрес легше, ніж чоловіки. При цьому в жінок стресорна гіперкатехоламінемія виражена менше, а збільшення екскреції з сечею адреналіну відбувається повільніше і не настільки виражене, як у чоловіків. Однією з причин більшої стійкості жінок до стресорних факторів вважають наявність менструального циклу, через що їхній організм краще адаптується до змін ендокринних функцій та активності нервової системи [66].

Щодо патології судин, у жінок частіше зустрічаються вазоспастичні розлади, феномен Рейно, мігрень. Протягом життя жінки її судинне русло

знає значних гормональних впливів, особливо під час вагітності, лактації та в період перименопаузи [144].

Відмінність у патогенетичних особливостях схильності різних статей до кардіоваскулярної патології залежить і від структури судин. У жінок вони мають менший діаметр, що зумовлено меншим ростом і вагою особин жіночої статі, а також нижчим рівнем артеріального тиску [212]. Вікове зменшення еластичності аорти та крупних артерій більше виражене у хворих на діабет жінок, ніж у чоловіків [213].

Цікавими є дані про вплив статевих гормонів на серце і судини після кардіотрансплантації. Після пересадки жіночого серця іншій жінці суттєвих змін у діаметрі коронарних судин не відбувається. Якщо ж пересадити жіноче серце чоловікові, з часом спостерігається прогресуюча гіпертрофія лівого шлуночка та збільшення розміру коронарних судин, що є певною мірою пропорційним до маси пацієнта [115]. Жінки, котрі приймають андрогени, мають більші за розміром артерії, порівняно з контрольною групою [225]. Натомість чоловіки зі зниженим вмістом андрогенів мають менші за розміром артерії, ніж за нормального гормонального фону. Дослідження R. Holubkov et al. [167] довели пряму кореляцію ризику розвитку ішемічної хвороби серця від діаметру плечової артерії.

Зменшення рівня гормонів може призводити до порушення функції судин мікроциркуляторного русла, до розвитку змін у ендотелії. G.O. von Mering et al. [70] показали, що у понад 50 % жінок в постменопаузальному періоді спостерігається аномальна відповідь на інтракоронарне введення ацетилхоліну, яка полягає у вазоконстрикції та є одним із маркерів розвитку та несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця. У процесі старіння зменшується кількість клітин-попередників ендотеліоцитів, які мають кістково-мозкове походження і відіграють важливу роль у відновленні цілісності судинної стінки. Це пояснюється віковою гіпоестрогенемією, оскільки естрогени мають антиапоптозний ефект та

здатність збільшувати циркуляцію клітин-попередників ендотеліоцитів у крові [80, 127].

Отже, судинні зміни у старому віці характеризуються зниженням еластичності стінок великих судин м'язового типу, збільшенням їх резистентності, порушенням мікроциркуляції. Цікаво, що різні відділи судинного русла, так само як і серця, старіють із різною інтенсивністю, залежно від віку організму, статі, генетичних особливостей, впливу шкідливих факторів зовнішнього та внутрішнього середовища [33, 92, 99, 223].

Важливо, що вікові зміни у функціонуванні системи кровообігу починають виявлятися переважно за умов підвищеного фізичного чи психоемоційного навантаження. За даними Л.М. Белозьорової [7], при старінні відбувається погіршення адаптації серцево-судинної системи вже до субмаксимальних навантажень як у чоловіків, так і у жінок, причому окремі реакції системи кровообігу відрізняються, залежно від статі, змінюючись більше у жінок. При субмаксимальних фізичних навантаженнях спостерігалось зменшення приросту частоти серцевих скорочень у старих людей, порівняно з дорослими. Потрібно зауважити, що зі старінням статеві особливості реакцій системи кровообігу на навантаження були більш стертими, порівняно з дорослим віком.

У процесі старіння в серці відбуваються зміни, спрямовані на його адаптацію до підвищеного, внаслідок зменшення еластичності стінок артерій, систолічного артеріального тиску [120]. Через збільшення розмірів кардіоміоцитів шлуночків та зростання судинного опору розвивається гіпертрофія лівого шлуночка [185], попри це істотно зменшується скоротлива здатність міокарда [94, 152]. Частота серцевих скорочень зменшується або не змінюється [49]. Зниження частоти скорочень серця пояснюється збільшенням вмісту колагену в атріо-вентрикулярному вузлі й волокнах провідної системи серця, погіршенням кровопостачання пейсмейкерних клітин, розвитком їхньої гіпоксії, енергодефіциту та загибелі частини з них

[105]. Також у старості зменшується варіабельність серцевого ритму [68, 95, 126, 147, 205], знижується лабільність синусового та атріовентрикулярного вузлів, що на фоні дисметаболических і гіпоксичних розладів сприяє розвитку різного виду аритмій. Із віком зростає кількість людей з супра- та вентрикулярною екстрасистолією, миготливою аритмією, блокадами ніжок пучка Гіса [78, 223]. Слід сказати, що ішемічна хвороба серця в осіб похилого віку частіше викликає розвиток аритмій, ніж у дорослих [227].

Доведено, що у старості збільшується кількість та активність кальцієвих каналів L-типу [82, 196]. У старих щурів, порівняно з молодими, важче блокувати кальцієві канали [156, 201]. Поряд із цим у них менша кількість кальцієвих каналів [228]. Дисбаланс у кальцієво-калієвому обміні у кардіоміоцитах призводить до подовження тривалості потенціалу дії у старіючому міокарді та є однією із причин зростання частоти аритмій та розвитку серцевої недостатності [23, 188].

Суттєвих змін у процесі старіння зазнає і метаболізм міокарда. Окрім розладів кальцієвого гомеостазу, зазнають посиленого руйнування ліпіди [171, 190], білки [199], та молекули дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) кардіоміоцитів під дією кисневих радикалів, до яких належать супероксид аніон, перекис водню, гідроксильні радикали, синглетні форми кисню. Яким чином вільнорадикальні реакції викликають старіння, достеменно невідомо. Вважають, що ці реакції викликають пошкодження мембран, колагену, ДНК, хроматину, структурних білків, беруть участь у регуляції внутрішньоклітинного рівня кальцію [143]. Важливо, що в старості знижується активність багатьох процесів, внаслідок яких утворюються активні радикали [97]. У той же час істотно знижується надійність систем антиоксидантного захисту, що сприяє пошкодженню тканин вільними радикалами [141].

Інтенсифікація процесів пероксидного окиснення ліпідів у мембранах клітин серця може серйозно впливати на функцію рецепторів, активність ферментів, стан іонних каналів (знижується активність Na^+, K^+ -АТФази),

механізми адренергічної і холінергічної інервацій, що в результаті призводить до вікових змін реакцій серця на нейрогуморальні впливи. Доведено, що з віком вміст внутрішньоклітинного натрію збільшується, а калію – зменшується, внаслідок чого знижується амплітуда дії м'язового волокна і подовжується процес реполяризації [228].

Фактором, що перешкоджає руйнуванню мембран, яке відбувається за умов старіння, а також за стресу, є система антиоксидантного захисту [14, 46, 162], найважливішими ферментами якої є супероксиддисмутаза та каталаза. У людини з віком відбувається достовірне зниження показників антиоксидантного захисту організму. У міокарді за умов ішемії первинне порушення відбувається на рівні супероксиддисмутази мітохондрій, а згодом спостерігається пригнічення каталазної активності при перевантаженні кардіоміоцитів вільними радикалами [43]. Характерно, що подібні патологічні зміни розвиваються в міокарді при тривалій адаптації до гіпоксії в стресових умовах [4, 12, 64], а також в постреанімаційному періоді [141].

Отже, можна говорити про кисневий вільнорадикальний механізм аутоагресії при ішемічній хворобі серця, який має певні вікові особливості перебігу. У сироватці старих щурів суттєво підвищується вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів і білків при зниженні активності супероксиддисмутази і загальної антиоксидантної активності [160]. В літературі є дані про суттєве зниження у крові людей похилого і старечого віку рівня глутатіону і підвищення продуктів пероксидного окиснення ліпідів. У той же час, ці зміни відбуваються на фоні вікового зниження генерації активних форм кисню, що може пояснюватися зниженням інтенсивності метаболічних процесів у старості [174].

Слід зазначити, що дані про вікову динаміку окремих показників процесів вільнорадикального окиснення, а також стану системи антиоксидантного захисту в організмі є досить суперечливими [195, 211], що може бути зумовленим відмінностями у харчуванні досліджуваних об'єктів [176], застосуванням різних методик, різним віком тварин, відсутністю

врахування статевих особливостей перебігу відповідних метаболічних процесів.

Процес старіння суттєво впливає й на зміни енергетичного обміну в клітинах міокарда, головними ознаками чого є порушення процесів тканинного дихання й окисного фосфорилування і, як наслідок, розлади засвоєння кисню серцевим м'язом [148, 172]. Проявом адаптації до таких змін є інтенсифікація процесів гліколізу та глікогенолізу. Незважаючи на це, інтенсивність процесів утилізації аденозинтрифосфату (АТФ) перевищує його здатність до регенерації, тому рівень даного макроерга у старіючому міокарді зменшується. Разом з тим спостерігається зниження рівня креатинфосфату та зменшення активності креатинфосфокінази. Кількість мітохондрій в старіючому міокарді зменшується, спостерігається деформація їхніх крист [196]. Оскільки відомо, що мітохондрії, де відбуваються описані вище процеси, є єдиною клітинною органелою, що містить ядро із генетичною інформацією, цілком імовірно, що порушення енергетичного обміну в свою чергу стимулюють процеси старіння клітин, тканин та організму в цілому [97, 182].

Окрім біоенергетичних розладів, у старіючому міокарді відбуваються і певні зміни у метаболізмі білків. Спостерігається зниження їхнього синтезу внаслідок дефіциту рибосом і транспортної рибонуклеїнової кислоти (РНК) [86]. Окремі автори виявляли і зменшення швидкості розпаду білків у клітинах старіючого міокарда, особливо міофібрил [219]. За даними інших авторів, якісних відмінностей у складі міозинових білків дорослих і старих щурів не спостерігається [183]. Зі збільшенням віку чітко прослідковується тенденція до зростання інтенсивності пероксидного окиснення білків клітинних мембран кардіоміоцитів, що разом із окисненням мембранних ліпідів сприяє пошкодженню та руйнації клітин внаслідок дії шкідливих факторів.

Функціональні, метаболічні та енергетичні зміни в роботі серця в старості тісно пов'язані зі зміною його структури. У міокарді зростає

кількість сполучної тканини, нейтральних мукопротеїнів, ліпофусцину [69]. Розміри кардіоміоцитів збільшуються за рахунок саркомерів, а кількість міофібрил зменшується. Внаслідок некрозу [75, 142] чи апоптозу [18, 73] зменшується число кардіоміоцитів. Стає меншою кількість мітохондрій, спостерігається їхня деструкція [38]. Відповідно спостерігаються ознаки атрофії міокарда. У той же час у міокарді виникають і гіпертрофічні зміни [194]. Це сприяє виконанню його скоротливої функції в умовах вікових змін в судинах, зокрема тих, що ведуть до збільшення периферичного опору. У серці виникає поліморфізм ядер кардіоміоцитів, зростає кількість лізосом [9]. Характерним для старіння є поява контрактурних змін міофібрил внаслідок підвищення транспорту іонів кальцію та порушення його видалення. Ці зміни мають наслідком порушення розслаблення міокарда [151]. Більше того, невідповідність капілярного русла м'язовій масі та інтрамуральний кардіосклероз сприяють розвитку гіпоксії міокарда [22, 69, 155].

Внаслідок зниженої адаптації старого серця до стресових умов, а також значних атеросклеротичних змін у коронарних судинах при психоемоційних чи фізичних перевантаженнях швидко виникає невідповідність між кровопостачанням міокарда та його метаболічною активністю, і розвивається ішемія [23, 101]. Паралельно зростає чутливість серцево-судинної системи до гуморальних факторів – катехоламінів, ацетилхоліну, вазопресину, ангіотензину, що, з одного боку, є проявом вікової адаптації до зниженого синтезу відповідних факторів, а з іншого – сприяє розвитку ішемії, артеріальної гіпертензії, дистрофічних змін в міокарді [72, 93, 128, 231].

Суттєву роль в процесі старіння всього організму та серцево-судинної системи, зокрема, відіграють вікові зміни центральної нервової системи. При цьому старіння різних структур відбувається з різною інтенсивністю [104], а порушення їхнього кровопостачання може мати різну локалізацію. Окрім ділянок судинно-рухового центру, у старості змінюється функціональна активність центрів адренергічної і холінергічної регуляції, що містяться у корі головного мозку, лімбічній системі, гіпоталамусі, стовбурі головного

мозку. Зменшення кровопостачання і гіпоксія головного мозку внаслідок вікових змін у серці й судинах призводять до ще більшого і несприятливого дисбалансу регуляторних властивостей центральних нервових структур [44, 164]. Оскільки діяльність залоз внутрішньої секреції перебуває під адренергічним та холінергічним впливом, вона також змінюється [50, 163]. Дослідження С.В. Корольової [24] показали, що у центральній нервовій системі жінок менше нейропептиду У, модулятора симпатичних синапсів, який звужує кровоносні судини, в тому числі коронарні, підвищує артеріальний тиск, прискорює процеси старіння.

Отже, навіть за відсутності стресу в старому чи старіючому організмі існують передумови для розвитку функціональної недостатності міокарда і зростання ймовірності розвитку його пошкодження. Якщо ж посилюється навантаження на серце старого організму, відмінність у функціонуванні його структур, їхньої нейро-гуморальної регуляції та метаболізму, порівняно з дорослим організмом, стає ще більше очевидною.

Таким чином, підґрунтям для істотного зростання частоти серцево-судинної патології у старості є вікові структурно-функціональні зміни системи кровообігу, які розвиваються на фоні змін нейрогуморальної регуляції. При цьому ефективність регуляторних і компенсаторних механізмів зменшується, що порушує адаптаційні можливості організму і збільшує його чутливість до стресових факторів. Патологічні зміни, які розвиваються внаслідок цього в тканинах, в свою чергу посилюють процес старіння. Оскільки між віковими змінами і порушеннями, що розвиваються внаслідок дії стресорних факторів, є подібність, в геронтологію було впроваджено поняття про розвиток в похилому віці стрес-вік синдрому [50].

Виходячи з наведених вище даних, можна зробити висновок, що подальші дослідження статевих відмінностей вікових змін у механізмах регуляції серця, зокрема нейрогуморальних механізмів, продовжують залишатися актуальними в аспекті вирішення загальної проблеми серцево-судинних захворювань. Оскільки функція та метаболізм серця залежать від

його нейрогуморальної регуляції, важливе значення має дослідження у віковому та статевому аспектах функціонального стану симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи, а також вивчення особливостей впливу на роботу серця її гуморальних месенджерів (катехоламінів та ацетилхоліну) в умовах патології.

1.2. Особливості катехоламінового пошкодження міокарда

Відомо, що емоційні та фізичні стреси, розвиток ішемії та гіпоксії супроводжуються активацією симпато-адреналової ланки автономної нервової системи та гіперадреналінемією [39]. При цьому надлишок ендогенних катехоламінів може справляти токсичну дію на міокард [2, 14]. Важливо зазначити, що вплив катехоламінів на метаболічні процеси та функціональний стан міокарда залежить як від їхньої концентрації, так і від вікових, а також статевих морфо-функціональних особливостей самого серцевого м'яза [121, 123, 140].

У фізіологічних концентраціях катехоламіни активують роботу та метаболізм міокарда, сприяють оновленню ліпідного шару клітинних мембран, не викликаючи патологічних зрушень і забезпечуючи належний рівень гомеостазу в організмі. Проте за умови значного зростання концентрації катехоламінів у крові, особливо якщо воно є тривалим у часі, може відбуватися пошкодження кардіоміоцитів, а також порушуватися функціонування провідної системи серця [102, 128, 159, 217]. Доведено, що зростання адренергічної реактивності міокарда при ішемії та інфаркті погіршує прогноз для пацієнта [216].

За гострого стресу відбувається накопичення іонів кальцію у кардіоміоцитах, що призводить до порушення діастолічної і систолічної функції, виникнення аритмій та загибелі клітин [35]. Збільшення активних форм кисню, яке зумовлює порушення структури і функції клітинних

мембран, супроводжується збільшенням притоку іонів кальцію у клітини [196, 199].

Взаємодія адреналіну з бета-адренорецепторами кардіоміоцитів викликає активацію внутрішньоклітинного ферменту аденілатциклази, яка розщеплює аденозинтрифосфат (АТФ) з утворенням циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) [2, 50]. Завдяки цьому адреналін збільшує проникність клітинних мембран для іонів кальцію та провокує пошкодження серця. Іони кальцію потрапляють у кардіоміоцити через канали L-типу, що супроводжується активацією кальмодулін-кінази та збільшенням вмісту кальмодуліну. За фізіологічних умов під дією кальмодуліну активується видалення іонів Ca^{2+} у сховище сарколеми і саркоплазматичного ретикулуму, пригнічується активність аденілатциклази та активація фосфодіестерази, яка руйнує цАМФ. Натомість за умови вираженої стрес-індукованої гіперкатехоламінемії така обмежуюча властивість іонів Ca^{2+} щодо адренергічного ефекту відсутня [177].

Важливу роль у процесі адреналінового пошкодження міокарда відіграють активні форми кисню, внаслідок високої активності та біологічної агресивності яких розвиваються ланцюгові реакції окиснення ліпідів у мембранах кардіоміоцитів. Механізми запуску вільнорадикального окиснення ліпідів, а також білків мембран клітин міокарда можуть бути різними. Так, у результаті окиснення надлишку адреналіну в адренохром утворюється семіхінон адреналіну, який може “скидати” електрон на кисень і сприяти накопиченню супероксидрадикалу. Окрім того, за умови надлишку катехоламінів аденілатциклазним і кальмодуліновим шляхом відбувається активація ліпаз і фосфоліпаз [35]. При цьому детергентна дія лізофосфатидів сприяє порушенню будови біліпідного шару мембран кардіоміоцитів, внаслідок чого вільні радикали окиснюють ненасичені жирні кислоти, розташовані в клітинній мембрані [131]. Стан білків клітинної мембрани, які забезпечують ферментативну, рецепторну функцію, проникність іонних

каналів, порушується як внаслідок безпосередньої атаки вільних радикалів та окиснення, так і через значні порушення у їх ліпідному оточенні [132].

Синглетний кисень найбільше пошкоджує молекули ліпідів з подвійними зв'язками у клітинних мембранах, що призводить до утворення гідроперекисів і некрозу клітин [199]. У процесі приєднання одного електрона до молекули кисню утворюється супероксидний аніон-радикал та його протонувана форма, гідроперекисний радикал, особливо за умови закиснення середовища. Є дані, що супероксидний радикал може безпосередньо інактивувати адреналін [174]. Дисмутація супероксидних аніон-радикалів призводить до утворення перекису водню, який здатен легко проникати через мембрани клітин. У свою чергу він є джерелом для утворення гідроксильного радикалу, що внаслідок своєї високої реакційної здатності чинить переважно місцевий вплив на клітинні мембрани, а також взаємодіє з пуринами і піримідинами ДНК і РНК з утворенням вторинних радикалів [97]. Відомо, що при гострому дефіциті кисню в ішемізованій тканині відбувається протеолітична конверсія ксантиндегідрогенази в ксантиноксидазу, при цьому внаслідок окиснення пуринів інтенсивно продукується супероксид-аніон [103]. В умовах посиленого утворення вільних радикалів розвивається оксидативний стрес та спостерігається різке зниження скоротливості кардіоміоцитів [107]. Доведено, що окиснені ліпіди мають антигенні властивості і запускають аутоімунні процеси пошкодження тканин [119]. Активні форми кисню здатні стимулювати апоптоз [73, 154].

За інактивацію хімічно агресивних кисневих радикалів відповідає антиоксидантна система [199, 211], найважливішим елементом якої є супероксиддисмутаза. Цей фермент прискорює розпад супероксидних аніон-радикалів на 4 порядки. Другим ешелonom захисту організму від активних форм кисню є каталаза і пероксидаза. Каталаза розщеплює перекис водню, до якої дисмутує супероксидний радикал, до молекул води і молекулярного кисню. Якщо каталаза локалізується в клітинах здебільшого у пероксисомах, то пероксидаза – у цитозолі і матриксі мітохондрій.

Пошкодження міокарда може супроводжуватися його некрозами, мікроінфарктами, при цьому спостерігається посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів внаслідок підвищеної продукції активних форм кисню та підвищеної чутливості тканин до них, тобто формується “хибне коло”. У той же час відбувається активація нейтрофілів та зростання у них активності каталази і глутатіон-пероксидази [43]. У роботі E.G. Lakatta [165] показано, що введення супероксиддисмутази знижує розміри інфаркту міокарда в щурів після коронарооклюзії.

Із неферментативної ланки системи антиоксидантного захисту виділяють вітаміни А, Е, каротиноїди, стероїдні гормони, білірубін, церулоплазмін, сульфгідрильні групи білків, сечову кислоту [131].

У старості спостерігається збільшення чутливості серця до дії катехоламінів, а концентрація адреналіну в крові збільшується [106, 230]. Цікаво, що ряд авторів відмічає значний віковий приріст концентрації норадреналіну у плазмі крові у стані спокою лише в чоловіків [66]. Зміни в гемодинаміці при введенні однакової дози адреналіну є більш виражені у старих людей, порівняно з молодими, і характеризуються затяжним відновним періодом [23].

Зміни чутливості старого організму до адреналіну є неоднозначними. Дослідження з внутрішньовенним введенням різних доз адреналіну (від 0,001 до 100 мкг/кг) старим кролям показали, що порогове підвищення артеріального тиску спостерігається у старих тварин при введенні меншої дози, ніж у дорослих. Така відмінність між дорослими і старими тваринами зникла при введенні середніх доз адреналіну, а при подальшому збільшенні дози адреналіну пресорна реакція дорослих кролів вже перевищувала таку в старих [50]. Є дані, що при введенні великих доз адреналіну у старих кролів спостерігалися якісно нові реакції – серцевий викид знижувався, а не збільшувався, як у дорослих тварин [224].

Реакція серця на введення ізопреналіну була подібною у старих чоловіків і жінок, проте більш вираженою у дорослих чоловіків, порівняно

з жінками [121]. У віковому аспекті констатується більше зниження функції серця у чоловіків [41]. До віку 50 років активність симпатичної нервової системи є значно вищою у чоловіків, ніж у жінок, проте у старших пацієнтів таких статевих відмінностей не спостерігається [134].

Відомо, що введення адреналіну може викликати рефлекторну брадикардію, що особливо характерне для щурів і кролів – тварин, що не мають високого тонузу блукаючого нерва. Рефлекторна брадикардія розвивається у відповідь на потрапляння адреналіну разом з ліквором і кровоплином у холінергічні ядра гіпоталамуса внаслідок впливу на центральні нейрони блукаючого нерва [50, 116].

Кількість адренорецепторів у клітині не є постійною і може змінюватися під дією різних факторів, у тому числі вона залежить від вираженості адренергічного контролю [128]. У серці старих щурів кількість бета-адренорецепторів зменшується на 30-50 % [183]. Також у старості знижується активність катехоламінтрансферази та зворотнє захоплення симпатичними терміналами катехоламінів, що потрапляють в міокард. Таким чином, катехоламіни довше зберігають свою функціональну активність [112]. Інші автори вказують на незмінну кількість бета-адренорецепторів у серці старих щурів, відсутність змін у вмісті цАМФ та активності протейнінази [77]. При цьому звертає на себе увагу факт особливості залежності реакції аденілатциклази у старих тварин на різні дози адреналіну: при малих дозах вона підвищується, а при великих – знижується [49].

Дані про вплив катехоламінів на судини в старості є суперечливими. Часто у старих тварин спостерігається парадоксальна реакція при введенні катехоламінів – замість дилатаційного ефекту розвивається вазоконстрикція. Така парадоксальна реакція коронарних судин на катехоламіни навіть при незначних стресових ситуаціях може спровокувати розвиток коронарної недостатності [91, 228]. Окрім того, внаслідок прямої

дії токсичної дози адреналіну на міокард у старих тварин розвивається більш виражена гіпоксія серцевого м'язу [109].

Отже, збільшення чутливості серцево-судинної системи до катехоламінів у старості певною мірою компенсує зниження симпатичних нервових впливів. Незважаючи на це, загальна ефективність нейрогуморальної регуляції при цьому знижується, що посилює дезадаптацію та збільшує імовірність розвитку патологічних процесів. Загалом, роль адреналіну в стресових пошкодженнях міокарда в старості зростає.

Своєрідним є вплив катехоламінів на чоловічий і жіночий організм при стресових умовах. Встановлено, що в пацієнтів з ожирінням, які перебували на лікувальному голодуванні, концентрація адреналіну в плазмі крові була вищою у чоловіків, порівняно з жінками [106]. За стресу в наднирниках самців відбувається інтенсивніша акумуляція адреналіну, глюкокортикоїди потрапляють у кров більш повільно, а також повільніше відновлюється вміст стероїдів після завершення індукції стресу [121]. Це свідчить про більше напруження регуляторних процесів у особин чоловічої статі. Натомість у самок щурів за стресових умов спостерігалось зменшення вмісту адреналіну в наднирниках, а глюкокортикоїди викидалися у кров значно швидше, порівняно із самцями, що в свою чергу свідчить про менше напруження адаптаційних механізмів та наявність значного резерву пристосувальних можливостей [178, 207]. Відомо, що розвиток менопаузи супроводжується швидким зменшенням резистентності жіночого організму до надзвичайних впливів внаслідок пригнічення функції статевих залоз, при цьому відбувається зменшення маси наднирників [184]. Разом з тим, проведення гормонозамісної терапії сприяє відновленню їхньої маси [144]. При дефіциті глюкокортикоїдів та статевих гормонів (особливо естрогенів) ступінь стресорного пошкодження міокарда збільшується [98], через що ці групи гормонів використовують у кардіології [186, 206].

Потрібно зауважити, що на відміну від амінів, які активують ферменти, статеві гормони, що мають стероїдну природу, спричиняють синтез нових ферментних молекул, внаслідок чого ефекти стероїдних гормонів проявляються набагато повільніше, ніж дія пептидних гормонів, проте тривають набагато довше [166, 168, 184].

Піком метаболічного дисбалансу кардіоміоцитів, який призводить до розвитку їхнього некрозу, є деструкція лізосомальних мембран та активація ферментів лізосом. Даний процес супроводжується і пошкодженням мітохондріальних мембран, особливо на фоні нагромадження іонів кальцію у кардіоміоциті. Морфологічне дослідження міокарда тварин, які гинуть в умовах стресу та гіперкатехоламінемії, показує наявність великої кількості кардіоміоцитів, що знаходяться в стані контрактури. Такий тип пошкодження міокарда відрізняє катехоламінове пошкодження від інфаркту міокарда, який виникає на ґрунті ішемії [2, 10, 124].

Катехоламінові пошкодження провідної системи серця супроводжуються порушенням функцій мітохондрій, виснаженням запасів глікогену, дисметаболічними змінами аж до розвитку некрозів. Наслідком цього можуть бути порушення ритму та провідності, особливо на фоні перевантаження клітин іонами кальцію [217]. Відомо, що саме аритмії є найбільш частим ускладненням стресорних ушкоджень серця, що спричиняють раптову смерть [227].

На сьогодні активно обговорюється й участь опіоїдної системи в розвитку стресових реакцій. Наразі немає однозначної думки про її значення за дії гострого і хронічного стресу. Більшість дослідників вважає, що опіоїдна система сприяє пригніченню реакції гіпоталамо-гіпофізарно-адреноталічної системи на стресорні впливи, обмежуючи стресорну гіперфункцію всіх основних її ланок [79, 215].

Таким чином, вплив симпато-адреналової регуляції на міокард залежить від концентрації катехоламінів, віку та статі. Вікове чи стресогенне порушення гормонального фону є небезпечним підґрунтям для розвитку

серцевої патології. Важливо, що гіперкатехоламінемія призводить до біохімічних, функціональних та структурних змін у серцевому м'язі, значна частина яких за фізіологічних умов виникає в міокарді в процесі старіння. Хоча натепер уже в'яснені різні патогенетичні ланки катехоламінового пошкодження міокарда, регуляторні механізми стану функціональних та метаболічних процесів у кардіоміоцитах продовжують вивчатися, зокрема на субклітинному, молекулярному рівнях. З іншого боку, для адекватної оцінки діяльності серця за стресових умов та гіперактивації симпато-адреналової регуляторної ланки необхідно також враховувати стан такої потужної стрес-лімітуючої системи організму як холінергічна ланка автономної нервової системи [19, 122].

1.3. Вікова та статева диференціація холінергічної регуляції діяльності серця в нормі та за умов катехоламінового ураження

Якщо при некротичних пошкодженнях міокарда спостерігається зростання активності симпато-адреналової ланки автономної нервової системи [35], то активація її парасимпатичної ланки може лімітувати наслідки стресу [187, 222].

Обидва відділи автономної нервової системи перебувають у тісному функціональному взаємозв'язку. У нервових сплетеннях серця нещодавно було виявлено SIF-клітини (малі клітини, що інтенсивно флюорисціюють), які мають великі запаси катехоламінів. На цих же клітинах знаходяться синапси, утворені терміналями блукаючого нерва. На час настання статевої зрілості щільність внутрішньосерцевих сплетень досягає свого максимуму. У цей час в холінергічних внутрішньосерцевих сплетеннях спостерігається висока активність медіаторів. Ці сплетення розташовані переважно у стінках передсердь, у ділянках провідної системи серця і периваскулярних відділах [99, 183].

Якщо у віці старше 35-40 років щільність адренергічних сплетень міокарда постійно знижується, складаючи до 60 років у передсердях 3-5 %, то у цей же віковий період щільність холінергічних сплетень є більш стабільною і зменшується повільніше. Такі вікові зміни призводять до зниження адаптаційно-трофічного впливу симпатичних волокон, що сприяє прогресуванню серцево-судинної патології [104, 152].

Порушення динамічної рівноваги між симпатичним і парасимпатичним відділами автономної нервової системи призводять до розвитку вегето-судинної дисфункції [146, 149]. За умови переважання активності холінергічної ланки автономної регуляції над адренергічною некротичний процес у міокарді, який розвинувся внаслідок ішемії, гіпоксії чи дисметаболізму, має сприятливіший перебіг та наслідки [61, 122, 222]. З іншого боку, через надмірну активність блукаючого нерва і пригнічення автоматизму синусового вузла на тлі пригніченого адренергічного впливу в ряді випадків може розвинути серцева недостатність, фатальні аритмії, асистолія, гемодинамічна нестабільність [83]. Варто зауважити, що після розвитку інфаркту міокарда більша ймовірність розвитку брадикардії та гіпотензії відмічається у жінок [200, 202], так само як і більша частота гострих гемодинамічних ускладнень після коронарної ангіопластики [111]. Така закономірність підтверджується і в експериментах. Після лігації коронарних артерій значніша брадикардія спостерігається у самок щурів [106].

Більшість наукових досліджень свідчить, що при старінні зменшується вплив блукаючих нервів та симпато-адреналової системи на роботу серця. Поряд з гормональним дисбалансом, це сприяє ураженню міокарда, особливо за умов його гіпоксії та перевантаження [68]. У той же час експериментальні дослідження показали як збільшення, так і зменшення чутливості серця до активації вагусу в старості [122].

Натепер оцінка варіабельності серцевого ритму визнана найбільш інформативним неінвазивним методом кількісного аналізу вегетативної

регуляції серцевого ритму. Рядом робіт показано, що зниження показників варіабельності серцевого ритму свідчить про порушення вегетативного контролю серцевої діяльності, що погіршує прогноз захворювання [126]. Клінічні дослідження свідчать про вікове зменшення можливостей холінергічної модуляції на прикладі зменшення варіабельності серцевого ритму. У дослідженні В.І. Куо et al. [117] за стресових умов відсоток низькочастотних LF хвиль, які при спектральному аналізі серцевого ритму відображають адренергічні впливи на серце, був значно більшим у дорослих чоловіків, тоді як відсоток високочастотних HF хвиль, що пов'язані з парасимпатичним тонусом, у дорослих жінок суттєво перевищував такий у чоловіків. Статева відмінність при дослідженні варіабельності серцевого ритму істотно знижується після 55 років [105, 126].

Дані про вікові особливості впливу парасимпатичного відділу автономної нервової системи на роботу серця у науковій літературі є неоднозначними. Одним із пояснень різноманітності висновків у наукових джерелах щодо стану автономної регуляції у різні вікові періоди у нормі та патології є відсутність у більшості з них врахування статевого аспекту. Відомо, що статеві гормони можуть виявляти негеномні ефекти, впливаючи на рецептори клітинних мембран, та геномні ефекти, діючи на цитоплазматичні та ядерні рецептори [170, 184]. Внаслідок цього відбувається модуляція транскрипції із генів ДНК. Зв'язування статевих гормонів із рецепторами мембран веде до змін нейрональної збудливості, змін властивостей ліпідних мембран, іонних каналів та сигнальних систем. Нейрони, які мають ядерні рецептори до естрогенів, виявлені у центрах головного мозку, задіяних у регуляцію роботи кардіоваскулярної системи. У цих же зонах були виявлені мембранні рецептори до естрогенів, прогестерону та тестостерону [198].

Доведено, що статеві гормони здатні впливати на функції нейронів автономної нервової системи. Внутрішньовенне введення естрогенів збільшує тонус вагусу та пригнічує симпатичну активність у самців та

кастрованих самок щурів [209]. Естрогени сприяють збільшенню кількості та зростанню чутливості М-холінорецепторів [44]. У самок щурів активність ацетилхолінтрансферази у холінергічних нейронах є вищою, порівняно з самцями, однак відмінність між статями зникає після оваріектомії [106].

Старіння супроводжується змінами кардіоваскулярної автономної регуляції як в стані спокою, так і за стресових умов. Дотепер остаточно не вирішене питання, чи такі зміни розвиваються внаслідок старіння *per se*, чи є результатом первинної патології серцево-судинної системи [50, 220].

Автономна нервова система відіграє важливу роль у підтриманні стабільного функціонального стану організму. Це забезпечується взаємодією її парасимпатичного і симпатичного відділів, які діють збалансовано і доволі часто – антагоністично. Хоча функціонує автономна нервова система на підсвідомому рівні, існує зв'язок між її центрами у стовбурі головного мозку, гіпоталамусі та корою великих півкуль головного мозку. Це може пояснювати гіперактивацію вегетативних центрів, зокрема, симпатичних, внаслідок психоемоційних стресів, які часто призводять до розвитку серцево-судинної патології. У той же час робота автономної нервової системи тісно пов'язана із гормональною регуляцією, що в цілому забезпечує високу надійність функціональної адаптації організму до мінливих умов зовнішнього чи внутрішнього середовища та підтримку гомеостазу. Взаємодію між обома ланками автономної нервової системи та ефекторними органами і тканинами забезпечують нейромедіатори [50].

Ацетилхолін є прегангліонарним нейромедіатором як пара- так і симпатичного відділів, а також постгангліонарним нейромедіатором парасимпатичних нейронів, в той час як норадреналін – постгангліонарних симпатичних [169]. Синтез ацетилхоліну з ацетил-КоА, що продукується у нервових закінченнях, та з холіну, що поступає з позаклітинної рідини, забезпечує фермент холінацетилтрансфераза. У відповідь на нервові імпульси відбувається деполяризація нервових закінчень, збільшується поступлення іонів кальцію всередину клітини та відбувається вивільнення

запасів ацетилхоліну із синаптичних пухирців у синаптичну щілину. Холінергічні рецептори знаходяться на постгангліонарних нейронах у вегетативних гангліях (Н-холінорецептори) і в постсинаптичних вегетативних ефекторах (М-холінорецептори). Гідроліз ацетилхоліну в холінергічних синапсах здійснює фермент ацетилхолінестераза [56, 169].

Парасимпатичні впливи на серце забезпечуються через блукаючий нерв [210]. Типово, ацетилхолін зменшує швидкість спонтанної деполяризації синусно-передсердного вузла та зменшує частоту серцевих скорочень. При цьому хронотропна функція серця залежить від взаємодії симпатичної стимуляції, парасимпатичного пригнічення та автоматичної активності синусно-передсердного водія ритму [71]. В атріо-вентрикулярному вузлі він сповільнює швидкість проведення збудження, збільшує тривалість ефективного рефрактерного періоду і цим послаблює реакцію шлуночків під час тріпотіння чи фібриляції передсердь. Послаблення інотропної функції серця ацетилхоліном пов'язане з пресинаптичним пригніченням симпатичних нервових закінчень та з прямою пригнічуючою дією на міокард передсердь. Інервація шлуночків холінергічними нервовими волокнами, порівняно з передсердями, незначна [81, 99].

Важливу роль в реалізації холінергічних впливів на серце має циклазна система. Встановлено, що при введенні ацетилхоліну та при електростимуляції блукаючого нерва активується гуанілатциклаза, збільшується рівень циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), після чого розвивається негативний хронотропний ефект [2, 49]. Досліджено, що при введенні 0,5 мкмоль ацетилхоліну рівень цГМФ суттєвіше збільшується у старих щурів, тобто у них вища чутливість до малих доз ацетилхоліну. Однак, при збільшенні кількості ацетилхоліну до 2 мкмоль більш виражений ефект спостерігається вже у дорослих тварин [50]. Отже, відповідь міокарда старих щурів на введення ацетилхоліну залежить від його дози. Це є проявом вікової адаптації до зниження його синтезу в старості. Підґрунтям для цього є також зміна стану холінорецепторів та холінестеразної активності у

серцевому м'язі. Звертає на себе увагу подібність вікових змін в реакціях аденілатциклази на катехоламіни та гуанілатциклази на ацетилхолін, що сприяє збереженню балансу адренергічних та холінергічних впливів у старості.

У процесі розвитку організму відбуваються закономірні та нерівномірні зміни вегетативної іннервації серця. Якщо у дітей 1-3 років реєструється найбільший розвиток холінергічних та адренергічних гангліїв у серці з великим числом анастомозів у холінергічних відділах, то вже у 30-35-річному віці спостерігається зменшення кількості даних утворів та підвищення чутливості до катехоламінів крові у вогнищах десимпатизації. У віці 60-65 років у серці відмічають початок розвитку заключної стадії структурного стану нервових сплетень – інволютивної дегенерації. В осіб 70-75-річного віку в нервових сплетеннях міокарда поступово зникає холінестеразна активність, залишаються лише окремі ділянки розташованих периваскулярно холінергічних сплетень. Така вікова денервація, поряд із атеросклеротичними змінами, сприяє погіршенню трофіки міокарда та може суттєво знижувати його резистентність до дії високих доз катехоламінів [71, 81].

Вже пренатально виявляються статеві відмінності у функціонуванні центрів автономної нервової системи та розподілі нейропептидів у мозку щурів різної статі [215]. При цьому у самок спостерігається менша кількість гангліонарних нейронів, а ацетилхолінестеразна активність є вищою у новонароджених самців, порівняно із самками [106].

Вікові зміни структури автономної нервової системи супроводжуються і змінами її функції. Доведено, що у період статевого дозрівання спостерігається підвищення тонузу як пара-, так і симпатичного її відділів, тоді як для старечого віку характерним є пониження тонузу обох цих відділів – від'ємна амфотонія. Через те, що ослаблення холінергічних впливів є більш вираженим, ніж адренергічних, виникає відносне переважання останніх [23].

Теорія Е.К. Сеппа [48] пояснює взаємодію пара- і симпатичного відділів автономної нервової системи наступним чином. Оскільки система блукаючого нерва є філогенетично більш давньою, вона регулює діяльність органів, які створюють стандартні властивості і циркуляцію внутрішнього середовища. Симпатичний відділ, який розвинувся пізніше, змінює ці стандартні умови середовища і органів у відповідності до їхньої функції, виконуючи адаптаційно-трофічну функцію, а в процесі старіння синтез медіаторів у адренергічних сплетеннях знижується раніше, ніж у холінергічних.

У процесі старіння зміни реакції серця на холінергічні впливи є нерівномірними. Зменшення холінергічних впливів на серцево-судинну систему в значній мірі пов'язане з деструктивними змінами нервового апарату та змінами синтезу ацетилхоліну. Дія ацетилхоліну залежить від рівня його біосинтезу, його кількості, що виділяється в синаптичну щілину та від інтенсивності його інактивації за допомогою ацетилхолінестерази [52, 71, 169]. Зниження активності ацетилхолінестерази в старості сприяє збільшенню чутливості рецепторів до ацетилхоліну. В процесі старіння зменшується кількість холінорецепторів, а також відбуваються зміни їх функціонального стану [108]. Чутливість холінорецепторів до ацетилхоліну в старих тварин в 6 разів більша, ніж у дорослих [50]. Є дані, що в старих кролів зміни артеріального тиску та скоротливої здатності міокарда розвиваються при введенні менших порогових доз ацетилхоліну, ніж дорослим [49, 224]. З іншого боку, при введенні старим тваринам більших доз ацетилхоліну, порівняно з пороговими, можливий розвиток менш виражених ефектів, ніж у дорослих тварин. Доволі часто розвиваються і парадоксальні реакції [120, 158].

Відомо, що реакція серцево-судинної системи з віком на холінергічні впливи зменшується. Так, описано вікове зростання порогу електростимуляції блукаючого нерва, необхідного для викликання негативного хронотропного ефекту [50]. Клінічні дослідження показали, що

при проведенні ваготонічних проб Вальсави, Дан'їні-Ашнера у старих пацієнтів не спостерігалось вираженого сповільнення частоти серцевих скорочень, на відміну від молодих осіб. Більше того, спостерігалася відсутність будь-якої реакції або ж відмічався її парадоксальний характер.

Н.В. Сыкало [47] було встановлено, що у старих щурів судиннорозширююча дія ацетилхоліну на гладкі м'язи судин достовірно зменшується, порівняно з дорослими. Таку особливість автор пояснює віковим пошкодженням ендотелію та зменшенням синтезу оксиду азоту.

Важливе значення у перебігу холінергічних процесів має рівень статевих гормонів. Експериментальні дослідження показали, що серед тварин жіночої статі домінують особини з вираженою нормо- та парасимпатикотонією, в той час як серед самців переважають нормо- та симпатикотоніки [83, 138]. Також у самок спостерігається вища активність холінестерази у крові, що асоціюється з високим ступенем парасимпатикотонії та стійкості серцево-судинної системи до стресорного пошкодження [56]. Внутрішньовенне введення естрогенів самкам щурів підвищує тонус блукаючого нерва [157, 186]. Патологічні процеси в серці часто супроводжуються порушенням автономного контролю у поєднанні з гормональним дисбалансом, про що свідчать дані клінічних спостережень. За розвитку інфаркту міокарда відбувається пригнічення парасимпатичної регуляції серця та зменшення варіабельності серцевого ритму, що частіше спостерігається в жінок у період менопаузи, коли рівень естрогенів істотно зменшений [68, 144, 147]. Спостереження за чоловіками показали, що ймовірність розвитку у них серцево-судинної патології залежить від рівня в крові ендogenous тестостерону та від вираженості парасимпатичних впливів на серце [168]. Це дало підстави стверджувати, що хронічне зниження рівня тестостерону в крові може збільшувати ризик розвитку ішемічної хвороби серця у чоловіків [125].

Отже, експериментальні та клінічні дані свідчать, що адаптаційні можливості організму залежать від його віку, статі та функціонального стану

нейрогормональної регуляції. Якщо резистентність серця особин жіночої статі до стресорних впливів у дорослому віці є більшою, ніж у чоловіків, внаслідок більшої чутливості, динамічності та надійності адаптаційних систем жіночого організму, то після настання менопаузи така "жіноча перевага" поступово зникає. Хоча тривалість життя жінок є більшою, ніж у чоловіків, здатність їхньої серцево-судинної системи адаптуватися до пошкоджуючих впливів катехоламінів у похилому віці страждає суттєвіше, що зумовлює більший віковий приріст смертності. У свою чергу це дає право стверджувати про необхідність диференційованого, залежно від віку та статі, підходу до вивчення механізмів некротичного пошкодження серця та інтерпретації отриманих експериментальних та клінічних результатів.

Узагальнення попередньо наведених наукових даних дозволяє зробити наступні висновки:

1. Незважаючи на чисельні експериментальні та клінічні дослідження, питання вікових особливостей нейрогормональної регуляції серцевої діяльності залишається все ще відкритим. Статеві аспекти даної проблеми, особливо у старому віці, досліджено недостатньо.

2. У наукових джерелах приділяється недостатньо уваги стрес-лімітуючій ролі холінергічної ланки автономної нервової системи в патогенезі розвитку адреналінового пошкодження міокарда.

3. Практично відсутні дані про комплексну оцінку холінергічних впливів на морфофункціональний стан міокарда за його адреналінового пошкодження з урахуванням як вікового, так і статевих аспектів.

4. Оскільки існують вікові та статеві особливості розвитку серцево-судинної патології, а кардіоваскулярна функція значною мірою залежить від нейрогормональних впливів, аналіз морфофункціональних змін різних відділів автономної нервової системи у віковому та статевому аспекті може допомогти виявити схильність до розвитку захворювань міокарда, а також сприяти оптимізації вибору їхньої лікувальної тактики.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Відбір і групування тварин для дослідження

Для вивчення ролі вікових і статевих особливостей холінергічної регуляції серця у патогенезі адреналінового пошкодження міокарда використали 240 білих нелінійних щурів, 120 з яких становили самці (♂), і 120 – самки (♀). Вік дорослих тварин складав 6-8 місяців, маса – 170-240 г. Вік старих тварин становив 20-21 місяць, маса – 250-335 г. Усіх тварин утримували на стандартному раціоні віварію.

Всі експерименти та евтаназію тварин проводили відповідно до положень “Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1986) та „Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [17].

Усіх тварин було поділено на 12 груп, по 6-7 особин у кожній з них:

I♂ - інтактні дорослі самці;

II♂ - дорослі самці з адреналіновим пошкодженням міокарда на 1 год експерименту (АПМ 1 год);

III♂ - дорослі самці з адреналіновим пошкодженням міокарда на 24 год експерименту (АПМ 24 год);

IV♀ - інтактні дорослі самки;

V♀ - дорослі самки з адреналіновим пошкодженням міокарда на 1 год експерименту;

VI♀ - дорослі самки з адреналіновим пошкодженням міокарда на 24 год експерименту;

VII♂ – інтактні старі самці;

VIII♂ - старі самці з адреналіновим пошкодженням міокарда на 1 год експерименту;

IX♂ - старі самці з адреналіновим пошкодженням міокарда на 24 год експерименту;

X♀ - інтактні старі самки;

XI♀ - старі самки з адреналіновим пошкодженням міокарда на 1 год експерименту;

XII♀ - старі самки з адреналіновим пошкодженням міокарда на 24 год експерименту.

2.2. Опис експериментальної моделі

Адреналінове пошкодження міокарда моделювали шляхом одноразового внутрішньом'язового введення кардіонекрозогенної дози 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату ("Дарниця", Україна) з розрахунку 1 мг на 1 кг маси тварини [35, 61]. Усі дослідження проводили на 1 та 24 год із моменту введення адреналіну, що відповідає початку та максимуму некротизування кардіоміоцитів [2].

2.3. Дослідження холінергічних процесів

Важливою є роль холінергічних механізмів регуляції серцевої діяльності у патогенезі некротичного пошкодження міокарда. Відомо, що активація парасимпатичної ланки автономної нервової системи здатна попереджувати і певною мірою зменшувати стресорне пошкодження органів. Існує відмінність у функціонуванні парасимпатичної ланки автономної нервової системи у дорослих самців і самок щурів у нормі та при патології [56, 59]. Для з'ясування вікових особливостей холінергічної регуляції у патогенезі некротичного пошкодження міокарда різностатевих тварин використали методи, які дозволили кількісно оцінити вираженість холінергічного

контролю роботи серця з боку автономної нервової системи, реактивність міокардіальних холінорецепторів та метаболізм ацетилхоліну (АХ) на різних етапах розвитку адреналінового пошкодження міокарда.

2.3.1. Варіаційна кардіоінтервалометрія

Математичний аналіз варіабельності серцевого ритму [5, 6] дозволяє визначити функціональний стан синусового вузла та співвідношення впливу адренергічної та холінергічної ланок автономної нервової системи на його діяльність. Електрокардіограму реєстрували у II стандартному відведенні (швидкість руху стрічки – 50 мм/с). За допомогою стереоскопічного мікроскопа МБС-9 з окулярною сіткою визначали тривалість 100 послідовно розташованих кардіоінтервалів R-R з точністю до 0,05 с. Визначали частоту серцевих скорочень (уд/хв); величину моди (M_o) – тривалість інтервалу R-R, який на досліджуваному відрізку електрокардіограми зустрічався найчастіше, виражали в секундах; амплітуду моди ($A M_o$) – кількість кардіоінтервалів, які відповідають значенню моди, розраховували у відсотках; варіаційний розмах кардіоінтервалів (ΔX) – різниця між найбільшим і найменшим значеннями тривалості R-R у виборці, виражали в секундах. На підставі значень $A M_o$, M_o і ΔX , обчислювали показник, який відображає ступінь централізації управління серцевим ритмом – індекс напруження (ІН) за формулою: $ІН = A M_o / (2 \cdot \Delta X \cdot M_o)$.

2.3.2. Дослідження чутливості серця до екзогенного ацетилхоліну

Дане дослідження дозволяє визначити реактивність міокардіальних холінорецепторів щодо дії ацетилхоліну, який вводиться в організм.

У тварин, які знаходилися під легким ефірним наркозом, хірургічним шляхом здійснювали доступ до зовнішньої яремної вени і вводили у неї струминно в напрямку до серця розчин ацетилхоліну хлориду („Мосмедпрепараты”, Росія), виготовлений на основі 0,9 % розчину хлориду натрію з розрахунку 50 мкг/кг, в об’ємі не більше 0,5 мл [61].

Хронотропний ефект оцінювали за показниками інтенсивності та тривалості брадикардії. Інтенсивність брадикардії (IB_{AX}) обчислювали за формулою: $IB_{AX} = L_1/L_0$, де L_0 – середнє значення величини кардіоінтервалів на електрокардіограмі до введення ацетилхоліну, L_1 – максимальне значення величини кардіоінтервалу після введення ацетилхоліну. Тривалість брадикардії (TB_{AX}) відповідала часовому відрізку (в секундах) між появою та зникненням негативного хронотропного ефекту.

2.3.3. Вивчення чутливості серця до ендogenous ацетилхоліну

Дослідження проводилося з метою вивчення негативних хронотропних реакцій серця у відповідь на електричне подразнення блукаючого нерва, які можуть певною мірою свідчити про резерви ацетилхоліну в холінергічних терміналях синоатріального вузла, про чутливість холінорецепторів та, опосередковано, про інтенсивність гідролізу парасимпатичного медіатора в синапсах міокарда.

Методика полягає в аналізі змін частоти серцевих скорочень у відповідь на електричне подразнення периферичного відрізка правого блукаючого нерва [13, 61]. За використання легкого ефірного наркозу робили розріз по середній лінії шиї і виділяли правий блукаючий нерв, перерізували його на рівні нижнього хряща гортані. Вибір правого блукаючого нерва зумовлений тим, що у щурів він здійснює переважну інервацію правого передсердя і синоатріального вузла, тому більше впливає на автоматизм серця, порівняно з лівим. Периферичний кінець нерва фіксували шовковою ниткою і розміщували на двох мідних електродах, міжполюсна відстань між якими становила 4 мм.

Електричну стимуляцію проводили приладом ЭСЛ-2 протягом 60 с електричними імпульсами тривалістю 5 мс, частотою 50 Гц, амплітудою 5 В, затримкою імпульсів 0,1 с. Ефективним вважали подразнення, що зменшувало частоту серцевих скорочень не менше, ніж на 20 ударів за 1 хвилину.

Ефект оцінювали за інтенсивністю брадикардії ($IB_{n.v.}$), величину якої вираховували за формулою: $IB_{n.v.} = R - R_{\text{макс.}} / R - R_{\text{вих.}}$, де $R - R_{\text{вих.}}$ – середня величина кардіоінтервалів, реєстрованих на електрокардіограмі до електричного подразнення блукаючого нерва, а $R - R_{\text{макс.}}$ – максимальне значення кардіоінтервалу, що реєструвався при стимуляції блукаючого нерва.

Крім того, проводили визначення величини максимального кардіоінтервалу на кожному 10-секундному проміжку електрокардіограми з метою аналізу інтенсивності брадикардії в динаміці. Для цього знаходили найбільший інтервал R-R і вираховували його відношення до вихідного значення R-R ($R - R_{\text{макс.}} / R - R_{\text{вих.}}$). Аналіз інтенсивності брадикардії проводили на шести таких проміжках (10-а, 20-а, 30-а, 40-а, 50-а та 60-а секунди).

2.3.4. Визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді

Важливою характеристикою стану холінергічних процесів у серці є зміна концентрації ацетилхоліну в міокарді передсердь та шлуночків, а також активність ферментів, що беруть участь у його метаболізмі [169].

Вміст ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків вивчали біологічним методом [8]. Після проведеної під ефірним наркозом декапітації розкривали грудну порожнину тварини, забирали серце і переносили його в чашку Петрі з охолодженим розчином Рінгер-езерину, приготованим *ex tempore*, який мав такий склад: KCl 10 % – 1,4 мл, CaCl₂ 10 % – 1,2 мл, NaHCO₃ 5 % – 4 мл, NaCl – 6,5 г, езерин саліциловокислий – 60 мг, бідистильована вода – до 1 л. У цьому розчині серце відмивали від крові, відділяли передсердя і шлуночки, просушували на фільтрувальному папері і зважували на торзійній вазі.

Виготовляли гомогенати тканин на основі охолодженого безбікарбонатного розчину Рінгера (рН 3,8) з езерином з молярною концентрацією $6 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Пропорція тканини і розчину Рінгера була такою: для передсердь – 0,4 мл розчину на 10 мг тканини, для шлуночків –

1 мл розчину на 100 мг тканини. Центрифужну пробірку з гомогенатом 5 хв витримували в киплячій водяній бані, охолоджували у пробірках під проточною водою і 2 год екстрагували при кімнатній температурі. Екстракт центрифугували 30 хв при 3000 об./хв, відбирали надосадову рідину пастерівською піпеткою і зберігали її в холодильнику. Безпосередньо перед тестуванням екстракти передсердь розводили Рінгер-фосфатним розчином у 10 разів, шлуночків – у 5 разів.

Тестування екстрактів проводили на прямому м'язі живота жаби не пізніше, ніж на другу добу. Для цього жабу децеребрували, руйнували спинний мозок і обережно розрізали шкіру черевної стінки, щоб не пошкодити прямий м'яз живота. Прошивали ниткою краніальний (разом з мечовидним відростком грудної кістки) та каудальний кінці прямого м'яза живота, відрізали його разом з мечовидним відростком і переносили в чашку Петрі, заповнену Рінгер-фосфатним буфером. Цей препарат фіксували в скляній камері, заповненій Рінгер-фосфатним буфером і залишали на 1 год для розслаблення при аерації кімнатним повітрям зі швидкістю 60 пухирців повітря за 1 хвилину.

Спочатку визначали чутливість м'яза до приготованих *ex tempore* стандартних розчинів ацетилхоліну. М'яз реагував скороченням, що реєстрували у вигляді кімограми на барабані кімографа. Максимум скорочення спостерігали через 2,5 хв. Після 3 хв контакту м'яза з ацетилхоліном рідину в камері заміняли свіжим розчином Рінгера для відмивання та розслаблення м'яза, що тривало 5 хв. Пробу повторювали 4-6 разів до появи постійного за амплітудою скорочення. Використовували м'яз, що був чутливий до концентрації ацетилхоліну не менше $1 \cdot 10^{-8}$ моль/л.

Для визначення концентрації медіатора вимірювали величину скорочення м'яза під дією екстракту і два суміжних скорочення на стандартні концентрації ацетилхоліну, після чого будували графік. Досліджувана величина була проекцією на осі абсцис точки, що знаходилася на прямій, яка

з'єднувала відомі величини. Кількість речовини виражали в мкмоль/кг свіжої тканини передсердь або шлуночків.

2.3.5. Визначення активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді

Активність ферментативного гідролізу ацетилхоліну визначали в міокарді передсердь та шлуночків, оцінюючи загальну холінестеразну активність (ХЕА). Метод [42, 52] ґрунтується на взаємодії ацетилхоліну з лужним розчином гідроксиламінхлориду з утворенням ацетилгідроксамової кислоти, яка в кислому розчині дає з хлорним залізом кольорову реакцію. Інтенсивність забарвлення залежить від концентрації ацетилхоліну. 10 % гомогенат, приготований на основі фосфатного буфера (рН 7,2), екстрагували 1 год при кімнатній температурі, 30 хв центрифугували при 3000 об./хв і використовували надосадову рідину. Контрольна і дослідна пробірки містили по 0,8 мл бідистильованої води та 0,2 мл екстракту. У дослідну пробірку додавали ще 1 мл 0,07 % розчину ацетилхоліну хлориду, приготованого на основі фосфатного буфера, що містив 4 мкмоль ацетилхоліну. Проби інкубували 1 год в термостаті при температурі 38 °С. Далі в дослідну пробірку для припинення реакції додавали 4 мл лужного гідроксиламіну, ретельно перемішуючи, а вміст контрольної переливали в заготовлену пробірку з сумішшю 4 мл лужного гідроксиламіну і 1 мл 0,07 % розчину ацетилхоліну хлориду. Через 3 хв послідовно вводили по 2 мл HCl та FeCl₃, а ще через 10 хв фільтрат фотоколориметрували при довжині хвилі 540 нм. Контроль на колір реактивів містив усі реагенти, додані в зворотньому порядку. Спочатку розраховували відсоток гідролізу ацетилхоліну за формулою: $(E_K - E_D/E_K) \cdot 100$, де E_K – екстинція контролю, E_D – екстинція дослідної проби. Потім визначали кількість гідролізованого АХ в ммоль/(кг·год), що була пропорційною активності гідролізу, знаючи, що 1 мл 0,07 % розчину ацетилхоліну хлориду, приготованого на основі фосфатного буфера, містив 4 мкмоль ацетилхоліну.

2.4. Вивчення стану про- та антиоксидантних систем у міокарді

2.4.1. Визначення активності пероксидного окиснення ліпідів

Оскільки активація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) є одним із провідних механізмів некротизування кардіоміоцитів, у тому числі і при гострому адреналіновому пошкодженні [2, 53], вираженість даного процесу допомагає оцінити інтенсивність розвитку деструктивних змін у серцевому м'язі.

Для оцінки активності процесів ліпопероксидації визначали вміст дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду в міокарді шлуночків.

Вміст дієнових кон'югатів визначали за методом [10], принцип якого ґрунтується на здатності до інтенсивного УФ-поглинання кон'югованих дієнових структур гідропероксидів ліпідів в діапазоні хвиль довжиною 232-234 нм. До 0,4 мл 10 % гомогенату тканини додавали 4 мл гептано-ізопропанолової суміші (1:1), екстрагували досліджуваний метаболіт при +20 °С протягом 15 хвилин. Після цього в пробірку додавали 1 мл розчину соляної кислоти з рН 2,0 і 2 мл гептану. Інтенсивно струшували і, після відстоювання та розшарування суміші, через 30 хвилин, відділену гептанову фазу тестували на спектрофотометрі СФ-46, вимірюючи оптичну густину при довжині хвилі 233 нм. Результати підраховували за формулою: $K = D_{232} \cdot V_E / V_G$, де K – концентрація, D – оптична густина, V_E – об'єм гептанового екстракту, V_G - об'єм гомогенату.

Оскільки об'єм гептанового екстракту був однаковим для всіх досліджень і становив 4 мл, а об'єм гомогенату шлуночків становив 0,4 мл, то підрахунки проводились за формулою: $K = D_{232} \cdot 10$. Отримані дані відображали вміст дієнових кон'югатів у міокарді шлуночків та вимірювалися у відносних одиницях (відн. од.).

Визначення вмісту малонового діальдегіду проводили за методом, що ґрунтується на здатності даного метаболіту взаємодіяти в кислому

середовищі з тіобарбітуровою кислотою [3]. При цьому утворюється забарвлений триметиновий комплекс з максимумом поглинання при довжині хвилі 535 нм. Фотоколориметрували відділену верхню фазу проти контролю, яким слугувала дистильована вода. Вміст продукту розраховували за формулою: $K=0,4 \cdot E_d$, де K – концентрація, E_d – екстинція дослідної проби, при умові, що коефіцієнт молярності екстинції – $1,56 \cdot 10^5 / \text{см}$. Отримані дані виражали в ммоль/кг.

2.4.2. Визначення активності антиоксидантної системи

В умовах патології, коли відбувається пошкодження клітинних мембран внаслідок утворення метаболічно агресивних вільних радикалів і активації пероксидного окиснення ліпідів, наприклад, при гіпоксії, ішемії, некротичних процесах, спостерігаються зміни активності антиоксидантної системи, яка забезпечує адекватність компенсаторно-приспосувальної реакції тканини шляхом інактивації пероксидних метаболітів. У зв'язку з цим ми вивчали стан антиоксидантного захисту міокарда шлуночків в умовах пошкодження адреналіном. Активність антиоксидантної системи оцінювали за активністю супероксиддисмутази та каталази, оскільки ці ферменти відіграють провідну роль в інактивації вільних радикалів та, відповідно, пригніченні процесів пероксидного окиснення ліпідів і протекції клітинних мембран.

Для визначення активності супероксиддисмутази використовували метод, що ґрунтується на здатності фермента конкурувати з нітротетразолієм синім за супероксидні аніони, які утворюються внаслідок аеробної взаємодії відновленої форми нікотинамідаденіннуклеотиду та феназинметасульфату [63]. В результаті реакції нітротетразолій синій відновлюється з утворенням гідразин-тетразолію. В присутності ферменту відсоток відновлення нітротетразолію синього зменшується. Досліджували 1 мл 10 % гомогенату, приготованого на фосфатному буфері (рН 7,4). В контрольну пробу замість гомогенату брали 0,2 мл фосфатного буферу. Досліджувану суміш

фотометрували при довжині хвилі 540 нм. Підрахунки активності ферменту проводили за формулою: $A = (E_K - E_D) \cdot 100 / E_K$, де A – активність ферменту, E_K – екстинкція контрольної проби, E_D – екстинкція дослідної проби. Кількість ферменту, що викликала інгібування відновлення нітротетразолію синього на 50 %, приймали за 1 умовну одиницю активності (од. акт.).

Активність каталази визначали за методом, який ґрунтується на здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс [36]. Досліджували 10 % гомогенат шлуночків на основі тріс-буфера (рН 7,8) з молярною концентрацією 0,05 ммоль/л. Інтенсивність забарвлення вимірювали при довжині хвилі 410 нм. Каталазну активність визначали за формулою: $A = (E_X - E_D) / (E_X \cdot V \cdot t \cdot K)$, де A – активність каталази в мкат/кг, E_X – екстинкція холостої проби, E_D – екстинкція дослідної проби, V – об'єм проби (0,1 мл), t – тривалість інкубації (10 хв), K – коефіцієнт екстинкції перекису водню $22,2 \cdot 10^{-3} / (\text{ммоль} \cdot \text{см})$.

2.5. Описова морфологія та морфометричне дослідження

Наслідком патологічного впливу адреналіну на серце є структурні зміни в міокарді, найважчим проявом яких є некроз кардіоміоцитів. Для якісної та кількісної оцінки цих змін застосували морфологічне та морфометричне дослідження серцевого м'яза.

Після проведеної під ефірним наркозом декапітації тварини видалене серце промивали в охолодженому фізіологічному розчині від крові і фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Матеріал заливали в парафінові блоки. На мікротомі виготовляли поперечні зрізи товщиною 5-6 мкм через обидва шлуночки на рівні папілярних м'язів, що відповідає ділянці найбільшої активності скоротливих клітинних елементів. Отримані зрізи фарбували гематоксиліном та еозином і за Гейденгайном.

У 10 випадково вибраних полях зору мікропрепарату, забарвленого за Гейденгайном (збільшення $\times 160$), підраховували кількість некротизованих

кардіоміоцитів, які забарвлювалися в чорний колір. При проведенні підрахунків використовували окулярну вимірювальну вставку з десятьма рівномірно віддаленими вертикальними і горизонтальними лініями. Суму некротизованих клітин ділили на 10, визначаючи відсоток некротизованих кардіоміоцитів [1]. Вивчення препаратів проводили за допомогою світлооптичних мікроскопів Біолам Ломо С11 та МБІ-6, фотографування – відео-камерою Vision CCD Camera.

2.6. Статистичний аналіз результатів досліджень

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики [65], визначаючи середнє арифметичне (M), стандартну похибку середнього арифметичного (m), критерій Ст'юдента (t) та показник достовірності різниці між середніми величинами за таблицею Вебера (p). Відмінність між середніми арифметичними величинами вважали достовірною при значенні $p \leq 0,05$. Для розрахунків використовували комп'ютерну програму Microsoft Excel XP (США).

РОЗДІЛ 3
ОСОБЛИВОСТІ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ
ДОРΟΣЛИХ І СТАРИХ САМЦІВ ТА САМОК ЩУРІВ
ПРИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

Автономна нервова система регулює роботу серця в нормальних і патологічних умовах. Універсальність такої регуляції забезпечується балансом між симпатичним і парасимпатичним відділами, при цьому її холінергічна ланка відповідає за лімітацію пошкодження міокарда за дії стресу, ішемії чи гіпоксії. Враховуючи вікові зміни, які відбуваються в автономній нервовій системі та самому серці, а також фактор статі, ми вирішили оцінити особливості нейрорегуляторних впливів на роботу серця в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда шляхом проведення математичного аналізу серцевого ритму. Цей метод дає можливість інтегрального визначення впливу обох ланок автономної нервової системи на серцеву діяльність. Оскільки взаємодія між автономною нервовою системою і серцем забезпечується рецептор-опосередкованим механізмом, ми досліджували також вікові особливості чутливості рецепторів серця самців і самок до нейромедіатора холінергічної ланки автономної нервової системи – ацетилхоліну.

3.1. Математичний аналіз серцевого ритму тварин у динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда

Математичний аналіз серцевого ритму проводили, визначаючи в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда показників моди, амплітуди моди, варіаційного розмаху кардіоінтервалів та індексу напруження. Паралельно з цими показниками аналізували зміни частоти серцевих скорочень.

У дорослих самців достовірних змін частоти серцевих скорочень в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда не було, спостерігалася лише тенденція до зростання частоти серцевих скорочень (табл. 3.1). У дорослих самок на 24 год адреналінового пошкодження міокарда мало місце достовірне збільшення частоти серцевих скорочень на 4,9 %.

Порівняння дорослих тварин різних статей показало, що у самок частота серцевих скорочень була достовірно меншою, ніж у самців, у групі контролю на 5,3 %, а через 24 год після введення адреналіну – на 3,7 %.

Таблиця 3.1

Частота серцевих скорочень у щурів в динаміці розвитку некротичного процесу в міокарді, уд/хв (n=7, M±m)

Група тварин	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Дорослі самці	474±7 ₁	482±7 ₂	489±5 ₃
Дорослі самки	449±6 ₄	463±9 ₅	471±6 ₆
Старі самці	433±6 ₇	287±14 ₈	379±14 ₉
Старі самки	401±6 ₁₀	404±15 ₁₁	384±12 ₁₂

Примітка. В цій та усіх наступних таблицях подані лише достовірні значення р. р₄₋₆<0,05; р₁₋₄<0,02; р₃₋₆<0,05; р₇₋₈<0,001; р₇₋₉<0,01; р₈₋₉<0,001; р₇₋₁₀<0,01; р₈₋₁₁<0,001; р₁₋₇<0,001; р₂₋₈<0,001; р₃₋₉<0,001; р₄₋₁₀<0,001; р₅₋₁₁<0,01; р₆₋₁₂<0,001

Розвиток некротичного процесу в серці старих самців відбувався на тлі брадикардії, про що свідчило достовірно менше значення частоти серцевих скорочень на 1 год адреналінового пошкодження міокарда на 33,7 % та на 12,5 % – через 24 год. У старих самок частота серцевих скорочень в процесі розвитку адреналінового пошкодження міокарда достовірно не змінювалася.

При порівнянні старих тварин різної статі була виявлена менша частота серцевих скорочень у контрольних самок на 7,4 %, тоді як на 1 год адреналінового пошкодження міокарда у самок частота серцевих скорочень була більшою, ніж у самців, на 40,8 %.

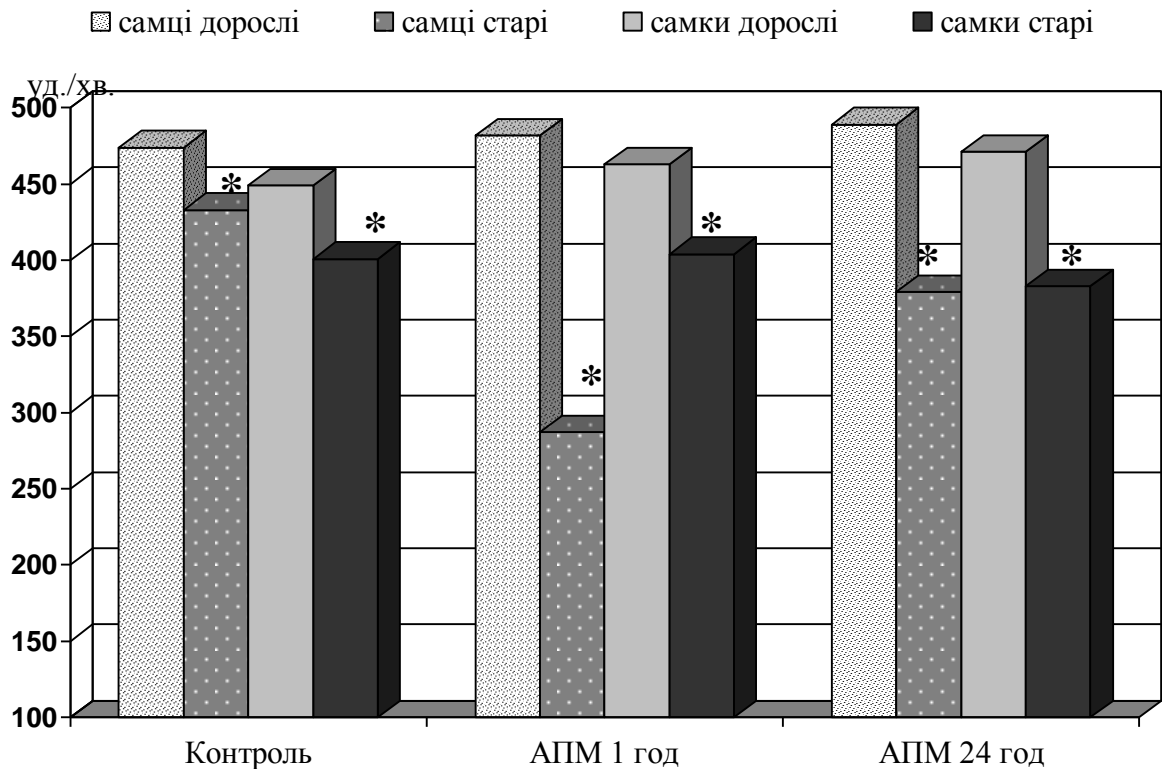


Рис. 3.1. Порівняння частоти серцевих скорочень дорослих і старих тварин в динаміці розвитку некротичного процесу. (Примітка. На цьому та наступних рисунках: * – достовірна відмінність показників при порівнянні дорослих і старих особин в аналогічні терміни дослідження)

Порівняння частоти серцевих скорочень у тварин різного віку (рис. 3.1) виявило, що старіння має наслідком розвиток брадикардії, яка в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда більш інтенсивно проявлялася у самців. У групі контрольних самців частота серцевих скорочень у старих особин була на 8,6 % меншою, ніж у дорослих. У самок різниця становила 10,7 %. На 1 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда у старих самців частота серцевих скорочень була меншою, ніж в дорослих, на 40,5 %, тоді як у самок – на 12,7 %. Через 1 добу після введення адреналіну частота серцевих скорочень у старих самців була на 22,5 % меншою, ніж у дорослих, в той час як у самок – на 18,5 %.

Достовірних змін величини моди в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда не спостерігалось як у дорослих самців, так і в

дорослих самок (табл. 3.2). Проте при порівнянні інтактних особин різної статі було виявлено на 10,4 % більше значення M_o у дорослих самок, порівняно з дорослими самцями.

Таблиця 3.2

**Величина моди у щурів
в динаміці розвитку некротичного процесу в міокарді, с ($n=7$, $M \pm m$)**

Група тварин	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Дорослі самці	0,115±0,004 1	0,112±0,003 2	0,110±0,003 ₃
Дорослі самки	0,127±0,003 4	0,124±0,006 5	0,121±0,007 ₆
Старі самці	0,142±0,006 7	0,217±0,013 8	0,161±0,008 ₉
Старі самки	0,159±0,004 10	0,148±0,006 11	0,154±0,005 ₁₂
Примітка. $p_{1-4} < 0,05$; $p_{7-8} < 0,001$; $p_{8-9} < 0,01$; $p_{8-11} < 0,001$; $p_{1-7} < 0,01$; $p_{2-8} < 0,001$; $p_{3-9} < 0,001$; $p_{4-10} < 0,001$; $p_{5-11} < 0,02$; $p_{6-12} < 0,01$			

У старих самців спостерігалось збільшення M_o на 1 год адреналінового пошкодження міокарда у порівнянні з інтактними тваринами на 52,8 %, а через добу значення даного показника поверталось до вихідного рівня. У старих самок величина M_o за розвитку адреналінового пошкодження міокарда не змінювалася.

Порівняння значень M_o у старих тварин різної статі показало, що на 1 год адреналінового пошкодження міокарда воно було більшим у самців, ніж у самок, різниця становила 46,6 %. У тварин групи контролю та на 24 год модельованої патології достовірної різниці за даним показником не спостерігали.

Порівняльний аналіз величини M_o у тварин різного віку показав суттєве її збільшення у старих тварин, порівняно з дорослими. Так, у старих самців

групи контролю ця величина була більшою, ніж у дорослих, на 23,5 %. У контрольних старих самок величина M_0 була більшою, ніж у дорослих особин, на 25,2 %. На 1 год розвитку некротичного процесу M_0 у старих самців була більшою, ніж у дорослих, на 93,8 %, у старих самок – на 19,4 % у порівнянні з дорослими. На 24 год модельованої патології даний показник у групі старих тварин залишався достовірно більшим, зокрема у самців на 46,4 %, а в самок – на 27,3 %.

Амплітуда моди у дорослих самців достовірно зменшувалася на 24 год адреналінового пошкодження міокарда на 18,4 %, в той час як у самок даний показник був адинамічним на всіх етапах дослідження (табл. 3.3). Статевих відмінностей у значенні АМо у дорослих тварин не було.

Таблиця 3.3

Значення амплітуди моди серцевого ритму у щурів

в динаміці розвитку некротичного процесу в міокарді, % (n=7, $M \pm m$)

Група тварин	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Дорослі самці	21,7±1,3 ₁	19,0±1,2 ₂	17,7±1,0 ₃
Дорослі самки	18,6±1,2 ₄	15,9±1,3 ₅	16,7±1,1 ₆
Старі самці	34,0±2,5 ₇	34,0±1,9 ₈	26,0±1,0 ₉
Старі самки	29,9±2,2 ₁₀	31,0±2,1 ₁₁	32,0±2,3 ₁₂
Примітка. $p_{1-3} < 0,05$; $p_{7-9} < 0,02$; $p_{8-9} < 0,01$; $p_{9-12} < 0,05$; $p_{1-7} < 0,001$; $p_{2-8} < 0,001$; $p_{3-9} < 0,001$; $p_{4-10} < 0,001$; $p_{5-11} < 0,001$; $p_{6-12} < 0,001$			

У старих самців значення АМо достовірно зменшилося також лише через 24 год після введення адреналіну у токсичній дозі, різниця становила 23,5 %. У старих самок змін АМо, аналогічно до групи дорослих особин, не спостерігали.

При порівнянні показника АМо у старих тварин різної статі було виявлено, що він був достовірно більшим у самок, ніж у самців, лише на 24 год адреналінового пошкодження міокарда. Відмінність становила 23,1 %.

Старіння суттєво позначилося на величині АМо та її здатності до змін в динаміці розвитку некротичного процесу. Абсолютне значення АМо зросло у тварин обох статей (рис. 3.2). У старих контрольних самців АМо була більшою, ніж у дорослих, на 56,7 %, на 1 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда – на 78,9 %, через 24 год – на 46,9 %. У старих самок ця різниця була ще більшою і становила в контролі 60,8 %, на 1 год розвитку некротичного процесу – 95,0 % і на 24 год патології – 91,6 %.

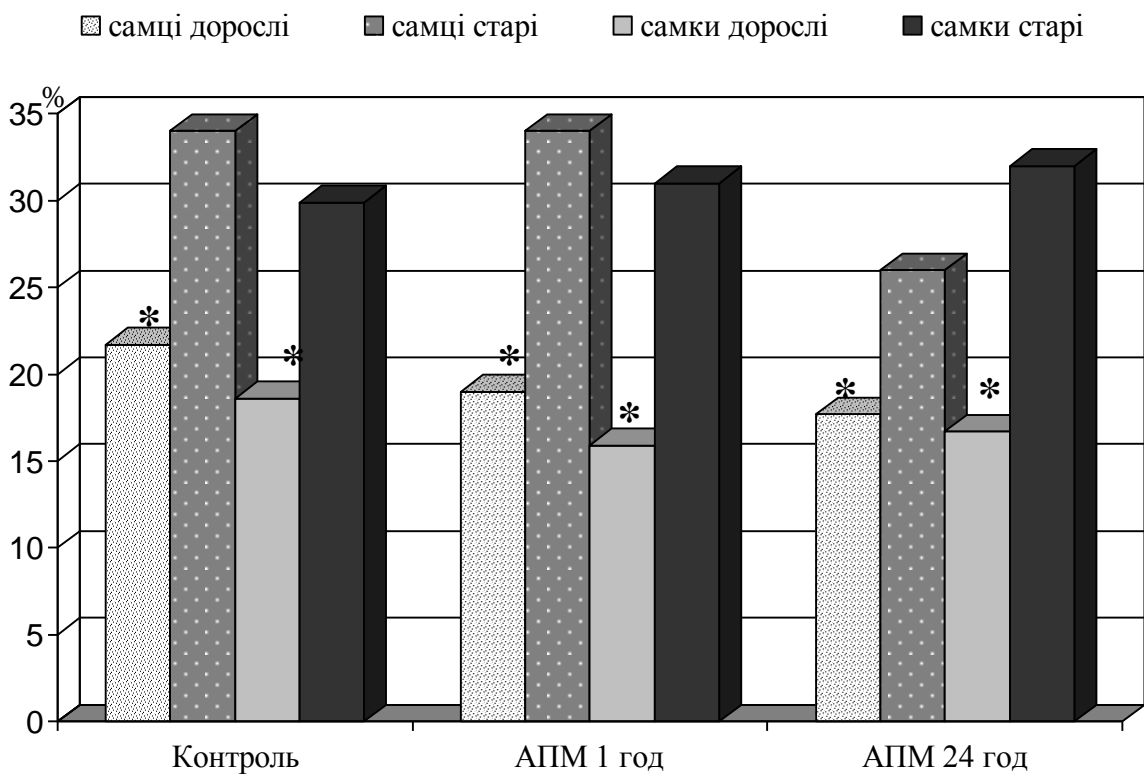


Рис. 3.2. Порівняння величини АМо дорослих і старих тварин в динаміці розвитку некротичного процесу

Таблиця 3.4

Варіаційний розмах кардіоінтервалів у щурів

в динаміці розвитку некротичного процесу в міокарді, с (n=7, M±m)

Група тварин	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Дорослі самці	0,0172±0,0007 ₁	0,0141±0,0005 ₂	0,0197±0,0008 ₃
Дорослі самки	0,0189±0,0005 ₄	0,0152±0,0008 ₅	0,0214±0,0009 ₆
Старі самці	0,0131±0,0012 ₇	0,0134±0,0007 ₈	0,0161±0,0017 ₉
Старі самки	0,0107±0,0011 ₁₀	0,0100±0,0008 ₁₁	0,0097±0,0006 ₁₂

Примітка. $p_{1-2}<0,01$; $p_{1-3}<0,05$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{4-5}<0,002$; $p_{4-6}<0,05$; $p_{5-6}<0,001$; $p_{2-5}<0,01$; $p_{3-6}<0,01$; $p_{1-7}<0,02$; $p_{4-10}<0,001$; $p_{5-11}<0,001$; $p_{6-12}<0,001$; $p_{8-11}<0,01$; $p_{9-12}<0,01$

Варіаційний розмах кардіоінтервалів за розвитку адреналінового пошкодження міокарда у дорослих щурів змінювався на всіх етапах дослідження (табл. 3.4). У самців через 1 год після введення адреналіну ΔX зменшився на 18,0 %, у самок – на 19,6 %. На 24 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда значення ΔX зросло, порівняно з вихідним, на 14,5 % у самців і на 13,2 % – у самок.

Якщо значення ΔX в групі контрольних самців і самок не відрізнялося, то на 1 і 24 год між статями вже спостерігалася відмінність за величиною цього показника. Він був більшим у самок відповідно на 7,8 і 8,6 %.

Значення ΔX за розвитку адреналінового пошкодження міокарда було адинамічним у старих тварин обох статей, що свідчить про зниження участі холінергічної ланки автономної регуляції серця в його адаптації до пошкодження адреналіном.

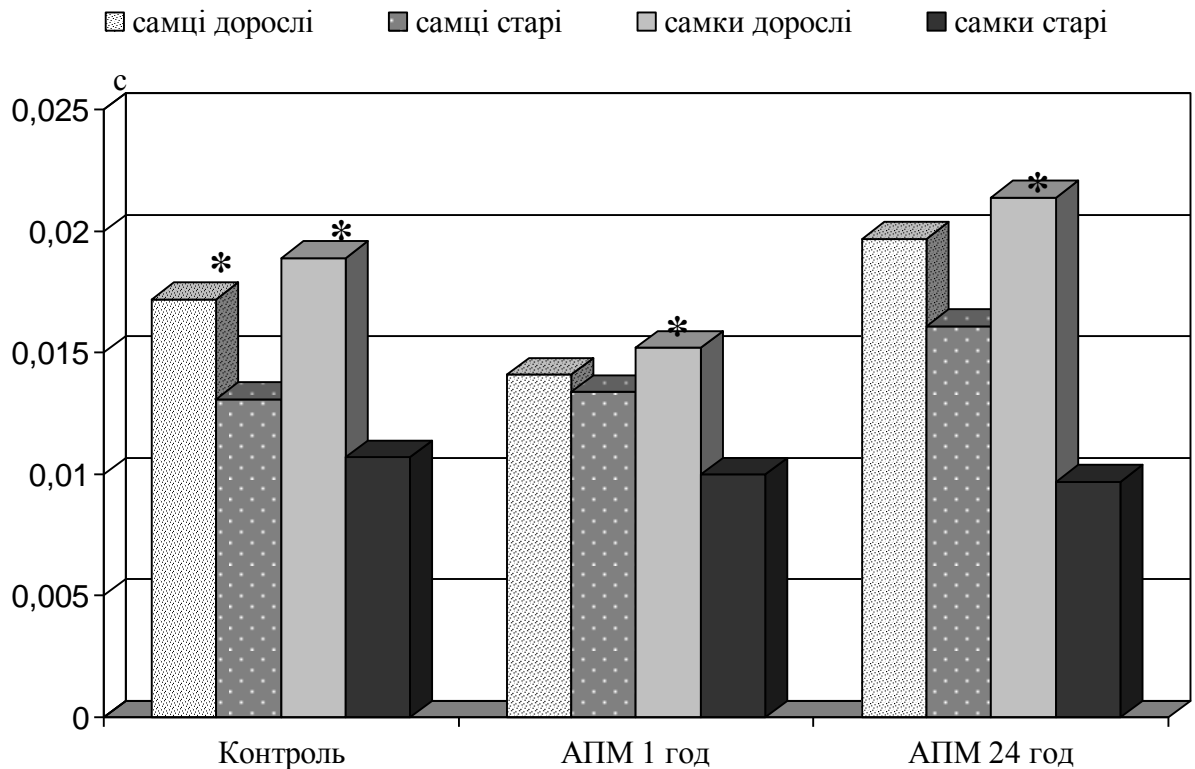


Рис. 3.3. Порівняння величини ΔX дорослих і старих тварин в динаміці розвитку некротичного процесу

При порівнянні старих тварин було виявлено на 34,0 % більше значення ΔX у самців, ніж у самок, що спостерігали на 1 год адреналінового пошкодження міокарда, та на 66,0 % – на 24 год спостереження. Між старими самцями і самками контрольної групи таких відмінностей не було.

Порівняння дорослих і старих тварин в межах однієї статі показало, що у старих щурів значення ΔX було меншим, ніж у дорослих (рис. 3.3). У самців дана відмінність спостерігалася лише у контрольній групі (23,8 %), натомість у самок – в контролі, на 1 та 24 год адреналінового пошкодження міокарда (відповідно 43,4, 34,2 та 54,7 %).

Значення інтегрального показника, яким є індекс напруження, у дорослих самців зменшилося на 24 год адреналінового пошкодження міокарда на 25,3 %, в той час як у самок дана величина динамічних змін не демонструвала (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Величина індексу напруження регуляції серцевого ритму в щурів
при розвитку некротичного процесу в міокарді, абс. число
(n=7, M±m)**

Група тварин	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Дорослі самці	5578±462 ₁	6063±448 ₂	4164±312 ₃
Дорослі самки	3897±318 ₄	4306±431 ₅	3306±287 ₆
Старі самці	9324±540 ₇	5960±412 ₈	5194±438 ₉
Старі самки	9286±508 ₁₀	10633±504 ₁₁	10708±431 ₁₂
Примітка. $P_{1-3}<0,05$; $p_{2-3}<0,01$; $p_{1-4}<0,02$; $p_{2-5}<0,02$; $p_{7-8}<0,001$; $p_{7-9}<0,001$; $p_{10-12}<0,05$; $p_{8-11}<0,001$; $p_{9-12}<0,001$; $p_{1-7}<0,001$; $p_{4-10}<0,001$; $p_{5-11}<0,001$; $p_{6-12}<0,001$			

При порівнянні дорослих тварин різної статі встановили, що у самців контрольної групи та на 1 год адреналінового пошкодження міокарда величина ІН була більшою, ніж у самок, відповідно на 43,1 і 40,8 %.

У старих тварин, зокрема самців, спостерігалось зменшення ІН на 1 год адреналінового пошкодження міокарда на 36,1 % і на 24 год – на 44,3 %. У старих самок ІН збільшився лише на 24 год адреналінового пошкодження міокарда, а саме – на 15,3 %.

Відмінностей у величині ІН між старими самцями і самками в групах контролю не було. На 1 і 24 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда значення ІН було більшим у старих самок, порівняно зі старими самцями, відповідно на 78,4 % і в 2,1 раза.

Порівняння тварин різних вікових груп показало, що у старих самців контрольної групи величина ІН перевищувала цю величину у дорослих на 67,2 %. За розвитку адреналінового пошкодження міокарда значення ІН у самців різного віку достовірно не відрізнялися.

У старих самок ІН був суттєво більшим, ніж у дорослих, на всіх етапах спостереження. Так, у контрольній групі ця відмінність становила 2,4 раза,

через 1 год після введення адреналіну ця різниця зростає до 2,5 разів, а через добу – до 3,2 разів.

3.2. Чутливість серця до екзогенного ацетилхоліну в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда

Регуляторний вплив холінергічної ланки автономної нервової системи на роботу серця значною мірою залежить від функціонального стану холінорецепторів міокарда. Тому наступним етапом наших досліджень було дослідження чутливості серця тварин до ацетилхоліну, який вводили внутрішньовенно. Ефекти аналізували за результатами змін показників інтенсивності та тривалості брадикардії, що розвивалася після ін'єкції ацетилхоліну.

Встановлено, що у дорослих самців розвиток адреналінового пошкодження міокарда не викликав достовірних змін показників ІБ_{АХ} (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Інтенсивність брадикардії при введенні ацетилхоліну в щурів у динаміці розвитку некротичного процесу в міокарді, абс. число (n=7, M±m)

Група тварин	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Дорослі самці	8,2±0,6 ₁	9,4±0,8 ₂	8,8±0,7 ₃
Дорослі самки	18,4±0,9 ₄	9,3±0,7 ₅	16,1±0,9 ₆
Старі самці	4,6±0,2 ₇	5,7±0,5 ₈	7,2±0,7 ₉
Старі самки	5,9±0,5 ₁₀	5,2±0,3 ₁₁	5,6±0,4 ₁₂

Примітка. $p_{4-5} < 0,001$; $p_{5-6} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{3-6} < 0,001$; $p_{7-8} < 0,05$; $p_{7-9} < 0,01$; $p_{7-10} < 0,05$; $p_{1-7} < 0,001$; $p_{2-8} < 0,002$; $p_{4-10} < 0,001$; $p_{5-11} < 0,001$; $p_{6-12} < 0,001$

У дорослих самок на 1 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда спостерігалось достовірне зменшення значення $ІБ_{АХ}$ на 49,5 %. Через 24 год від початку дії адреналіну значення $ІБ_{АХ}$ поверталось до вихідного рівня.

Порівняння величин $ІБ_{АХ}$ у дорослих щурів різної статі показало, що цей показник серед тварин контрольної групи був більшим у самок, різниця становила 2,2 раза. На 1 год адреналінового пошкодження міокарда статевих відмінностей за цим показником не спостерігали, проте на 24 год модельованої патології величина $ІБ_{АХ}$ у самок була більшою, ніж у самців, у 1,8 раза.

Розвиток адреналінового пошкодження міокарда у старих самців супроводжувався збільшенням значення $ІБ_{АХ}$ на 1 год спостереження на 23,9 %, а на 24 год – на 56,5 %. У старих самок даний показник був адинамічним.

При порівнянні старих тварин різної статі було виявлено більше значення $ІБ_{АХ}$ у самок контрольної групи. Різниця становила 28,3 %. При розвитку некротичного процесу в міокарді, через достовірне зростання цього показника лише в самців, вихідна відмінність між старими самцями та самками не констатувалась.

Аналіз величини $ІБ_{АХ}$ залежно від віку тварин виявив, що її значення у старих самців контрольної групи було меншим, ніж у дорослих, на 78,3 % (рис. 3.4). У групі самок аналогічне порівняння виявило суттєвішу різницю. Зокрема, значення $ІБ_{АХ}$ у старих особин було в 3,1 раза меншим, ніж у дорослих.

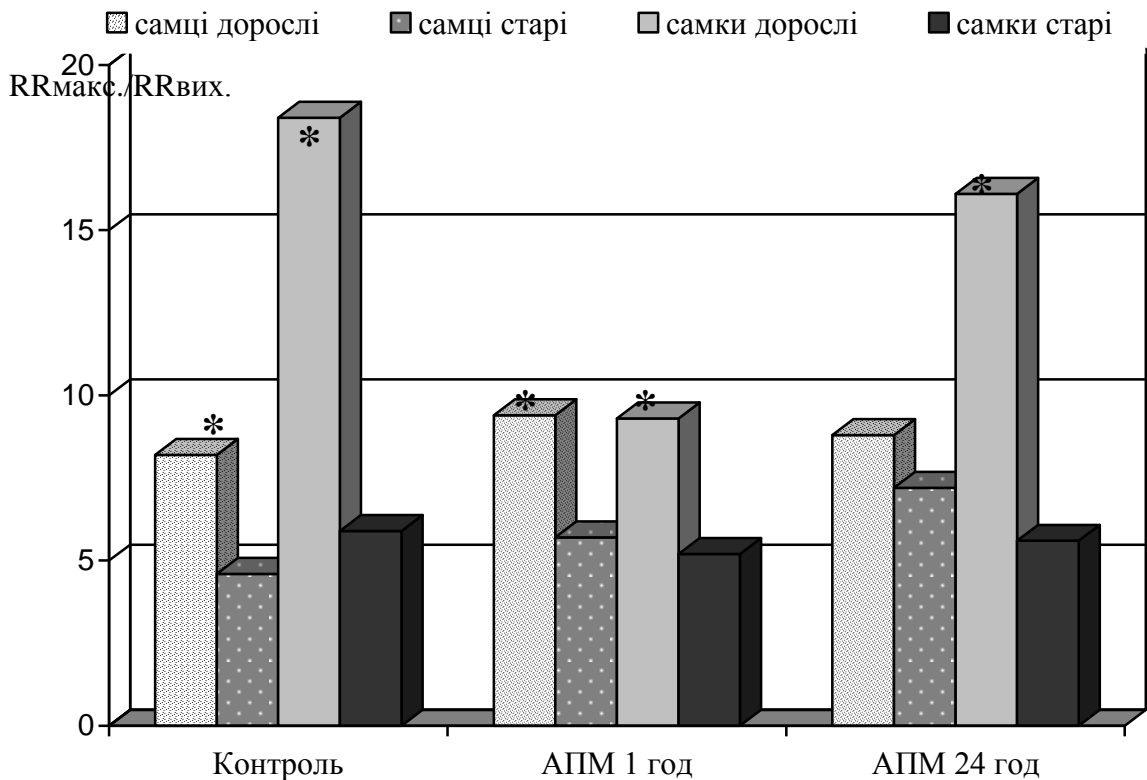


Рис. 3.4. Порівняння величини інтенсивності брадикардії, яка виникла після внутрішньовенного введення ацетилхоліну в дорослих і старих тварин в динаміці розвитку некротичного процесу

На 1 год адреналінового пошкодження міокарда величина $ІБ_{АХ}$ у дорослих самців перевищувала значення у старих на 64,9 %. Прогресування патологічного процесу (24 год модельованої патології), завдяки достовірному збільшенню даного показника у старих особин, нівелювало достовірну різницю між дорослими та старими самцями.

У групі самок на 1 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда значення $ІБ_{АХ}$ було на 44,1 %, меншим у старих особин, порівняно з дорослими. На 24 год після введення адреналіну ця відмінність вже становила 2,9 раза.

Слід зазначити, що характер змін даного показника залежно від віку тварин також суттєво різнився. Якщо у дорослих самців даний показник був адинамічний, то у старих особин аналогічної статі значення $ІБ_{АХ}$ зростало. Якщо у дорослих самок виявлялась адаптаційно-компенсаторна зміна

чутливості постсинаптичних холінорецепторів, то чутливість холінорецепторної системи серця у старих самок в аналогічних патологічних умовах не змінювалася.

Аналіз величин тривалості брадикардії, яка виникала після внутрішньовенного введення ацетилхоліну (табл. 3.7), показав, що у дорослих самців достовірно цей показник змінився лише на 24 год адреналінового пошкодження міокарда, а саме – збільшився на 30,6 % відносно вихідного значення. У самок даний показник змінювався на обох етапах експерименту. На 1 год розвитку некротичного процесу в міокарді величина TB_{AX} зменшилася на 27,4 %, а на 24 год спостереження цей показник зріс і достовірно не відрізнявся від контрольного рівня.

Таблиця 3.7

**Тривалість брадикардії при введенні ацетилхоліну у щурів
в динаміці розвитку некротичного процесу в міокарді, с (n=7, M±m)**

Група тварин	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Дорослі самці	19,3±1,3 ₁	16,1±1,0 ₂	25,2±1,6 ₃
Дорослі самки	20,8±1,0 ₄	15,1±1,1 ₅	22,9±1,3 ₆
Старі самці	17,2±0,7 ₇	30,3±5,8 ₈	17,4±1,0 ₉
Старі самки	17,4±1,5 ₁₀	18,7±1,8 ₁₁	18,6±1,4 ₁₂
Примітка. $p_{1-3}<0,02$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{4-5}<0,01$; $p_{5-6}<0,001$; $p_{7-8}<0,05$; $p_{8-9}<0,05$; $p_{2-8}<0,05$; $p_{3-9}<0,002$; $p_{6-12}<0,05$			

При порівнянні значень даного показника у різностатевих дорослих особин достовірних відмінностей між самцями і самками виявлено не було ні в групах контролю, ні на 1 та 24 год адреналінового пошкодження міокарда.

У старих тварин, зокрема самців, величина TB_{AX} зростала на 1 год адреналінового пошкодження міокарда на 76,2 %, проте поверталася до початкового рівня на 24 год модельованої патології. У старих самок достовірних змін аналізованого показника при розвитку адреналінового пошкодження міокарда не відбувалося.

При порівнянні значень TB_{AX} у старих самців і самок щурів в динаміці адреналінового пошкодження міокарда достовірних відмінностей між ними не було встановлено, лише у самців на 1 год адреналінового пошкодження міокарда мав місце достовірний приріст цього показника (рис. 3.5).

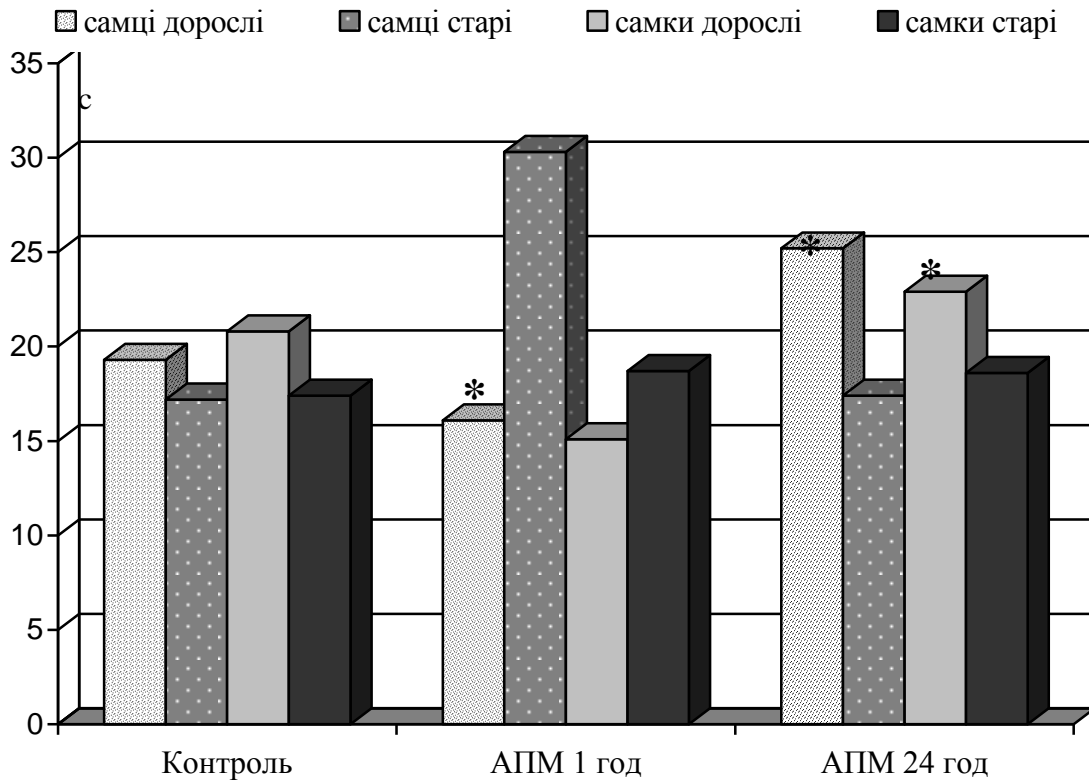


Рис. 3.5. Порівняння величини тривалості брадикардії, яка виникала після внутрішньовенного введення ацетилхоліну в дорослих і старих тварин в динаміці розвитку некротичного процесу

Відсутність такої різниці була зумовлена значною варіативністю показника у групі старих самців саме на цьому етапі розвитку некротичного процесу.

Порівняння TB_{AX} у самців різного віку виявило достовірну відмінність лише в умовах модельованої патології. Так, на 1 год адреналінового пошкодження міокарда величина цього показника у старих особин була на 88,2 % більшою, ніж у дорослих. Однак, на 24 год розвитку патологічного процесу значення TB_{AX} старих самців було на 44,8 % меншим, ніж у дорослих.

У старих самок ТБ_{АХ} виявилася достовірно меншою, ніж у дорослих, лише на 24 год адреналінового пошкодження міокарда. Відмінність становила 18,8 %.

3.3. Чутливість серця до ендogenous ацетилхоліну в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда

Для отримання більш цілісної уяви про участь холінергічних механізмів у адаптації серця до пошкодження адреналіном, зокрема про резерви ацетилхоліну в холінергічних терміналях, які підходять до кардіоміоцитів синоатріального вузла, про чутливість постсинаптичних холінорецепторів та, опосередковано, про холінестеразну активність міокарда, нами була вивчена чутливість серця до ендogenous ацетилхоліну, який виділяється при електричному подразненні периферичного відрізка правого блукаючого нерва. В основу аналізу поклали інтенсивність негативних-хронотропних ефектів серця.

Результати даного етапу досліджень показали, що у дорослих самців достовірні зміни реакції серця на подразнення блукаючого нерва реєструвалися лише на 24 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда, а саме величина даного показника у них зменшилася на 33,0 % (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Інтенсивність брадикардії при електричній стимуляції блукаючого нерва в щурів у динаміці розвитку некротичного процесу в міокарді, абс. число (n=7, M±m)

Група тварин	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Дорослі самці	9,1±0,9 ₁	8,7±0,7 ₂	6,1±0,4 ₃
Дорослі самки	15,3±0,9 ₄	29,5±1,5 ₅	11,2±0,7 ₆
Старі самці	7,1±0,5 ₇	8,3±1,0 ₈	7,1±0,6 ₉
Старі самки	6,0±0,3 ₁₀	7,2±0,3 ₁₁	8,8±0,8 ₁₂

Примітка. $p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$; $p_{4-5} < 0,001$; $p_{4-6} < 0,01$; $P_{5-6} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-5} < 0,001$; $p_{3-6} < 0,001$; $p_{10-11} < 0,02$; $p_{10-12} < 0,01$; $p_{4-10} < 0,001$; $p_{5-11} < 0,001$; $p_{6-12} < 0,05$

У дорослих самок достовірні зміни виникали на обох етапах вивчення патології. Так, на 1 год адреналінового пошкодження міокарда величина $ІБ_{n.v}$ зросла на 92,8 %, а через добу після введення адреналіну вона була на 26,8 % меншою від вихідної.

Порівняно із самцями, значення $ІБ_{n.v}$ у дорослих самок було достовірно більшим в усі терміни спостереження: в групі контролю – на 68,1 %, на 1 год адреналінового пошкодження міокарда ця відмінність становила 3,4 раза, а через добу – 83,6 %.

Аналіз досліджуваного показника у старих тварин показав наступне. У старих самців абсолютне значення $ІБ_{n.v}$ в умовах розвитку адреналінового пошкодження міокарда було незмінним, тоді як у старих самок воно зросло на 1 год після введення адреналіну на 20,0 %, а на 24 год розвитку некротичного процесу – на 46,7 % відносно контролю.

Достовірних відмінностей між величинами $ІБ_{n.v}$ старих самців і самок, на відміну від дорослих, не було в усі терміни спостереження (контроль, 1 та 24 год модельованої патології).

Порівняння значень $ІБ_{n.v}$ у тварин різних вікових груп в межах однієї статі показало, що процес старіння не викликав достовірної зміни величини $ІБ_{n.v}$ у самців. Відсутньою була також відмінність за даним показником, порівняно з дорослими особинами, на 1 та 24 год розвитку некротичного процесу.

У старих контрольних самок значення $ІБ_{n.v}$ зменшилося, у порівнянні з дорослими, в 2,6 раза. На 1 год адреналінового пошкодження міокарда різниця між порівнюваними показниками збільшилася до 4,1 раза, а на 24 год після введення адреналіну вона становила 1,3 раза. Слід зазначити, що спрямування змін даного показника в динаміці розвитку некротичного процесу також відрізнялися в тварин різних вікових груп. Якщо дорослі

самки на 1 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда зреагували збільшенням величини $IB_{n,V}$, а на 24 год – її відновленням, то у старих тварин значення $IB_{n,V}$ поступово і достовірно збільшувалося.

Оскільки максимальне вивільнення ацетилхоліну із холінергічних терміналей, які контактують із кардіоміоцитами синоатріального вузла, у відповідь на електричне подразнення вагуса спостерігається протягом першої хвилини, окремо було проаналізовано максимальний ступінь брадикардії на кожному 10-секундному інтервалі від початку подразнення. Це дозволяє отримати додаткові дані про запаси ацетилхоліну в пресинаптичних терміналях, особливості функціональної адаптації холінорецепторів міокарда до умов тривалої стимуляції. Значне сповільнення серцевого ритму впродовж перших секунд електростимуляції периферичного відрізка блукаючого нерва виникає внаслідок раптового та значного вивільнення ацетилхоліну з пресинаптичних везикул. Оскільки запас медіатора у нервових закінченнях зменшується протягом подальшої електростимуляції, це призводить до зменшення його робочої концентрації у синаптичній щілині та має наслідком менше виражені негативні хронотропні ефекти, тривалість яких залежить також від активності гідролізу медіатора та функціональної десенситизації.

У дорослих самців контрольної групи інтенсивність брадикардії була найбільш вираженою протягом перших 10 секунд подразнення блукаючого нерва (табл. 3.9). В процесі електростимуляції спостерігалось достовірне зменшення інтенсивності брадикардії, яке на 20-й секунді, порівняно з першим 10-секундним інтервалом, становило 1,2 раза, на 30-й – 1,8 раза, на 40-й – 1,7 раза, на 50-й – 1,9 раза, на 60-й – 1,6 раза.

Таблиця 3.9

Зміни інтенсивності брадикардії протягом 60-секундної електростимуляції блукаючого нерва у дорослих самців (n=7, M±m)

Група тварин	R-R вих., с	R-R макс. / R-R вих.					
		10-а с	20-а с	30-а с	40-а с	50-а с	60-а с
К	0,127±0,002	9,1±0,9	7,3±1,2	5,2±0,3	5,5±0,5	4,8±0,5	5,6±0,8

	1	2	3	4	5	6	7
АПМ	0,128±0,002	8,6±0,7	7,0±0,6	5,5±0,4	4,4±0,1	4,7±0,3	4,3±0,2
1 год	8	9	10	11	12	13	14
АПМ	0,123±0,001	6,1±0,4	4,2±0,6	4,2±0,6	3,7±0,5	3,6±0,4	3,4±0,4
24 год	15	16	17	18	19	20	21
Примітка. $p_{2-4}<0,002$; $p_{2-5}<0,01$; $p_{2-6}<0,002$; $p_{2-7}<0,02$; $p_{9-11}<0,01$; $p_{9-12}<0,001$; $p_{9-13}<0,001$; $p_{9-14}<0,001$; $p_{16-17}<0,05$; $p_{16-18}<0,05$; $p_{16-19}<0,01$; $p_{16-20}<0,002$; $p_{16-21}<0,001$; $p_{5-12}<0,05$; $p_{2-16}<0,01$; $p_{3-17}<0,01$; $p_{5-19}<0,02$; $p_{7-21}<0,05$							

На 1 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда найбільш виражена брадикардія спостерігалася також на першому 10-секундному відрізку часу. Впродовж хвилини її інтенсивність зменшувалася і достовірно меншою була вже на 30-й секунді, зокрема в 1,6 раза, на 40-й – в 2,0 рази, 50-й – в 1,8 раза, 60-й – в 2,0 рази.

На 24 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну аналогічний аналіз показав наступне. Найбільше значення $ІБ_{n,v}$ спостерігали також на першому 10-секундному інтервалі. Вже на 20-й секунді подразнення інтенсивність брадикардії достовірно зменшилася у 1,5 раза, таку ж відмінність виявляли на 30-й секунді, на 40-й секунді величина $ІБ_{n,v}$ була меншою, порівняно з першим 10-секундним інтервалом, в 1,6 раза, на 50-й – в 1,7 раза, на 60-й – в 1,8 раза.

Порівняння величин $ІБ_{n,v}$ у дорослих самців групи контролю з аналогічними при розвитку адреналінового пошкодження міокарда показало, що в динаміці розвитку некротичного процесу аналізований показник був достовірно меншим за величину контрольної групи на етапі максимального некрозоутворення (24 год спостереження). Якщо на 1 год некротичного процесу таку відмінність спостерігали лише на 40-й секунді, де значення $ІБ_{n,v}$ було в 1,3 раза меншим за аналогічний показник групи контролю, то на

24 год адреналінового пошкодження міокарда відмінність від групи контролю спостерігали на 10-й, 20-й, 40-й та 60-й секундах подразнення блукаючого нерва. Порівнювана величина була достовірно меншою за $IB_{n.v}$ контрольних дорослих самців у зазначені терміни відповідно в 1,5 раза, в 1,7 раза, в 1,5 раза та в 1,6 раза.

Зменшення інтенсивності брадикардії в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда можна пояснити більш швидким виснаженням запасів ацетилхоліну у пресинаптичних структурах серцевого м'яза внаслідок зростання активності холінергічної ланки автономної нервової системи, що спрямоване на нейтралізацію адренергічних ефектів, або явищем десенситизації, яке також могло відображати процес адаптації пошкодженого адреналіном серця до надмірних холінергічних впливів.

У дорослих самок контрольної групи інтенсивність брадикардії була найбільш вираженою також на перших 10 секундах електростимуляції блукаючого нерва і зменшувалася протягом хвилини подразнення (табл. 3.10).

Вже на 20-й секунді досліду інтенсивність брадикардії зменшувалася, але достовірна відмінність реєструвалася лише на 30-й секунді (у 2,0 рази), на 40-й – у 2,6 раза, 50-й – у 2,9 раза, 60-й – у 3,2 раза.

На 1 год адреналінового пошкодження міокарда також відбувалося зниження інтенсивності брадикардії. Максимальне значення $IB_{n.v}$ було на 10-й секунді подразнення. На 20-й секунді електростимуляції інтенсивність брадикардії була в 1,8 раза меншою, ніж на 10-й секунді, на 30-й – у 3,4 раза, 40-й – у 4,2 раза, 50-й – у 4,7 раза, 60-й – у 5,9 раза.

Таблиця 3.10

Зміни інтенсивності брадикардії протягом 60-секундної електростимуляції блукаючого нерва у дорослих самок (n=7, M±m)

Група тварин	R-R вих., с	R-R макс. / R-R вих.					
		10-а с	20-а с	30-а с	40-а с	50-а с	60-а с
К	0,134±0,002	15,3±1,2	11,2±1,7	7,5±1,6	5,8±0,7	5,3±1,1	4,8±0,9

	1	2	3	4	5	6	7
АПМ 1 год	0,130±0,003 8	29,4±1,8 9	16,5±0,9 10	8,6±2,1 11	7,0±0,9 12	6,2±0,8 13	5,0±0,4 14
АПМ 24 год	0,127±0,002 15	11,3±0,7 16	7,1±1,0 17	5,5±0,6 18	4,4±0,4 19	4,1±0,3 20	3,2±0,2 21
Примітка. $p_{2-4}<0,002$; $p_{2-5}<0,001$; $p_{2-6}<0,001$; $p_{2-7}<0,001$; $p_{9-10}<0,01$; $p_{9-11}<0,001$; $p_{9-12}<0,001$; $p_{9-13}<0,001$; $p_{9-14}<0,001$; $p_{16-17}<0,01$; $p_{16-18}<0,001$; $p_{16-19}<0,001$; $p_{16-20}<0,001$; $p_{16-21}<0,001$; $p_{2-9}<0,001$; $p_{1-15}<0,05$; $p_{2-16}<0,02$							

На етапі максимальних патологічних змін в міокарді реакція серця на подразнення блукаючого нерва зменшувалася не так інтенсивно, як на 1 год некрозоутворення. Зокрема, значення $I_{B_{n,V}}$ на 20-й секунді було у 1,6 раза меншим за показник на 10-й секунді, на 30-й – у 2,1 раза, на 40-й – у 2,6 раза, на 50-й – у 2,8 раза, на 60-й – у 3,5 раза.

Порівняння значень $I_{B_{n,V}}$ дорослих самок обох експериментальних груп відносно контролю в аналогічні часові проміжки показало, що хоча й реакція серця на тривалу стимуляцію блукаючого нерва інтенсивніше зменшувалася в групі тварин, у міокарді яких формувалися початкові зміни, загалом достовірної відмінності порівнюваних величин на 30-й, 40-й, 50-й та 60-й секундах стимуляції нерва не було, що свідчило про збереження здатності серця дорослих самок контролювати ефекти ацетилхоліну через реакцію десенситизації.

Порівняння інтенсивності брадикардії, що спостерігалася впродовж 60-секундної електростимуляції блукаючого нерва у дорослих тварин різної статі показало, що у самців контрольної групи вона була меншою, ніж у самок, у 1,7 раза ($p<0,002$) лише на першому 10-секундному відрізку. Надалі така відмінність між тваринами була недостовірною.

Найбільша різниця значень $IB_{n,v}$ дорослих самців і самок, яких взяли для дослідження через 1 год після введення адреналіну, реєструвалася на 10-й секунді подразнення. Більш вираженим негативний хронотропний ефект був у самок (в 3,4 раза, $p < 0,001$). На 20-й секунді відмінність зменшилася до 2,4 раза ($p < 0,01$), на 40-й – до 1,6 раза ($p < 0,02$). На 50-й та 60-й секундах достовірної різниці порівнюваних величин не було.

У тварин, яких взяли в експеримент через 24 год після введення адреналіну, встановили аналогічну відмінність, яку виявляли, однак, лише на 10-й та 20-й секундах стимуляції нерва, а саме інтенсивність брадикардії у самок переважала таку в самців відповідно в 1,9 раза ($p < 0,001$) та 1,7 раза ($p < 0,05$).

Наступний аналіз був проведений в групі старих тварин. Зокрема, у старих самців із контрольної групи найбільша інтенсивність брадикардії спостерігалася в перші 10 секунд електростимуляції (табл. 3.11). На 20-й секунді інтенсивність брадикардії достовірно зменшилася в 1,4 раза, на наступних часових інтервалах відмінність була недостовірною і лише на 60-й секунді значення $IB_{n,v}$ було в 1,9 раза менше ($p < 0,02$) за порівнювану величину (найбільший показник, який реєстрували на 10-й секунді).

У старих самців, яких досліджували на 1 год розвитку некротичного процесу в міокарді, негативний хронотропний ефект був найбільшим в перші 10 секунд електростимуляції. На 20-й, 30-й та 40-й секундах $IB_{n,v}$ виявлялася тенденція до його зменшення. На 50-й секунді значення $IB_{n,v}$ було меншим в 1,8 раза ($p < 0,05$), на 60-й – в 2,0 рази ($p < 0,02$).

Таблиця 3.11

Зміни інтенсивності брадикардії протягом 60-секундної електростимуляції блукаючого нерва у старих самців (n=7, $M \pm m$)

Група тварин	R-R вих., с	R-R макс. / R-R вих.					
		10-а с	20-а с	30-а с	40-а с	50-а с	60-а с
К	0,138±0,002	7,1±0,6	5,0±0,7	5,0±0,9	5,3±1,0	4,8±1,1	3,8±1,1
	1	2	3	4	5	6	7

АПМ 1 год	0,212±0,011 8	8,3±1,4 9	5,7±0,7 10	5,7±0,6 11	5,3±0,6 12	4,6±0,5 13	4,2±0,4 14
АПМ 24 год	0,160±0,007 15	7,2±0,8 16	5,5±0,6 17	4,8±0,5 18	4,4±0,4 19	3,7±0,5 20	3,1±0,5 21
Примітка. $p_{2-3}<0,05$; $p_{2-7}<0,02$; $p_{1-8}<0,001$; $p_{9-13}<0,05$; $p_{9-14}<0,02$; $p_{1-15}<0,01$; $p_{16-18}<0,05$; $p_{16-19}<0,02$; $p_{16-20}<0,01$; $p_{16-21}<0,002$							

У старих самців, яких досліджували через 24 год після введення адреналіну в кардіотоксичній дозі, найбільша інтенсивність брадикардії також реєструвалася впродовж перших 10 секунд стимуляції блукаючого нерва. Достовірно меншою вона стала на 30-й секунді – в 1,5 раза ($p<0,05$), на 40-й – в 1,6 раза ($p<0,02$), на 50-й – в 1,9 раза ($p<0,01$), на 60-й – в 2,3 раза ($p<0,002$). Показово, що порівняння негативно-хронотропних ефектів, які розвивалися протягом 60 секунд електростимуляції блукаючого нерва у старих самців контрольної групи, а також у тварин аналогічної статево-вікової групи через 1 та 24 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну, не виявило у них істотних відмінностей на всіх часових проміжках експерименту.

У старих самок аналіз показав наступне. У тварин контрольної групи найбільш вираженою брадикардія була впродовж перших 10 секунд подразнення струмом блукаючого нерва (табл. 3.12). Поступове зменшення значення $I_{B_{n,v}}$ зумовлювало появу достовірної різниці вже на 30-й секунді – в 1,5 раза менше за порівнювану величину, на 40-й – в 1,5 раза, на 50-й – в 1,8 раза, на 60-й – в 2,4 раза.

Таблиця 3.12

Зміни інтенсивності брадикардії протягом 60-секундної електростимуляції блукаючого нерва у старих самок (n=7, M±m)

Група	R-R вих., с	R-R макс. / R-R вих.
-------	-------------	----------------------

тварин		10-а с	20-а с	30-а с	40-а с	50-а с	60-а с
К	0,150±0,002	6,0±0,4	4,7±0,4	4,1±0,6	3,9±0,3	3,3±0,4	2,5±0,3
	1	2	3	4	5	6	7
АПМ	0,150±0,006	7,3±0,3	6,3±0,5	5,3±0,7	5,0±0,7	4,0±0,8	3,2±0,6
1 год	8	9	10	11	12	13	14
АПМ	0,158±0,005	8,9±0,8	5,8±0,8	5,2±0,5	4,7±0,7	3,4±0,7	3,0±0,6
24 год	15	16	17	18	19	20	21
Примітка. $p_{2-4}<0,05$; $p_{2-5}<0,002$; $p_{2-6}<0,001$; $p_{2-7}<0,001$; $p_{9-11}<0,05$; $p_{9-12}<0,01$; $p_{9-13}<0,002$; $p_{9-14}<0,001$; $p_{16-17}<0,02$; $p_{16-18}<0,002$; $p_{16-19}<0,002$; $p_{16-20}<0,001$; $p_{16-21}<0,001$; $p_{2-9}<0,05$; $p_{3-10}<0,05$; $p_{2-16}<0,01$							

У старих самок, яких досліджували через 1 год після введення адреналіну, перший 10-секундний проміжок кардіостимуляції також характеризувався наявністю максимального значення R-R. Аналогічно до групи контролю достовірно меншим значення $I\dot{B}_{n.v}$ було на 30-й секунді – в 1,4 раза, на 40-й – в 1,5 раза, на 50-й – в 1,8 раза, на 60-й – в 2,4 раза, тобто, процес десенситизації виникав з такою ж швидкістю.

У старих самок через 24 год після введення адреналіну найбільша інтенсивність брадикардії спостерігалася в перші 10 секунд електростимуляції блукаючого нерва. На відміну від двох попередніх груп, вже на 20-й секунді значення $I\dot{B}_{n.v}$ достовірно зменшилося в 1,5 раза, на 30-й секунді – в 1,7 раза, на 40-й – в 1,9 раза, на 50-й – в 2,6 раза, на 60-й – в 3,0 рази. Це свідчить, що на даному етапі модельованої патології процес відновлення вихідного ритму відбувався активніше або через десенситизацію, або через виснаження депо медіатора в пресинаптичних терміналях. Слід зазначити, що на 1 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда значення $I\dot{B}_{n.v}$ на 10-й та 20-й секундах електростимуляції було більшим в 1,2 ($p<0,05$) та в 1,3 ($p<0,05$) раза за

аналогічні показники контрольної групи. У тварин, яких взяли в експеримент на 24 год розвитку патологічного процесу, така відмінність була лише на 10-й секунді стимуляції нерва (в 1,5 раза, $p < 0,01$). Очевидно, на етапі початкових змін в міокарді виникали умови для кращої реалізації ефектів парасимпатичного медіатора.

Порівняння вираженості негативно-хронотропних ефектів при подразненні блукаючого нерва у старих щурів різної статі показало відсутність достовірних відмінностей у інтенсивності брадикардії протягом усіх 60 секунд електростимуляції як у контрольних самців та самок, так і в тварин у динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда.

Для визначення ролі вікового фактора у здатності холінорецепторної системи серця адаптуватися до надмірного впливу блукаючого нерва провели аналогічне описаному порівняння інтенсивності брадикардії у дорослих і старих тварин. Виявили, що у дорослих самців контрольної групи даний показник був більшим, ніж у старих, у 1,5 раза ($p < 0,02$) на 20-й секунді електростимуляції блукаючого нерва (рис. 3.5). У тварин, яких взяли в експеримент на 1 та 24 години розвитку адреналінового пошкодження міокарда, достовірної відмінності в інтенсивності негативних хронотропних ефектів між самцями різного віку не було виявлено (рис. 3.6 – 3.7).

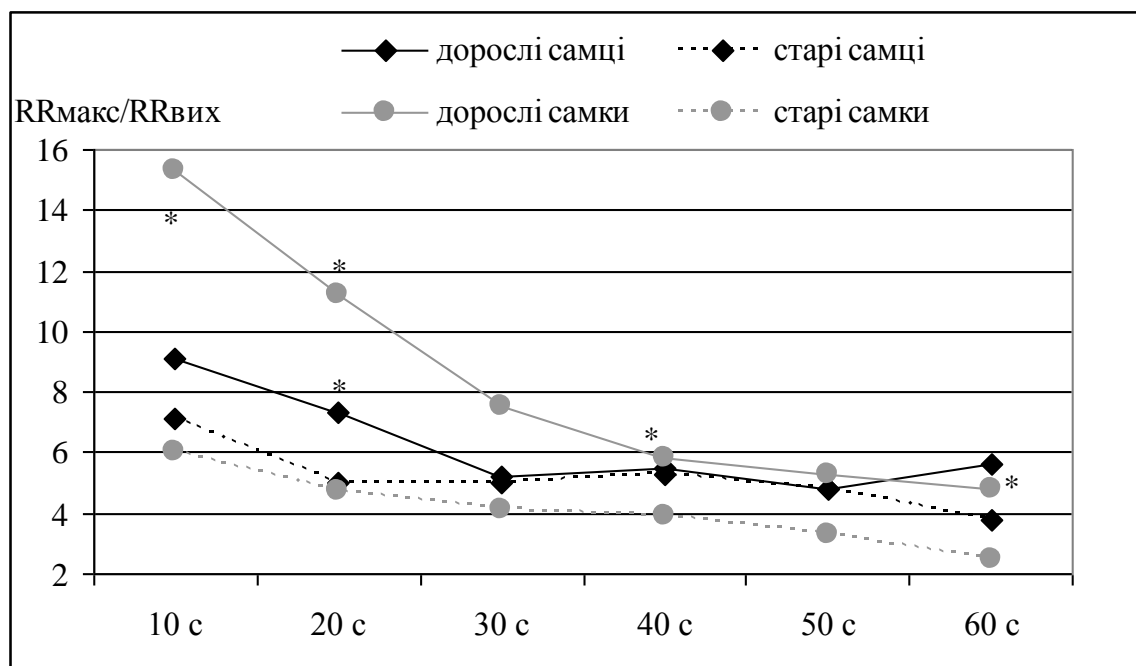


Рис. 3.5. Зміни інтенсивності брадикардії при електричному подразненні блукаючого нерва в контрольних тварин різного віку

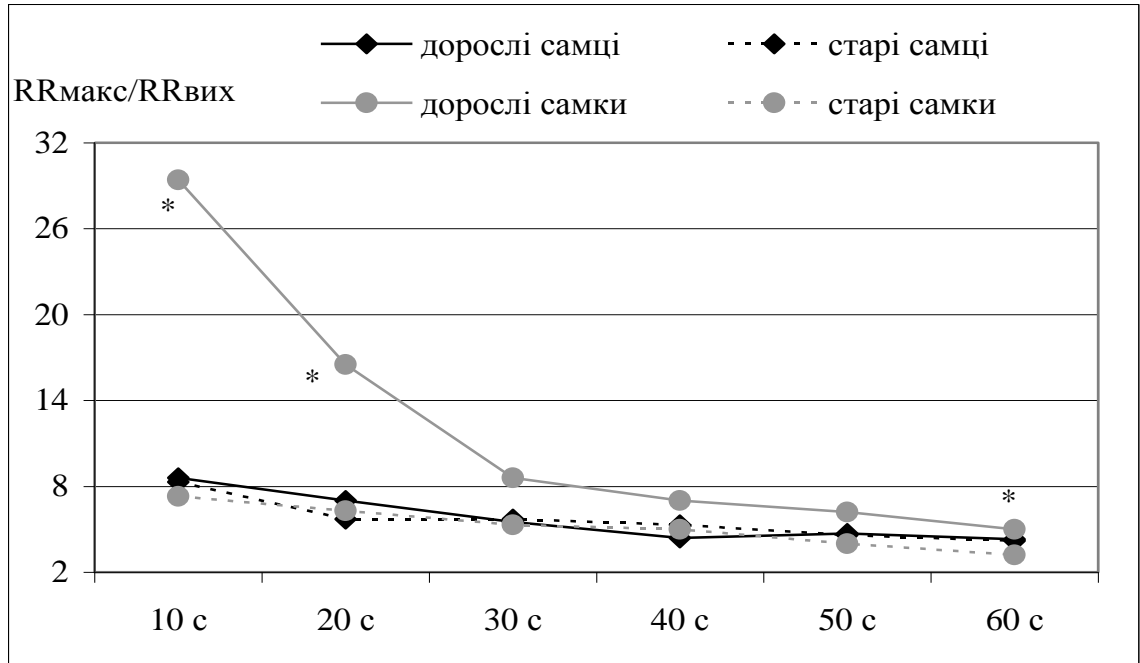


Рис. 3.6. Зміни інтенсивності брадикардії при електричному подразненні блукаючого нерва у тварин різного віку (1 год АПМ)

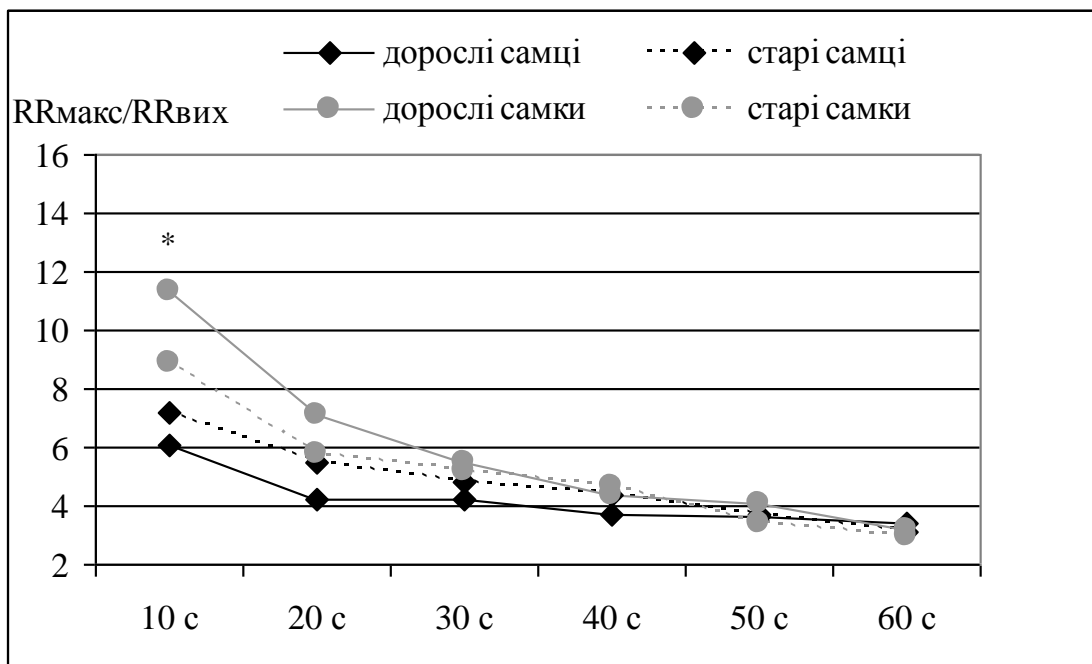


Рис. 3.7. Зміни інтенсивності брадикардії при електричному подразненні блукаючого нерва у тварин різного віку (24 год АПМ)

Інші результати показало порівняння інтенсивності вагусних ефектів дорослих і старих самок. Серед контрольних тварин інтенсивність брадикардії була більшою у дорослих тварин, порівняно зі старими, протягом перших 10 секунд подразнення – у 2,6 рази ($p < 0,001$), на 20-й секунді – в 2,4 рази ($p < 0,01$), на 40-й – у 1,5 рази ($p < 0,05$), на 60-й – у 1,9 рази ($p < 0,05$).

У тварин, яких досліджували через 1 год після введення адреналіну, більш виражені негативні хронотропні ефекти також спостерігалися у дорослих самок: на 10-й секунді – у 4,0 рази ($p < 0,001$), на 20-й – в 2,6 рази ($p < 0,01$), на 60-й – у 1,6 рази ($p < 0,05$). Інтенсивність брадикардії у дорослих самок, яких взяли в експеримент на 24 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда, також була більшою, ніж у старих, на 10-й та 20-й секундах електростимуляції блукаючого нерва (у 1,6 рази на обох етапах, $p < 0,05$).

Отже, проведені дослідження впливу автономної нервової системи на діяльність серця, чутливості холінорецепторів до екзогенного та ендogenous ацетилхоліну показали, що:

1. Холінергічні впливи домінують в регуляції серця дорослих самок, у порівнянні з самцями. Розвиток некротичного процесу в серці дорослих тварин супроводжується функціональною перебудовою активності автономної нервової системи. Незалежно від статі тварини, виникає ослаблення на 1 год та підсилення на 24 год пошкодження міокарда холінергічних впливів з боку автономної нервової системи і лише у самців – зменшення адренергічних, що має наслідком зменшення напруження регуляторних ланок у самців та збереження вихідного балансу активності обох ланок автономної нервової системи у самок в динаміці некротизування міокарда. Роль холінергічних механізмів в регуляції серця дорослих самок при розвитку некротичного процесу є більшою, ніж у дорослих самців.

2. У процесі старіння щурів розвивається брадикардія, напруження систем регуляції серця внаслідок значного посилення впливу адренергічної ланки автономної нервової системи та ослаблення холінергічної. Інтенсивність таких змін, викликаних старінням, більшою мірою виявляється у самок.

3. Пошкодження міокарда старих тварин адреналіном викликає дещо інший, ніж у дорослих, та залежний від статі характер функціональної перебудови автономної нервової системи. У старих самців виникає посилення брадикардії та обмеження адренергічних впливів на діяльність серця з боку автономної нервової системи і, як наслідок, зменшення напруження систем регуляції, а в старих самок розвиток некротичного процесу не викликає функціональної перебудови активності ланок автономної нервової системи і відбувається на тлі значного, у порівнянні зі старими самцями, напруження систем регуляції.

4. У групі дорослих тварин чутливість постсинаптичних холінорецепторів є більшою у самок, що виявляється як в контролі, так і при розвитку патологічних змін в міокарді; особливістю пристосування серця дорослих самок до токсичної дії адреналіну є активна перебудова чутливості постсинаптичних холінорецепторів, що не характерно для самців.

5. В процесі старіння розвивається зниження чутливості постсинаптичних холінорецепторів, особливо у самок. Розвиток некротичного процесу в серці старих самців супроводжується зростанням чутливості холінорецепторів синусового вузла до ацетилхоліну, тоді як у старих самок подібні зміни не відбуваються, що свідчить про інертність у них адаптаційно-компенсаторних механізмів.

6. У динаміці розвитку некротичного процесу в міокарді дорослих тварин більш активні зміни чутливості серця до подразнення блукаючого нерва виникають в самок. Ці зміни характеризуються зростанням на початковому етапі реалізації кардіонекрозогенного ефекту адреналіну та

поверненням до вихідних значень в період максимально виражених некротичних змін.

7. У дорослих самців прогресування некротичних змін в міокарді відбувається на тлі зменшення чутливості синусового вузла до впливу блукаючого нерва. Як у контролі, так і в умовах модельованої патології інтенсивність брадикардії, що спостерігається при подразненні блукаючого нерва, є суттєво меншою у дорослих самців, порівняно із самками.

8. При старінні щурів чутливість серця до стимуляції блукаючого нерва зменшується лише в самок. Розвиток некротичного процесу в міокарді старих самців відбувається за аналогічних до дорослих особин показників чутливості серця до ендogenous ацетилхоліну, а в старих самок реалізація кардіонекрозогенного ефекту адреналіну відбувається в умовах значного дефіциту запасів ацетилхоліну в пресинаптичному відділі, про що свідчить різке зменшення інтенсивності брадикардії, яка виникає у відповідь на подразнення блукаючого нерва, та її тривалості в процесі хвилинної електричної стимуляції нерва.

Матеріали даного розділу дисертації опубліковано в роботах [29, 31, 32, 54, 57, 58, 62].

РОЗДІЛ 4
ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВМІСТУ І ГІДРОЛІЗУ АЦЕТИЛХОЛІНУ
В МІОКАРДІ САМЦІВ І САМОК ЩУРІВ
ПРИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

Оскільки ацетилхолін є медіатором холінергічної ланки автономної нервової системи, особливості його метаболізму, у тому числі за патологічних умов, можуть певною мірою відображати функціональну активність стрес-лімітуючих компонентів адаптації організму завдяки кисеньзберігаючій ролі даного холінергічного медіатора при стресових, ішемічних, гіпоксичних станах.

При старінні відбувається суттєва перебудова нейрогуморальної регуляції серця, змінюються метаболічні процеси у ньому, що сприяє розвитку патології. Важливою та об'єктивною характеристикою функціонального стану холінергічної системи серця, крім вмісту ацетилхоліну в міокарді, є також активність його гідролізу.

Оскільки концентрація ацетилхоліну та інтенсивність його метаболізму є різними у передсердях та шлуночках, що зумовлене переважанням у цих відділах відповідно медіаторної та метаболічної фракцій ацетилхоліну у відповідності до його фізіологічних функцій, інформативним буде дослідження міокарда обох вищезгаданих відділів серця в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда.

4.1. Особливості вмісту ацетилхоліну

Результати вивчення вмісту ацетилхоліну в тканинах передсердь та шлуночків подані в табл. 4.1. Дослідження показало, що у дорослих самців концентрація медіатора в міокарді передсердь достовірно зменшилася на 22,9 % уже на 1 год адреналінового пошкодження міокарда. Прогресування патологічного процесу (24 год модельованої патології) призвело до

подальшого зменшення концентрації ацетилхоліну, яка становила проти контролю 42,7 %. Аналогічною, проте більш вираженою динамікою характеризувалися зміни в шлуночках. Якщо на 1 год адреналінового пошкодження міокарда рівень ацетилхоліну зменшився лише на 39,7 %, то на 24 год – в 2,3 раза.

Таблиця 4.1

Вміст ацетилхоліну в передсердях та шлуночках дорослих і старих самців і самок в динаміці розвитку некротичного процесу в міокарді, мкмоль/кг(n=6, M±m)

Група тварин/тканина		Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Дорослі самці	Передсердя	22,7±1,9 ₁	17,5±1,1 ₂	13,0±1,2 ₃
	Шлуночки	6,3±0,3 ₄	3,8±0,3 ₅	2,8±0,3 ₆
Дорослі самки	Передсердя	24,8±2,2 ₇	23,8±2,1 ₈	17,5±1,5 ₉
	Шлуночки	6,6±0,6 ₁₀	4,6±0,3 ₁₁	4,0±0,4 ₁₂
Старі самці	Передсердя	11,0±0,9 ₁₃	8,5±0,6 ₁₄	9,1±0,2 ₁₅
	Шлуночки	2,9±0,3 ₁₆	2,1±0,1 ₁₇	2,4±0,1 ₁₈
Старі самки	Передсердя	11,3±0,9 ₁₉	8,0±0,5 ₂₀	7,1±0,3 ₂₁
	Шлуночки	2,8±0,3 ₂₂	1,9±0,1 ₂₃	2,0±0,1 ₂₄
Примітка. $p_{1-2}<0,05$; $p_{1-3}<0,002$; $p_{2-3}<0,02$; $p_{4-5}<0,001$; $p_{4-6}<0,001$; $p_{5-6}<0,05$; $p_{8-9}<0,05$; $p_{7-9}<0,02$; $p_{10-11}<0,05$; $p_{10-12}<0,01$; $p_{2-8}<0,05$; $p_{3-9}<0,05$; $p_{5-11}<0,05$; $p_{6-12}<0,05$; $p_{13-14}<0,05$; $p_{16-17}<0,05$; $p_{17-18}<0,02$; $p_{19-20}<0,02$; $p_{19-21}<0,002$; $p_{22-23}<0,05$; $p_{22-24}<0,05$; $p_{15-21}<0,001$; $p_{18-24}<0,01$; $p_{1-13}<0,001$; $p_{2-14}<0,001$; $p_{3-15}<0,01$; $p_{4-16}<0,001$; $p_{5-17}<0,001$; $p_{7-19}<0,001$; $p_{8-20}<0,001$; $p_{9-21}<0,001$; $p_{10-22}<0,001$; $p_{11-23}<0,001$; $p_{12-24}<0,002$				

У дорослих самок вміст ацетилхоліну в міокарді передсердь через 1 год після введення адреналіну достовірно не змінився і лише на 24 год розвитку некротичного процесу зменшився на 29,4 %. У шлуночках достовірно зниження рівня ацетилхоліну виникало вже на етапі початкових змін у серці. Зокрема, дефіцит речовини на 1 год адреналінового пошкодження міокарда

склав 30,3 %, а на 24 год розвитку некротичного процесу збільшився на 39,4 %.

Порівняння досліджуваних показників дорослих самців і самок не виявило достовірних відмінностей у вмісті ацетилхоліну в передсердях і шлуночках контрольних тварин. В умовах модельованої патології як на 1 год, так і на 24 год адреналінового пошкодження міокарда концентрація ацетилхоліну в міокарді передсердь самок була достовірно більшою, ніж у самців, відповідно на 36,0 та 34,6 %. В аналогічні терміни дослідження концентрація медіатора в міокарді шлуночків самок також була достовірно більшою, ніж у самців. Відмінність становила 21,1 та 42,9 % відповідно.

Результати дослідження старих тварин показали, що через 1 год після введення адреналіну в міокарді передсердь старих самців вміст ацетилхоліну зменшився на 22,7 %. На 24 год адреналінового пошкодження міокарда достовірних змін даного показника не було, проте на даному етапі розвитку патології він не відрізнявся від контрольного через тенденцію до збільшення. У шлуночках спостерігали аналогічну динаміку, зокрема на 1 год адреналінового пошкодження міокарда вміст медіатора був меншим за контроль на 27,6 %, а на 24 год патологічного процесу він не відрізнявся від контролю.

У старих самок рівень ацетилхоліну в міокарді передсердь зменшився проти контролю на 1 год експерименту на 29,2 %, а через 24 год – на 37,2 %. У шлуночках дефіцит ацетилхоліну на 1 год адреналінового пошкодження міокарда становив 32,1 %, а на 24 год – 28,6 %.

При порівнянні вмісту ацетилхоліну в передсердях і шлуночках серця старих тварин різної статі достовірної відмінності виявлено не було як серед тварин контрольної групи, так і на 1 год модельованої патології. Така різниця була зафіксована лише на етапі максимального некрозоутворення (24 год після введення адреналіну). Так, рівень ацетилхоліну у передсердях старих самок був достовірно нижчим, ніж у старих самців, – на 22,0 %, в шлуночках – на 16,7 %.

Порівняння вмісту ацетилхоліну в міокарді тварин різних вікових груп показало достовірне зменшення його в передсердях і шлуночках старих тварин, порівняно з дорослими.

У старих самців контрольної групи вміст ацетилхоліну в передсердях був меншим, ніж у дорослих особин, в 2,1 раза, на 1 год після початку розвитку адреналінового пошкодження міокарда – в 2,1 раза, на 24 год – на 30,0 %. У шлуночках відмінність концентрацій медіатора становила в групах контролю 2,2 раза, на 1 год некротичного процесу – 44,7 %, на 24 год некротичного процесу – на 14,3 %.

У старих самок контрольної групи, порівняно з дорослими, вміст ацетилхоліну в передсердях був меншим у 2,2 раза, через 1 год після введення адреналіну – в 3,0 рази, на 24 год розвитку некротичного процесу – в 2,5 рази. У міокарді шлуночків тварин груп контролю і на 1 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда рівень ацетилхоліну був нижчим, ніж у дорослих, в 2,4 раза, а на 24 год розвитку некротичного процесу – у 2,0 рази, тобто вікова відмінність за даними показниками у самок була суттєвішою, ніж у самців.

Враховуючи, що в міокарді передсердь домінує медіаторна фракція ацетилхоліну, а в міокарді шлуночків – метаболічна, наступним етапом нашого аналізу було визначення їхнього співвідношення. Це дозволить зробити висновок, за рахунок якої фракції головним чином відбуваються ті чи інші зміни у відповідних відділах серця.

У дорослих самців групи контролю співвідношення між вмістом ацетилхоліну в передсердях і шлуночках (АХпс/АХшл) становило 3,6 (рис. 4.1).

При розвитку некротичного процесу на 1 та 24 год після введення адреналіну даний показник зріс до 4,6. Зважаючи на те, що на 1 год некротичного процесу вміст ацетилхоліну зменшувався в міокарді як передсердь, так і шлуночків, зростання співвідношення свідчило про дефіцит переважно немедіаторної фракції ацетилхоліну. На 24 год після введення

адреналіну збереження співвідношення АХпс/АХшл, яке спостерігалось на тлі прогресуючого дефіциту ацетилхоліну в обох відділах серця, вказувало на дефіцит обох фракцій, тобто медіаторної та немедіаторної.

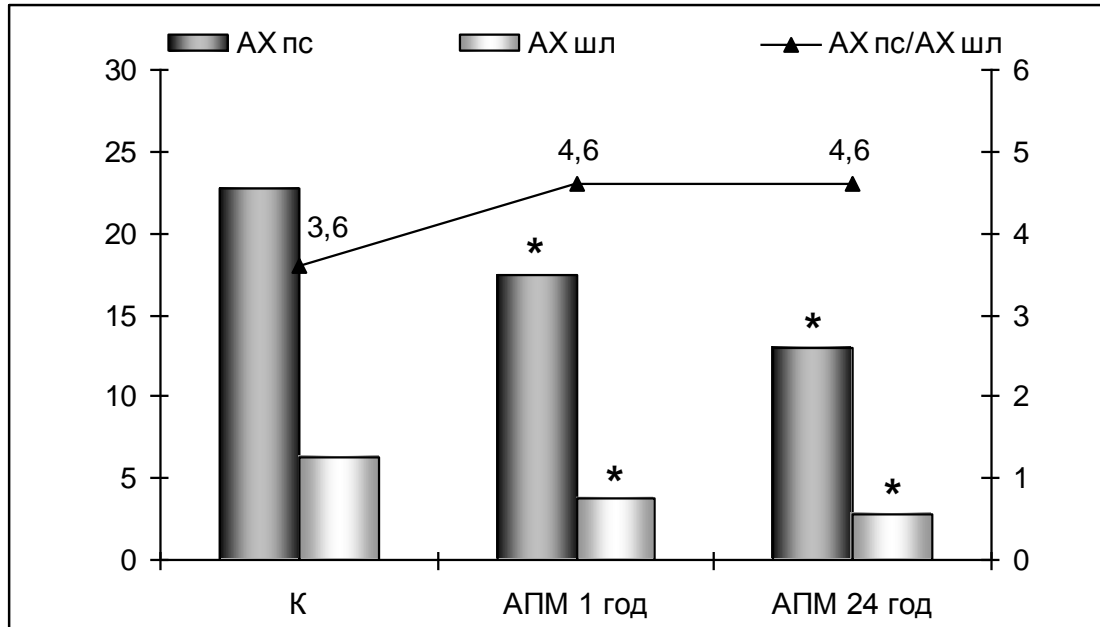


Рис. 4.1. Порівняльна динаміка вмісту ацетилхоліну (мкмоль/кг) та його співвідношення в міокарді передсердь і шлуночків дорослих самців. (Примітка. На цьому та інших рисунках даного розділу ліва вісь відображає концентрацію ацетилхоліну, права – його співвідношення; * – достовірна відмінність показників у порівнянні з контрольними)

У дорослих самок співвідношення між вмістом ацетилхоліну в передсердях і шлуночках у групі контролю становило 3,8, на 1 год адреналінового пошкодження міокарда воно збільшилося до 5,2 за рахунок немедіаторної фракції.

Через 24 год після введення адреналіну величина співвідношення зменшилася до 4,4 (рис. 4.2). Така зміна характерна більшою мірою для дефіциту медіаторної фракції ацетилхоліну, зважаючи на вище описану динаміку в передсердях та шлуночках.

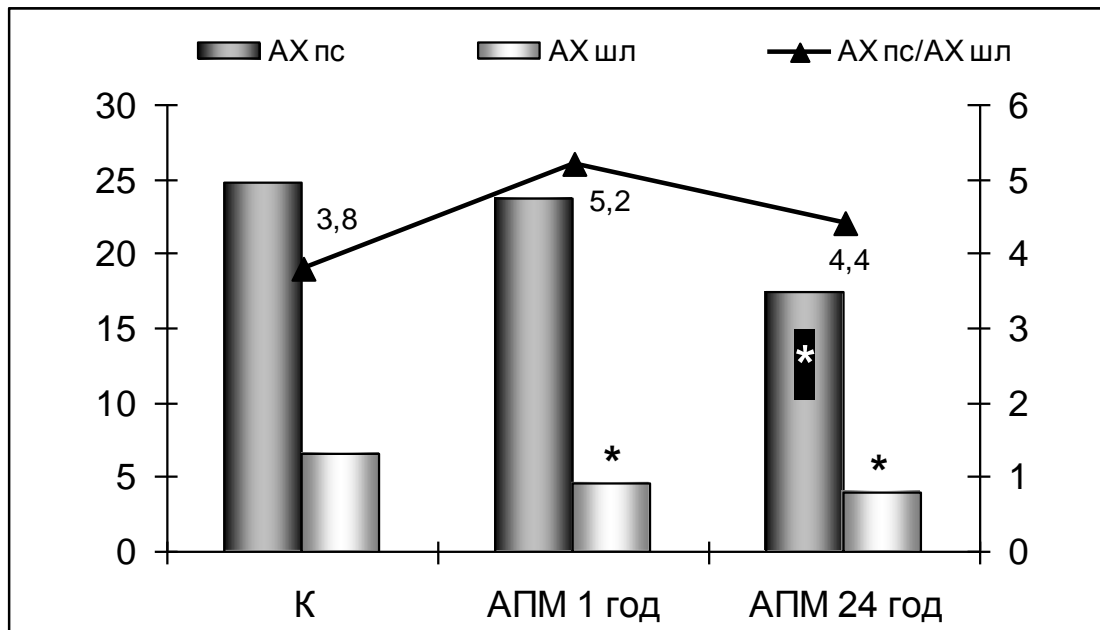


Рис. 4.2. Порівняльна динаміка вмісту ацетилхоліну (мкмоль/кг) та його співвідношення в міокарді передсердь і шлуночків дорослих самок

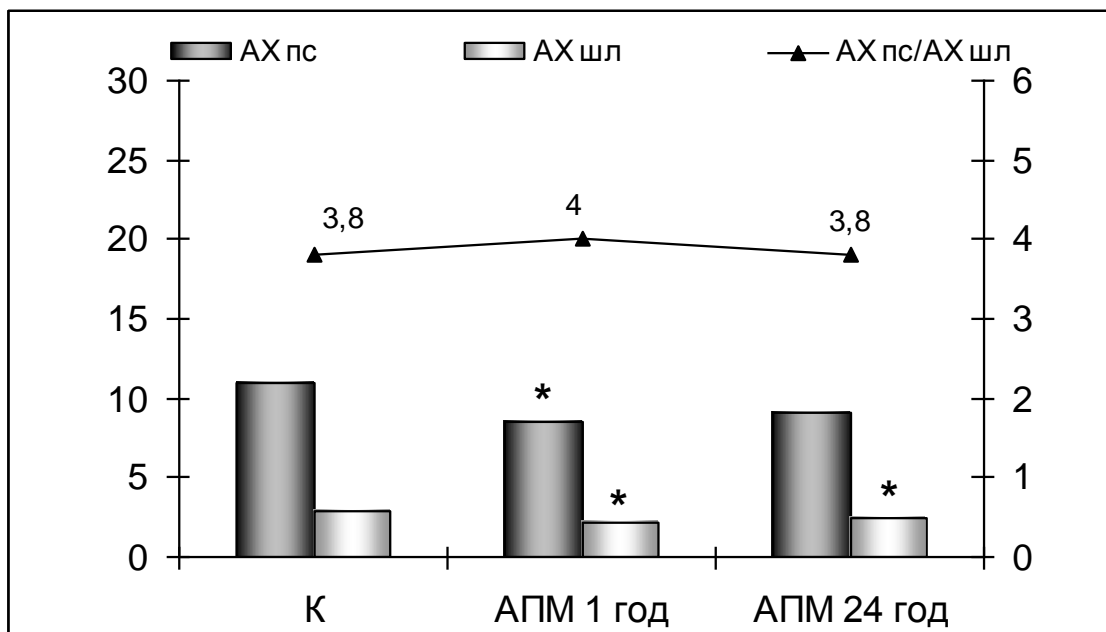


Рис. 4.3. Порівняльна динаміка вмісту ацетилхоліну (мкмоль/кг) та його співвідношення в міокарді передсердь і шлуночків старих самців

У контрольних старих самців співвідношення між вмістом ацетилхоліну в передсердях і шлуночках становило 3,8 (рис. 4.3). На 1 год після введення адреналіну воно зросло до 4,0, а через 24 год – відновлювалося до

вихідного рівня, що, зважаючи на динаміку показника, свідчило про суттєвіші зміни медіаторної фракції ацетилхоліну.

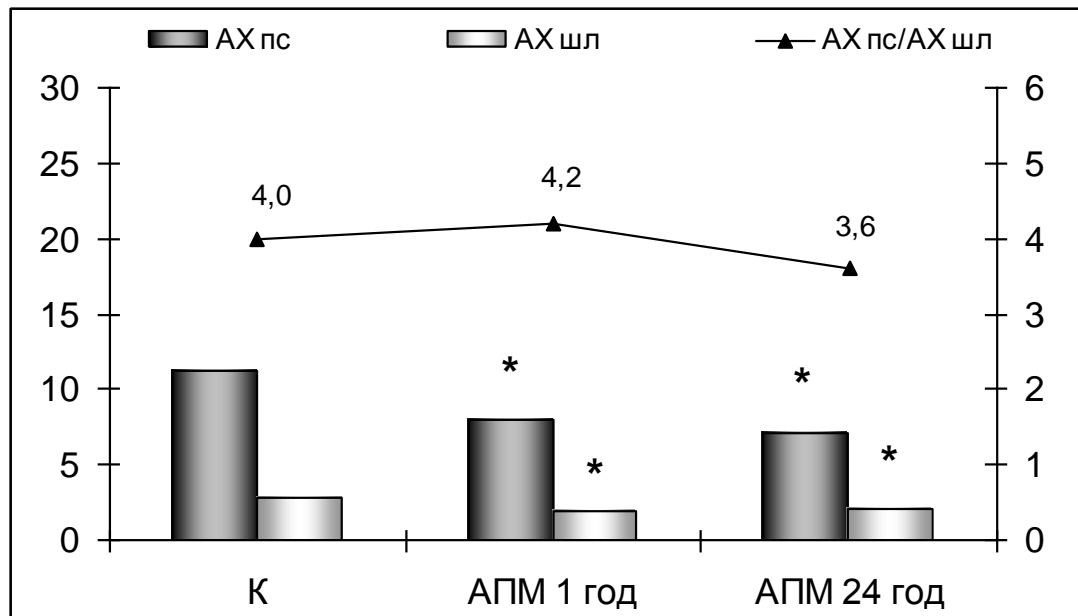


Рис. 4.4. Порівняльна динаміка вмісту ацетилхоліну (мкмоль/кг) та його співвідношення в міокарді передсердь і шлуночків старих самок

У старих самок із групи контролю співвідношення між вмістом ацетилхоліну в передсердях і шлуночках становило 4,0, через 1 год після початку розвитку адреналінового пошкодження міокарда воно зросло до 4,2, а через добу зменшилося до 3,6 (рис. 4.4). Враховуючи динаміку вмісту ацетилхоліну в передсердях та шлуночках, можна стверджувати про дефіцит головним чином медіаторної фракції ацетилхоліну.

4.2. Інтенсивність ферментативного гідролізу ацетилхоліну

Оскільки інтенсивність метаболізму ацетилхоліну в міокарді залежить від активності його гідролізу, нами була досліджена загальна холінестеразна активність у різних відділах серця тварин на різних етапах розвитку адреналінового пошкодження міокарда. Результати наведені у табл. 4.2.

Холінестеразна активність передсердь та шлуночків дорослих і старих щурів у динаміці розвитку некротичного процесу в міокарді, ммоль/(кг·год) (n=6, M±m)

Група тварин/тканина		Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Дорослі самці	Передсердя	96,4±1,6 ₁	84,8±2,1 ₂	73,9±2,0 ₃
	Шлуночки	72,3±2,1 ₄	62,5±2,6 ₅	54,9±2,2 ₆
Дорослі самки	Передсердя	104,2±2,9 ₇	81,8±2,8 ₈	69,2±2,2 ₉
	Шлуночки	64,4±1,7 ₁₀	54,8±1,9 ₁₁	47,4±2,3 ₁₂
Старі самці	Передсердя	56,6±2,0 ₁₃	46,0±3,0 ₁₄	38,9±1,9 ₁₅
	Шлуночки	40,4±2,2 ₁₆	33,3±2,2 ₁₇	24,4±1,6 ₁₈
Старі самки	Передсердя	58,3±2,8 ₁₉	37,8±1,8 ₂₀	28,9±2,4 ₂₁
	Шлуночки	38,8±1,9 ₂₂	31,8±1,3 ₂₃	19,1±1,7 ₂₄
Примітка. $p_{1-2}<0,002$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,01$; $p_{4-5}<0,02$; $p_{4-6}<0,001$; $p_{5-6}<0,05$; $p_{7-8}<0,001$; $p_{7-9}<0,001$; $p_{8-9}<0,01$; $p_{10-11}<0,01$; $p_{10-12}<0,001$; $p_{11-12}<0,05$; $p_{1-7}<0,05$; $p_{4-10}<0,02$; $p_{5-11}<0,05$; $p_{6-12}<0,05$; $p_{13-14}<0,02$; $p_{13-15}<0,001$; $p_{16-17}<0,05$; $p_{16-18}<0,001$; $p_{17-18}<0,01$; $p_{19-20}<0,001$; $p_{19-21}<0,001$; $p_{20-21}<0,02$; $p_{22-23}<0,02$; $p_{22-24}<0,001$; $p_{23-24}<0,001$; $p_{14-20}<0,05$; $p_{15-21}<0,01$; $p_{18-24}<0,05$; $p_{1-13}<0,001$; $p_{2-14}<0,001$; $p_{3-15}<0,001$; $p_{4-16}<0,001$; $p_{5-17}<0,001$; $p_{6-18}<0,001$; $p_{7-19}<0,001$; $p_{8-20}<0,001$; $p_{9-21}<0,001$; $p_{10-22}<0,001$; $p_{11-23}<0,001$; $p_{12-24}<0,001$				

У дорослих самців спостерігали зменшення загальної холінестеразної активності як на 1 год, так і на 24 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда. Так, у передсердях холінестеразна активність зменшилася на 12,0 і 23,3 %, а в шлуночках – на 13,6 і 24,1 %.

У дорослих самок зменшення активності гідролізу медіатора в передсердях становило 21,5 % на 1 год розвитку некротичного процесу в серці і 33,6 % – на 24 год. В шлуночках відповідна динаміка становила 14,9 і 26,4 %.

Порівняння загальної холінестеразної активності у міокарді контрольних груп дорослих різностатевих щурів показало, що в передсердях дорослих самців вона була меншою, ніж у дорослих самок, на 7,5 %. На 1 год і 24 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда достовірної різниці в активності гідролізу ацетилхоліну в передсердях не спостерігали. У шлуночках дорослих самців контрольної групи холінестеразна активність була більшою, ніж у самок, на 12,3 %, а на 1 і 24 год після введення адреналіну – відповідно на 14,1 та 15,8 %.

У старих самців холінестеразна активність міокарда передсердь і шлуночків після введення адреналіну знижувалася. Так, на 1 год розвитку некротичного процесу величина показника була меншою за контрольне значення на 18,7 % у передсердях та на 17,6 % – у шлуночках. На 24 год адреналінового пошкодження міокарда інтенсивність ферментативного гідролізу ацетилхоліну зменшилася на 31,3 % у передсердях та на 39,6 % – у шлуночках.

У старих самок також спостерігалось зменшення загальної холінестеразної активності міокарда. Через 1 год після введення адреналіну воно становило у передсердях 35,2 %, у шлуночках – 17,8 %. На 24 год розвитку некротичного процесу холінестеразна активність міокарда передсердь і шлуночків зменшилася в 2,0 рази.

При порівнянні інтенсивності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді старих тварин різної статі видно, що зниження активності холінестераз в динаміці розвитку адреналінового пошкодження серцевого м'яза у самок було більше виражене, ніж у самців.

У передсердях старих самок через 1 год після введення адреналіну загальна холінестеразна активність була на 17,8 % меншою, ніж у старих самців, а через добу – на 25,7 %.

У шлуночках старих самок на 24 год від початку розвитку некротичного процесу в серці активність холінестераз була меншою, ніж у старих самців, на 21,7 %. У той же час серед різностатевих старих тварин контрольної групи

достовірної різниці в інтенсивності ферментативного гідролізу ацетилхоліну не спостерігалось як у передсердях, так і в шлуночках.

Порівняння загальної холінестеразної активності міокарда тварин різних вікових груп виявило зменшення активності гідролізу ацетилхоліну в передсердях і шлуночках старих тварин, порівняно з дорослими. Ця відмінність збільшувалася в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда, що є особливо показовим у самок.

У старих самців контрольної групи інтенсивність ферментативного гідролізу медіатора в передсердях була меншою, ніж у дорослих, на 41,3 %, через 1 год після введення адреналіну – на 45,8 %, через 24 год – на 47,4 %. У шлуночках різниця за даним показником складала в контролі 44,1 %, на 1 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда – 46,7 %, на 24 год – 2,3 рази.

У старих самок контрольної групи, порівняно з дорослими особинами, холінестеразна активність передсердь була меншою на 44,0 %, на 1 год від початку розвитку некротичного процесу в міокарді – у 2,2 рази, на 24 год – у 2,4 рази. У шлуночках загальна холінестеразна активність відрізнялася аналогічно (тобто була меншою) і у тварин групи контролю становила 39,8 %, через 1 год після введення адреналіну – 42,0 %, через 24 год – 2,5 рази.

Таким чином, результати дослідження дозволяють стверджувати, що:

1. Концентрація ацетилхоліну та загальна холінестеразна активність міокарда у тварин обох статей зменшується в напрямку від передсердь до шлуночків, що відповідає щільності розташування нервових структур у даних відділах серця.

2. Розвиток некротичного процесу в серці дорослих тварин викликає зменшення вмісту ацетилхоліну як в передсердях, так і в шлуночках. У самців дана закономірність виявляється вже на етапі початкових змін у серці, поглиблюється при прогресуванні некротичного процесу і відбувається за

рахунок зменшення як медіаторної, так і метаболічної фракції ацетилхоліну, незважаючи на пригнічення активності його гідролізу.

3. У самок розвиток некротичного процесу викликає менший, ніж у самців, дефіцит ацетилхоліну, що в передсердях виявляється лише на етапі максимального некротизування, а в шлуночках – вже на етапі первинних змін, при цьому домінує нестача метаболічної фракції, а на етапі максимального некрозоутворення – медіаторної.

4. Менш інтенсивному, ніж у самців, зменшенню вмісту ацетилхоліну в міокарді як передсердь, так і шлуночків самок сприяє активніше пригнічення його гідролізу.

5. У процесі старіння спостерігається суттєве зменшення вмісту ацетилхоліну, особливо у самок тварин, незважаючи на пригнічення його гідролізу.

6. Розвиток некротичного процесу в серці старих тварин супроводжується поглибленням дефіциту медіаторної речовини, що в самців виявляється лише на етапі початкових змін в міокарді, а в самок – на обох етапах спостереження.

7. Зменшення вмісту ацетилхоліну, яке виникає при розвитку некротичного процесу в міокарді старих тварин і домінує у групі самок, слід розцінювати як наслідок дефіциту головним чином медіаторної фракції, про що свідчать динаміка показників у передсердях, де щільність залягання нервових закінчень переважає, та відповідні співвідношення концентрацій ацетилхоліну в передсердях та шлуночках.

Матеріали даного розділу дисертації було висвітлено в публікаціях [27, 28].

РОЗДІЛ 5
ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ
ТА АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ
У МІОКАРДІ САМЦІВ І САМОК ЩУРІВ
ПРИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

Одним із провідних механізмів пошкодження клітин, який має місце при більшості патологічних процесів, включаючи старіння та некротичне пошкодження міокарда, є активація пероксидного окиснення ліпідів. Відомо, що ліпіди клітинних мембран зазнають окиснення і у фізіологічних умовах, забезпечуючи цим самим оновлення старіючих чи пошкоджених клітин та підтримуючи гомеостаз.

Інтенсивність окиснення ліпідів регулюється антиоксидантною системою. Її компоненти здатні нейтралізувати надлишок хімічно гіперактивних вільних радикалів, яким належить основна роль у процесах пошкодження клітинних мембран. Оскільки кардіоміоцити виконують інтенсивне функціональне навантаження, логічно припустити, що за дії патологічних чинників ліпіди мембран їхніх клітин є субстратом для окисних процесів. Більше того, положення вільнорадикальної теорії старіння наголошують, що саме виражений дисбаланс активності про- та антиоксидантної систем, надмірна активація процесів окиснення ліпідів є основою причиною розвитку вікових змін в організмі.

У зв'язку з тим, що інтенсивність процесів старіння, тривалість життя, перебіг некротичних уражень міокарда в чоловіків і жінок не є ідентичними, актуальним є дослідження особливостей стану про- та антиоксидантної систем у міокарді тварин різного віку та статі за дії адреналіну у кардіотоксичній дозі.

5.1. Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів

Аналіз динаміки показників пероксидного окиснення ліпідів у процесі розвитку адреналінового пошкодження міокарда в дорослих тварин показав, що на 1 год модельованої патології вміст дієнових кон'югатів у шлуночках самців зростав на 22,3 %, у самок – на 10,9 % (табл. 5.1). Концентрація малонового діальдегіду на даному етапі розвитку некротичного процесу в самців збільшувалася на 23,9 %, а в самок – на 26,2 % (табл. 5.2).

Таблиця 5.1

Вміст дієнових кон'югатів у міокарді шлуночків щурів у динаміці розвитку некротичного процесу, відн. од. (n=7, M±m)

Група тварин	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Дорослі самці	177,0±2,2 1	216,4±3,2 2	232,0±4,4 3
Дорослі самки	173,6±4,0 4	192,5±3,2 5	213,9±5,2 6
Старі самці	198,3±4,8 7	273,0±3,6 8	287,4±3,5 9
Старі самки	185,0±4,7 10	282,9±5,0 11	293,1±2,0 12
Примітка. $p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,02$; $p_{4-5}<0,01$; $p_{4-6}<0,001$; $p_{5-6}<0,01$; $p_{2-5}<0,001$; $p_{3-6}<0,05$; $p_{7-8}<0,001$; $p_{7-9}<0,001$; $p_{8-9}<0,02$; $p_{10-11}<0,001$; $p_{10-12}<0,001$; $p_{1-7}<0,002$; $p_{2-8}<0,001$; $p_{3-9}<0,001$; $p_{5-11}<0,001$; $p_{6-12}<0,001$			

Прогресування некротичних змін у серцевому м'язі (24 год адреналінового пошкодження міокарда) супроводжувалося подальшим достовірним наростанням вмісту дієнових кон'югатів. У самців приріст показника становив 31,1 %, порівняно з контролем, у самок – 23,2 %.

Подібним чином збільшувалась і концентрація малонового діальдегіду. Відмінність від контролю у самців становила 60,5 %, у самок – 40,8 %.

Таблиця 5.2

**Вміст малонового діальдегіду у міокарді шлуночків щурів
у динаміці розвитку некротичного процесу, ммоль/кг (n=7, M±m)**

Група тварин	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Дорослі самці	3,80±0,10 1	4,71±0,12 2	6,10±0,13 3
Дорослі самки	3,63±0,10 4	4,58±0,11 5	5,11±0,20 6
Старі самці	5,32±0,15 7	7,41±0,16 8	8,68±0,12 9
Старі самки	4,50±0,11 10	7,61±0,10 11	7,96±0,15 12
Примітка. $p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{4-5}<0,001$; $p_{4-6}<0,001$; $p_{5-6}<0,05$; $p_{3-6}<0,001$; $p_{7-8}<0,001$; $p_{7-9}<0,001$; $p_{8-9}<0,001$; $p_{10-11}<0,001$; $p_{10-12}<0,001$; $p_{7-10}<0,001$; $p_{9-12}<0,01$; $p_{1-7}<0,001$; $p_{2-8}<0,001$; $p_{3-9}<0,001$; $p_{4-10}<0,001$; $p_{5-11}<0,001$; $p_{6-12}<0,001$			

При порівнянні показників активності пероксидного окиснення ліпідів у дорослих тварин різної статі було виявлено достовірно більшу концентрацію дієнових кон'югатів у міокарді самців, порівняно із самками, як на 1, так і на 24 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда. Зокрема, на 1 год некротичного процесу вміст дієнових кон'югатів у міокарді самців був більшим, ніж у самок, на 12,4 %, на 24 год – на 8,5 %. Концентрація малонового діальдегіду була більшою у самців лише на 24 год адреналінового пошкодження міокарда, і ця відмінність становила 19,4 %.

Аналогічно з групою дорослих тварин розвиток некротичного процесу в міокарді старих особин призводив до нагромадження продуктів ліпопероксидації.

Так, у старих самців на 1 год адреналінового пошкодження міокарда вміст дієнових кон'югатів зріс на 37,7 %, у самок – на 52,9 %. Концентрація малонового діальдегіду зростала відповідно на 39,3 % і 69,1 %. Прогресування некротичних змін (24 год адреналінового пошкодження міокарда) супроводжувалося подальшим збільшенням вмісту дієнових кон'югатів: у самців – на 44,9 %, порівняно з контролем, у самок – на 58,4 %. Концентрація малонового діальдегіду через 1 добу після введення адреналіну зросла на 63,2 % у самців, у 2,1 раза – самок.

При порівнянні показників старих тварин різної статі достовірної різниці в концентрації дієнових кон'югатів у міокарді самців, порівняно із самками, на 1 і на 24 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда виявлено не було, хоча спостерігалася тенденція до більшого накопичення даного метаболіту в міокарді самок. Концентрація малонового діальдегіду на 24 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда була більшою у самок, ніж у самців, на 9,8 %.

Порівняння інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів у міокарді дорослих і старих самців свідчить про більш виражені зміни у старих особин на всіх етапах дослідження (рис. 5.1). Зокрема, вміст дієнових кон'югатів у міокарді старих самців у групі контролю на 1 і на 24 год адреналінового пошкодження міокарда був більшим, ніж у дорослих, відповідно на 12,0 % ($p < 0,002$), 26,2 % ($p < 0,001$) і 23,9 % ($p < 0,001$).

Порівняльний аналіз у групі самок показав, що відмінність за даним показником була значно більшою, проте вона спостерігалася лише в умовах розвитку некротичного процесу. Так, у старих особин вміст дієнових кон'югатів достовірно перевищував показник дорослих тварин через 1 год після введення токсичної дози адреналіну на 46,9 % ($p < 0,001$), а через 24 год – на 37,0 % ($p < 0,001$).

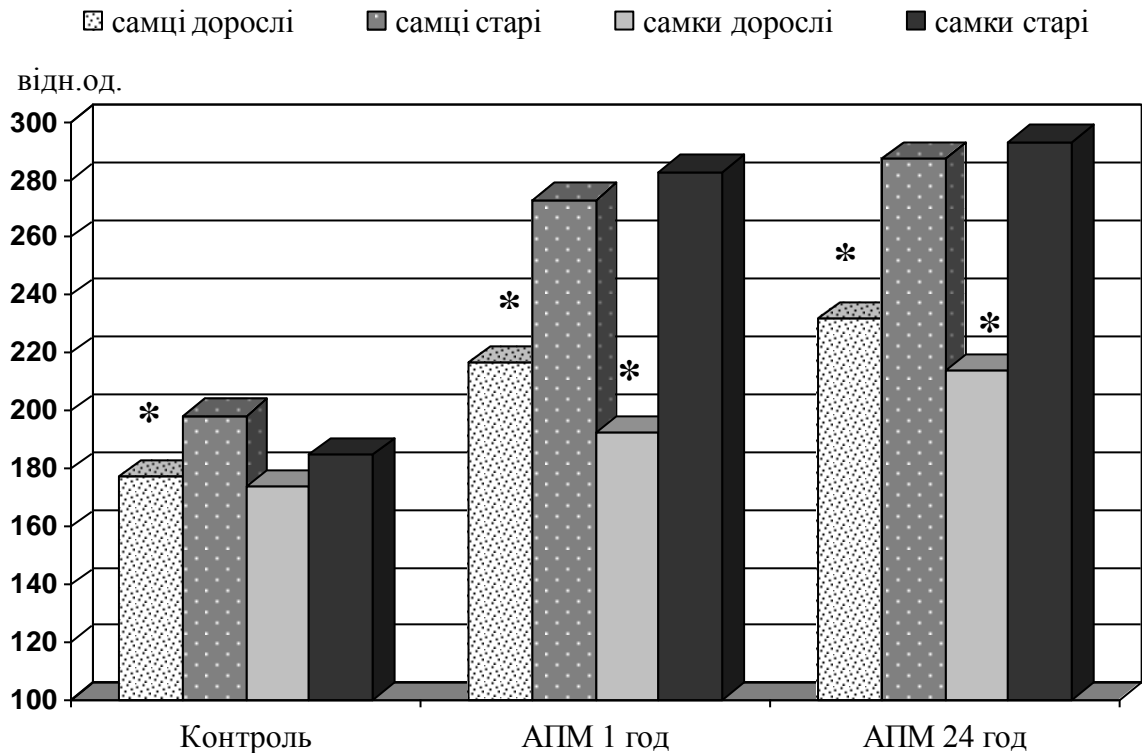


Рис. 5.1. Порівняння вмісту дієнових кон'югатів у міокарді шлуночків дорослих і старих тварин у динаміці розвитку некротичного процесу.

Концентрація малонового діальдегіду (рис.5.2) у старих самців була більшою за показник дорослих особин у контролі на 40,0 % ($p < 0,001$), на 1 год розвитку некротичного процесу – на 57,3 % ($p < 0,001$), на 24 год – на 42,3 % ($p < 0,001$).

У старих самок також спостерігалось переважання за даним показником порівнюваної групи. Відмінність за вмістом малонового діальдегіду між дорослими і старими особинами в групі контролю становила 24,0 % ($p < 0,001$).

При моделюванні патологічного процесу вміст метаболіту у старих самок був більший, ніж у дорослих. Так, через 1 год після введення токсичної дози адреналіну відмінність становила 66,2 % ($p < 0,001$), а через 24 год – 86,5 % ($p < 0,001$).

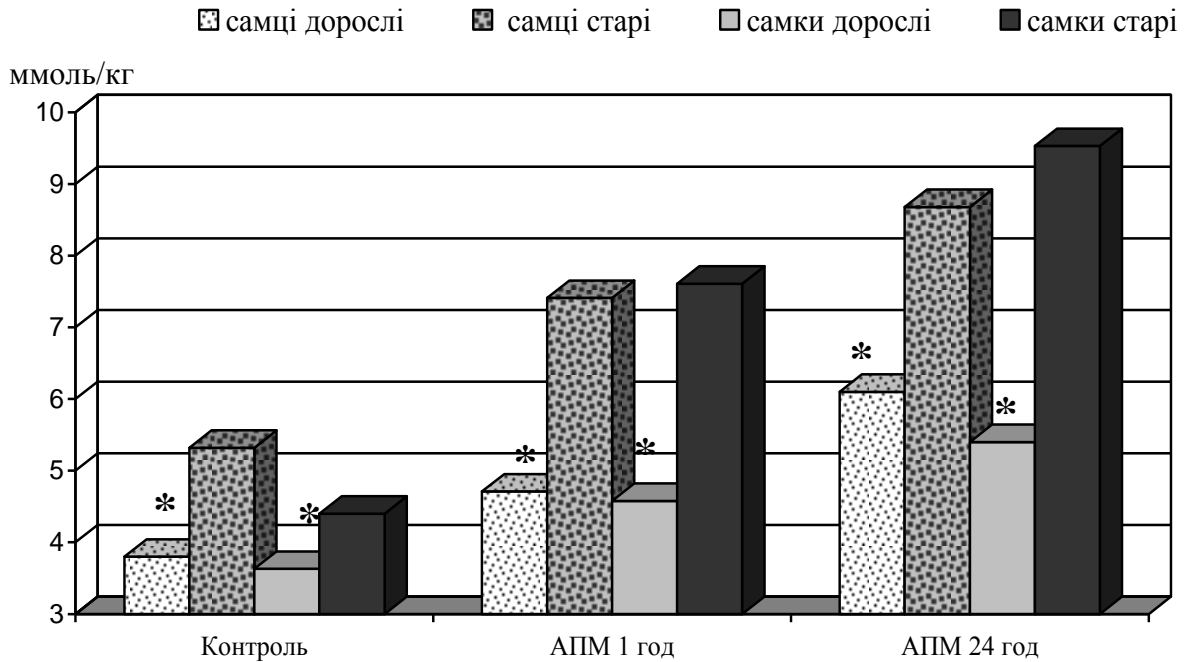


Рис. 5.2. Порівняння вмісту малонового діальдегіду в міокарді шлуночків дорослих і старих тварин у динаміці розвитку некротичного процесу

5.2. Стан антиоксидантної системи

Реакція антиоксидантної системи на розвиток адреналінового пошкодження міокарда мала певні особливості, які залежали від віку і статі тварин.

На 1 год модельованої патології активність супероксиддисмутази в шлуночках дорослих самців зросла на 23,0 %, у самок – на 24,1 % (табл. 5.3), активність каталази – відповідно на 42,6 % та 63,2 % (табл. 5.4).

Прогресування некротичних змін у міокарді (24 год адреналінового пошкодження) супроводжувалося подальшим наростанням показників активності ферментів антиоксидантного захисту. Відмінність від контролю за величиною активності супероксиддисмутази у самців становила 23,7 %, у самок – 40,0 %. Активність каталази у самців зросла проти контролю на 86,3 %, у самок – у 2,0 рази.

**Активність супероксиддисмутази в міокарді шлуночків щурів
при розвитку некротичного процесу, од. акт. (n=7, M±m)**

Група тварин	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Дорослі самці	13,9±0,2 1	17,1±0,4 2	17,2±0,5 3
Дорослі самки	14,5±0,2 4	18,0±0,3 5	20,3±0,8 6
Старі самці	12,4±0,1 7	11,4±0,1 8	10,6±0,1 9
Старі самки	13,1±0,4 10	10,6±0,2 11	10,3±0,1 12
Примітка. $p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{4-5}<0,001$; $p_{4-6}<0,001$; $p_{5-6}<0,01$; $p_{3-6}<0,01$; $p_{7-8}<0,001$; $p_{7-9}<0,001$; $p_{8-9}<0,001$; $p_{10-11}<0,001$; $p_{10-12}<0,001$; $p_{8-11}<0,01$; $p_{1-7}<0,001$; $p_{2-8}<0,001$; $p_{3-9}<0,001$; $p_{4-10}<0,01$; $p_{5-11}<0,001$; $p_{6-12}<0,001$			

Порівняння показників активності антиоксидантної системи дорослих тварин різної статі не виявило відмінності в групах контролю. Активність супероксиддисмутази в міокарді самок виявилася достовірно більшою, порівняно із самцями, лише на 24 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда і становила 18,0 %. Активність каталази була більшою у самок як на 1, так і на 24 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда – відповідно на 15,3 % та 9,2 %.

У старих тварин, на відміну від дорослих, динаміка активності ферментів антиоксидантного захисту була дещо іншою. Зокрема, на 1 год адреналінового пошкодження міокарда активність супероксиддисмутази в самців зменшилася на 8,1 %, у самок – на 19,1 %. На 24 год розвитку некротичного процесу даний показник у самців був на 14,5 % меншим за контроль, а в самок – на 21,4 %.

**Активність каталази міокарда шлуночків тварин при розвитку
некротичного процесу, мкат/кг (n=7, M±m)**

Група тварин	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Дорослі самці	62,9±2,7 1	89,8±3,5 2	117,2±3,9 3
Дорослі самки	63,37±3,04 4	103,51±2,29 5	128,03±2,19 6
Старі самці	60,2±2,2 7	64,5±3,2 8	61,7±2,5 9
Старі самки	61,3±1,2 10	54,3±1,4 11	59,8±1,8 12
Примітка: $p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{4-5}<0,001$; $p_{4-6}<0,001$; $p_{5-6}<0,001$; $p_{2-5}<0,01$; $p_{3-6}<0,05$; $p_{10-11}<0,01$; $p_{11-12}<0,05$; $p_{8-11}<0,02$; $p_{2-8}<0,001$; $p_{3-9}<0,001$; $p_{5-11}<0,001$; $p_{6-12}<0,001$			

Активність каталази у старих самців достовірно не змінювалася на всіх етапах експерименту. У старих самок вона знизилася на 11,4 % на 1 год адреналінового пошкодження міокарда, повернувшись через добу до вихідного рівня.

При порівнянні показників антиоксидантної системи старих тварин різної статі виявлено достовірну різницю активності обох ферментів лише на 1 год розвитку некротичного процесу в міокарді. У старих самців активність супероксиддисмутази була більшою, ніж у старих самок, на 7,5 %, а каталази – на 18,8 %.

Активність ферментів антиоксидантної системи міокарда у старих тварин була меншою не тільки в умовах адреналінового пошкодження, але й у контролі, про що свідчить порівняння з дорослими особинами (рис. 5.3).

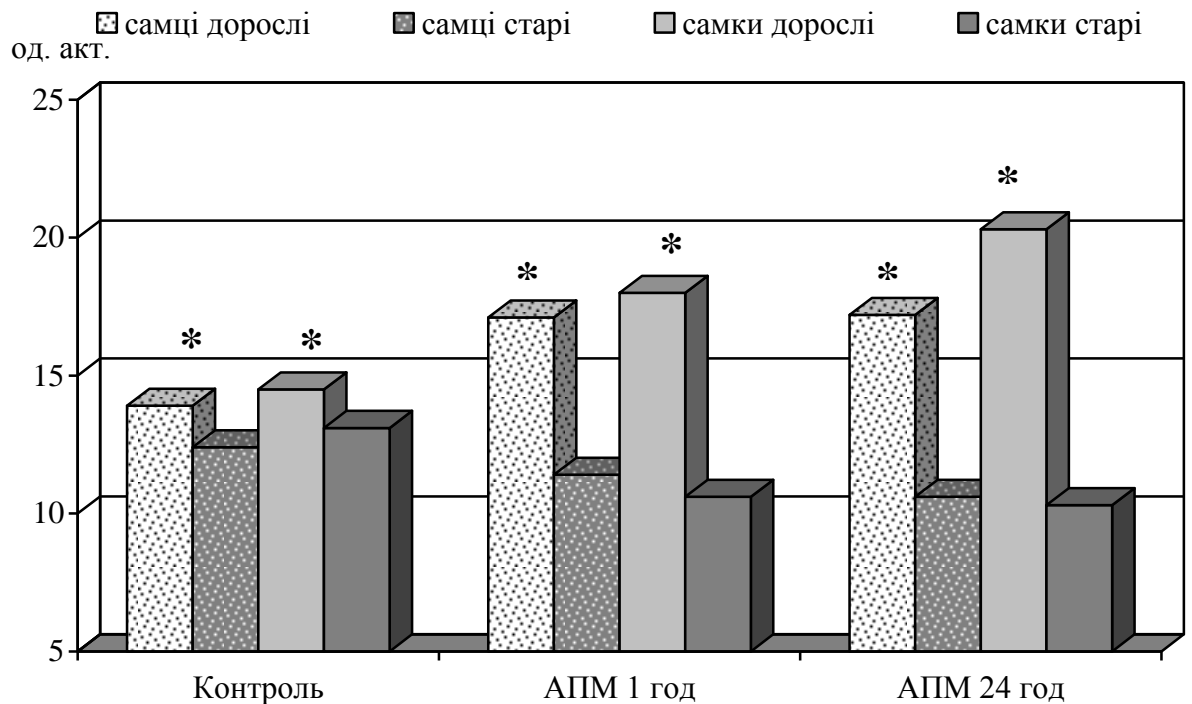


Рис. 5.3. Порівняння активності супероксиддисмутази в міокарді шлуночків дорослих і старих тварин у динаміці розвитку некротичного процесу

Супероксиддисмутаза міокарда контрольних старих самців була менш активною, ніж в аналогічній групі дорослих, на 10,8 % ($p < 0,001$). На 1 год адреналінового пошкодження міокарда відмінність збільшилася до 33,3 % ($p < 0,001$), на 24 год модельованого процесу вона становила 38,4 % ($p < 0,001$).

У старих самок контрольної групи активність даного ферменту була меншою за порівнювану величину дорослих особин на 9,7 % ($p < 0,01$), на 1 год некротичного процесу – на 41,1 % ($p < 0,001$), на 24 год після введення адреналіну – на 49,3 % ($p < 0,001$).

Відмінності за активністю каталази між контрольними старими і дорослими особинами не спостерігали ні у самців, ні у самок (рис.5.4). Однак, на 1 і 24 год адреналінового пошкодження міокарда у старих самців активність фермента була нижчою, ніж у дорослих, відповідно на 28,2 % ($p < 0,001$) і 47,4 % ($p < 0,001$), а в старих самок – на 47,5 % ($p < 0,001$) та 53,3 % ($p < 0,001$).

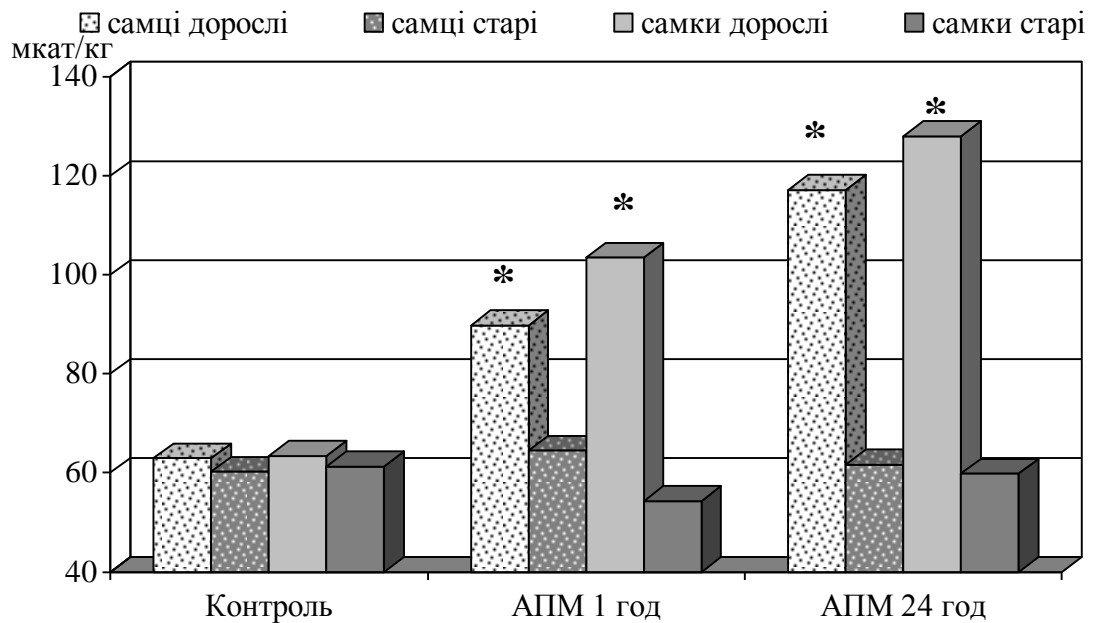


Рис. 5.4. Порівняння активності каталази в міокарді шлуночків дорослих і старих тварин у динаміці розвитку некротичного процесу

Підсумовуючи результати проведеного дослідження, можна зробити висновок, що метаболічні розлади в міокарді при розвитку в ньому некротичного процесу мають чітку залежність від статі та віку тварини. Так, це дослідження показало, що:

1. Адреналінове пошкодження міокарда супроводжується більш інтенсивним накопиченням продуктів ліпопероксидації (малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів) в міокарді шлуночків у дорослих самців, ніж у самок такого ж віку.

2. Меншому накопиченню малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів у міокарді шлуночків дорослих самок при розвитку некротичного процесу, зумовленого адреналіном, сприяє інтенсивніша реакція антиоксидантної системи, зокрема потужніша, у порівнянні з дорослими самцями, активація супероксиддисмутази та каталази.

3. У процесі старіння активуються мембраноруйнівні процеси в міокарді шлуночків тварин обох статей, про що свідчить накопичення метаболітів пероксидного окиснення ліпідів та зменшення активності

супероксиддисмутази. У старих самок про надмірну активацію ліпопероксидації свідчить накопичення лише малонового діальдегіду, а в самців – ще й дієнових кон'югатів, що, зважаючи на зменшення активності супероксиддисмутази, є наслідком недостатності ферментативної ланки антиоксидантної системи.

4. Розвиток некротичного процесу в міокарді старих щурів призводить до інтенсивнішого, ніж у дорослих тварин, зростання активності процесів ліпопероксидації на тлі депресії активності супероксиддисмутази та каталази, що більшою мірою характерно для старих самок.

Матеріали даного розділу висвітлено в публікаціях [26, 40, 45, 55, 60].

РОЗДІЛ 6
СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В МІОКАРДІ ДОРΟΣЛИХ І СТАРИХ
САМЦІВ ТА САМОК ЩУРІВ
ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ТОКСИЧНОЇ ДОЗИ АДРЕНАЛІНУ

Одним із основних проявів ураження міокарда токсичною дозою адреналіну поряд зі зміною його функції та метаболізму є структурні зміни. Якісна та кількісна характеристика некрозів міокарда є свідченням важкості його адреналінового пошкодження. З огляду на виявлені та описані в попередніх розділах вікові і статеві особливості функціонування і метаболізму міокарда при пошкодженні його адреналіном, морфологічний аналіз особливостей структури є важливим візуальним підтвердженням наслідків розвитку відповідного патологічного процесу на клітинному і тканинному рівнях. Оскільки у ряді випадків функціональні, метаболічні та структурні зміни у серцевому м'язі щурів після введення кардіотоксичної дози адреналіну призводили до загибелі тварин, у даному розділі відображено також статево-вікові особливості кількості тварин, які вижили та загинули під час моделювання патологічного процесу в міокарді.

У щурів через кілька хвилин після введення адреналіну спостерігалося пригнічення поведінки, виникала задишка, яка супроводжувалася вологими хрипами, які можна було чути на відстані, розвивалася аритмія. У деяких тварин ці порушення наростали і вони гинули протягом 10-20 хвилин після ін'єкції адреналіну. У загиблих щурів спостерігалися ознаки набряку легень, однак суттєвих макроскопічних змін у серці виявлено не було. У тієї частини тварин, які вижили, протягом наступних кількох годин поступово відбувався зворотній розвиток ознак серцевої недостатності. Дані про співвідношення кількості щурів, які вижили та загинули після введення адреналіну, наведені на рис. 6.1 – 6.4.

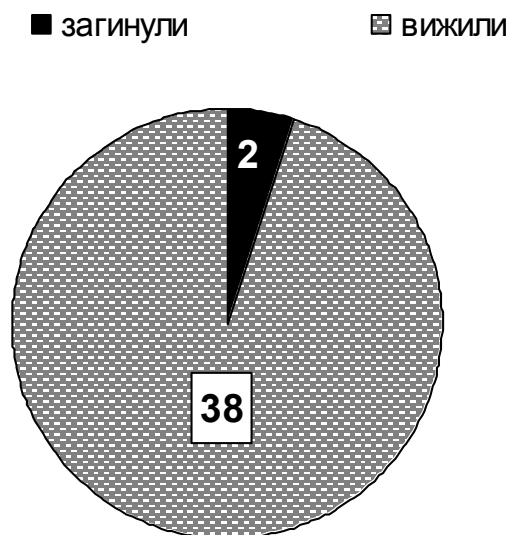


Рис. 6.1. Порівняння кількості дорослих самців, що вижили та загинули після введення кардіотоксичної дози адреналіну

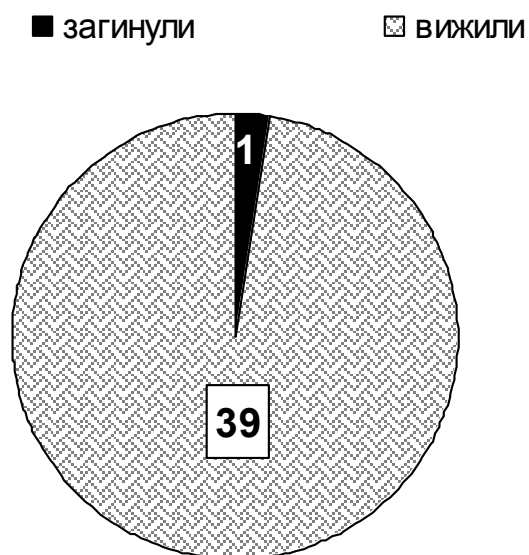


Рис. 6.2. Порівняння кількості дорослих самок, що вижили та загинули після введення кардіотоксичної дози адреналіну

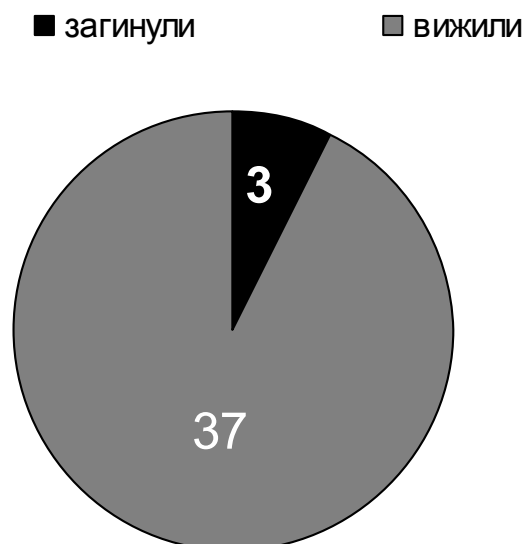


Рис. 6.3. Порівняння кількості старих самців, що вижили та загинули після введення кардіотоксичної дози адреналіну

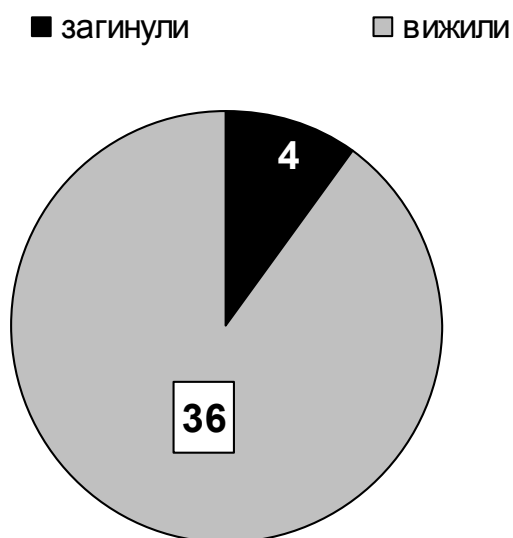


Рис. 6.4. Порівняння кількості старих самок, що вижили та загинули після введення кардіотоксичної дози адреналіну

Як видно з наведених вище рисунків, з 38 дорослих самців, використаних для досліджень, 2 тварини загинуло. З 39 дорослих самок загинула лише 1 тварина, що може залежати від більшої стійкості організму дорослих самок до токсичного впливу адреналіну.

Старі тварини після введення адреналіну гинули частіше, і вище описана симптоматика розвивалася, порівняно з дорослими особинами, значно швидше. Так, з 37 старих самців загинуло 3 тварини, а з 36 старих самок – 4.

Таким чином, після введення кардіотоксичної дози адреналіну спостерігалася більша кількість загиблих тварин серед старих щурів. Проте, якщо серед старих самців кількість летальних випадків, у порівнянні з дорослими, збільшилася в 1,5 рази, то у самок – в 4,0 рази. Окрім того, якщо в групі дорослих тварин після введення кардіонекрозогенної дози адреналіну самці гинули в 2,0 рази частіше, ніж самки, то серед старих тварин загибель самок перевищувала таку в самців лише на 30 %.

Описані вище результати свідчать про зростання кількості летальних наслідків після введення кардіотоксичної дози адреналіну в групі старих щурів, порівняно з дорослими, що є більше вираженим у самок.

Оскільки така відмінність залежить від чутливості органів мішеней, у нашому дослідженні – серцевого м'яза, було проведено вивчення якісних та кількісних морфологічних параметрів, які характеризують ступінь структурного пошкодження міокарда токсичною дозою адреналіну.

6.1. Структурні зміни в міокарді шлуночків за даними оглядової мікроскопії

Під час оглядової мікроскопії препаратів міокарда шлуночків, забарвлених гематоксиліном та еозином, було виявлено окремі відмінності у структурі серцевого м'яза тварин різного віку. У міокарді старих самців і самок виявлялися зони зі зміненими судинами, набряком строми, невеликими вогнищами еозинофілії, що є наслідком процесу старіння (рис. 6.5, 6.6). У той же час, суттєвих статевих відмінностей при оглядовій мікроскопії препаратів міокарда як дорослих, так і старих інтактних тварин, не спостерігалася.

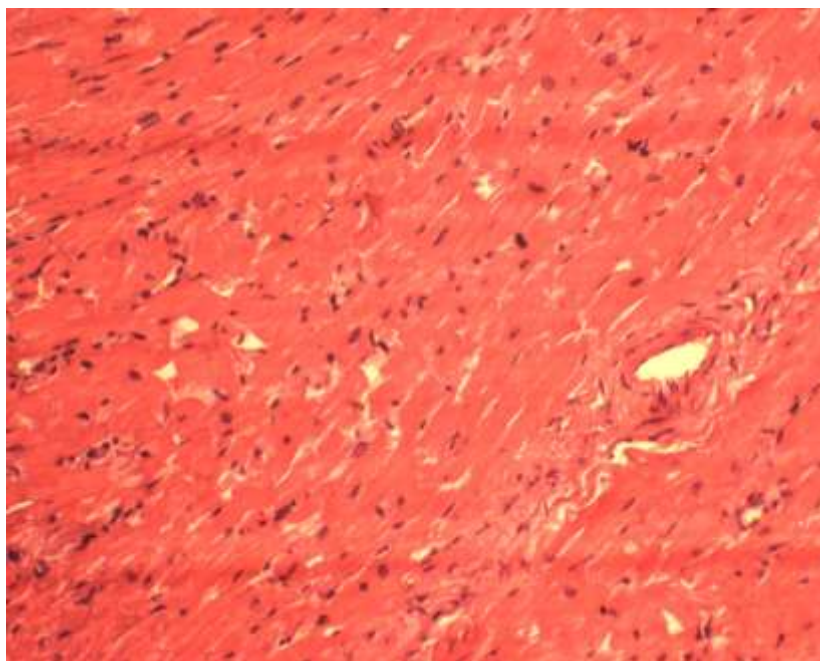


Рис. 6.5. Структура міокарда старого щура-самця. Збарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 160$

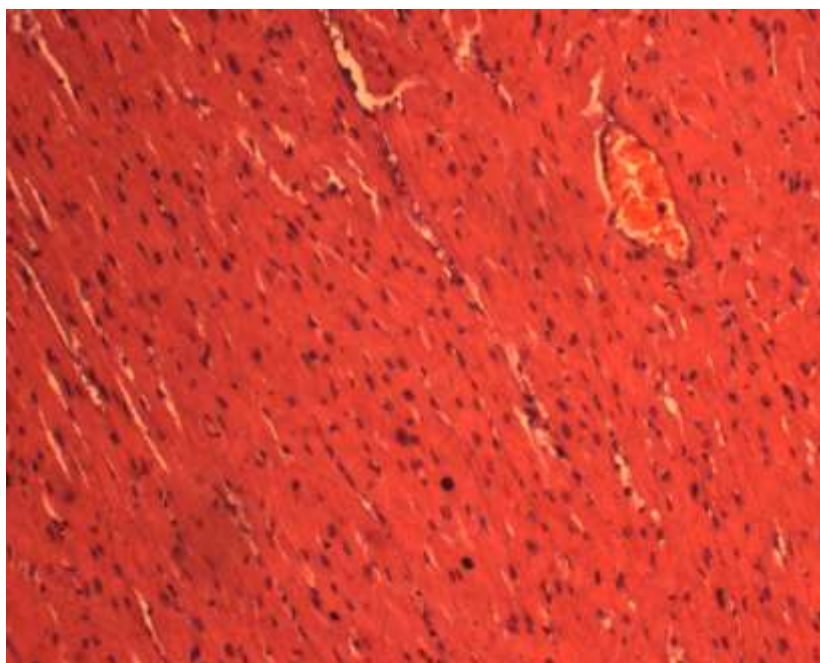


Рис. 6.6. Структура міокарда старого щура-самки. Збарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 160$

За розвитку адреналінового пошкодження у міокарді щурів з'являлися неспецифічні та гетерогенні зміни, ступінь яких залежав від тривалості патологічного процесу, віку і статі тварин.

Через 1 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну більша частина кардіоміоцитів дорослих щурів обох статей зберігала звичайну структуру. Водночас зустрічалися пошкоджені кардіоміоцити з дистрофічними змінами контрактурного типу, що свідчили про явища апоптозу. Спостерігалися ознаки розширення і повнокрів'я судин. Про явища набряку строми свідчили розшарування ніжних волокон сполучної тканини та фібробластів між ними у периваскулярних просторах. При цьому відповідні морфологічні зміни переважали у міокарді самців.

У старих тварин на 1 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда у стромі серцевого м'яза самців і самок спостерігали повнокрів'я артеріол і капілярів, стази, вогнищеві діapedезні крововиливи, інтерстиціальний і периваскулярний набряки. Спазм і парез артеріол проявлялися зменшенням їх просвіту внаслідок потовщення внутрішнього і середнього шарів, а також набряку ендотеліоцитів. У субепікардіальних ділянках спостерігався парез артеріол, а в субендокардіальних – вогнища еозинофілії груп м'язових волокон. Необхідно зазначити, що такі порушення структури міокарда були інтенсивнішими у старих самок, порівняно із самцями.

Через 24 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну в кардіоміоцитах як дорослих, так і старих щурів обох статей були ознаки прогресування розладів кровообігу та розвитку некротичних змін (рис. 6.7 та 6.8). У дорослих тварин, більше у самців, спостерігалися поодинокі та групові ділянки еозинофілії, наростали явища судинної реакції, збільшувалася вираженість набряку строми, м'язові волокна набували звивистого вигляду.

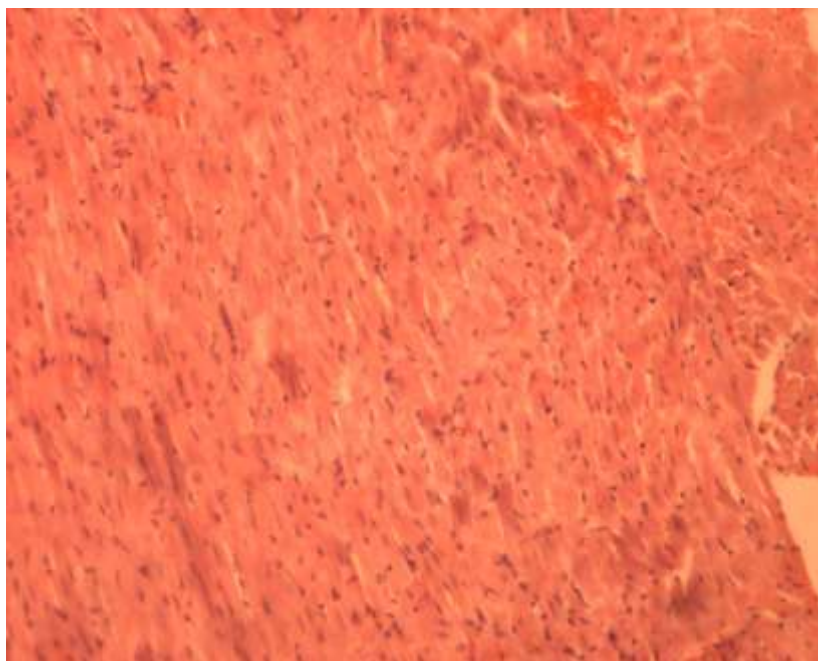


Рис. 6.7. Структура міокарда старого щура-самця на 24 год після введення адреналіну. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 160$

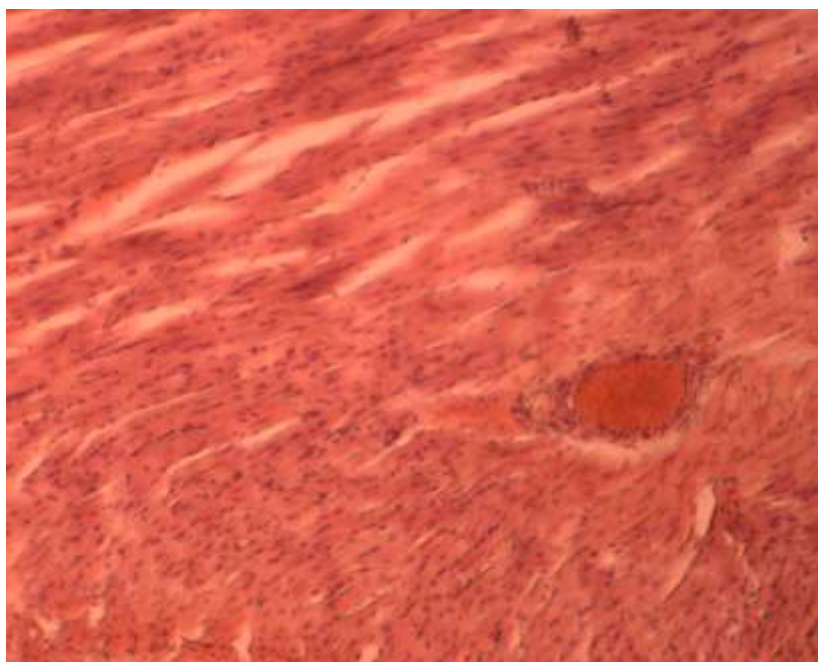


Рис. 6.8. Структура міокарда старого щура-самки на 24 год після введення адреналіну. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 160$

У старих самців і самок щурів спостерігалися зміни у структурі ядра кардіоміоцитів: ядра набували видовженої форми, відмічалася їх гіперхромність за рахунок збільшення кількості хроматину. Були наявні явища фрагментації, зміна тинкторіальних властивостей набувала великовогнищового, іноді зливного характеру. Спостерігалися групові ділянки еозинофілії, розволокненість міофібрил кардіоміоцитів. Окрім того, відмічалися ознаки вираженого повнокрів'я, стазу, діapedезних крововиливів, периваскулярного та інтерстиціального набряків. Відповідні патологічні зміни були більше вираженими також у самок.

Таким чином, результати оглядової мікроскопії міокарда шлуночків, взятих для дослідження на 1 та 24 годину після введення адреналіну, показали, що за розвитку адреналінового пошкодження міокарда у серцевому м'язі щурів спостерігаються ознаки пошкодження судин мікроциркуляторного русла, порушення структури саркоплазми і ядра кардіоміоцитів, явища еозинофілії. Дані патологічні зміни виявляються вже через 1 год після введення адреналіну і наростають до 24 год розвитку патологічного процесу в міокарді. Хоча вони є якісно ідентичними у тварин однієї вікової групи, ступінь відповідних структурних змін є більше вираженим у дорослих самців, порівняно із дорослими самками, та у старих самок, порівняно із старими самцями. У віковому аспекті важче пошкодження міокарда токсичною дозою адреналіну спостерігалось у старих тварин, незалежно від їхньої статі.

6.2. Морфометричний аналіз ступеня структурного пошкодження міокарда шлуночків

Кількісну характеристику ступеня структурного пошкодження міокарда токсичною дозою адреналіну вивчали шляхом морфометричного аналізу препаратів, забарвлених за Гейденгайном. Проведений аналіз показав, що вираженість некротичного пошкодження, викликаного адреналіном,

залежала не лише від тривалості розвитку патологічного процесу, а й від віку та статі тварин. Слід зауважити, що в усіх випадках типовим було дифузне розташування вогнищ некрозів у товщі міокарда. На 1 год адреналінового пошкодження серцевого м'яза в міокарді шлуночків дорослих щурів спостерігався некроз поодиноких кардіоміоцитів, причому у самців некротичні зміни охоплювали 2-3 поряд розташовані клітини (рис. 6.9), а у самок – 1-2 (рис. 6.10). У старих тварин у цей же термін дослідження некрози займали більше клітин, ніж у дорослих. У самців (рис. 6.11) та самок (рис. 6.12) відмічалось ураження груп кардіоміоцитів, які включали, відповідно, 4-5 і 5-6 клітин. Через 24 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну кількість та розміри некрозів зростала у всіх групах тварин. У дорослих самців спостерігався великовогнищевий характер некрозу кардіоміоцитів (рис. 6.13), у самок – дрібновогнищевий (6.14). Для старих самців характерною була наявність групових вогнищ некрозу (рис. 6.15). У старих самок вогнищеві некрози груп кардіоміоцитів охоплювали більшу кількість клітин і набували зливного характеру (рис. 6.16).

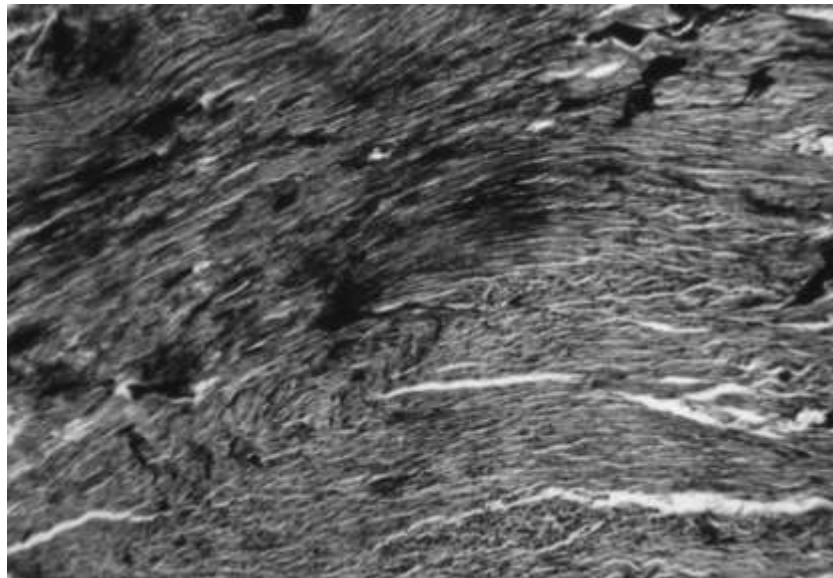


Рис. 6.9. Некрози в серцевому м'язі дорослого щура-самця через 1 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну. Зabarвлення за Гейденгайном. $\times 160$

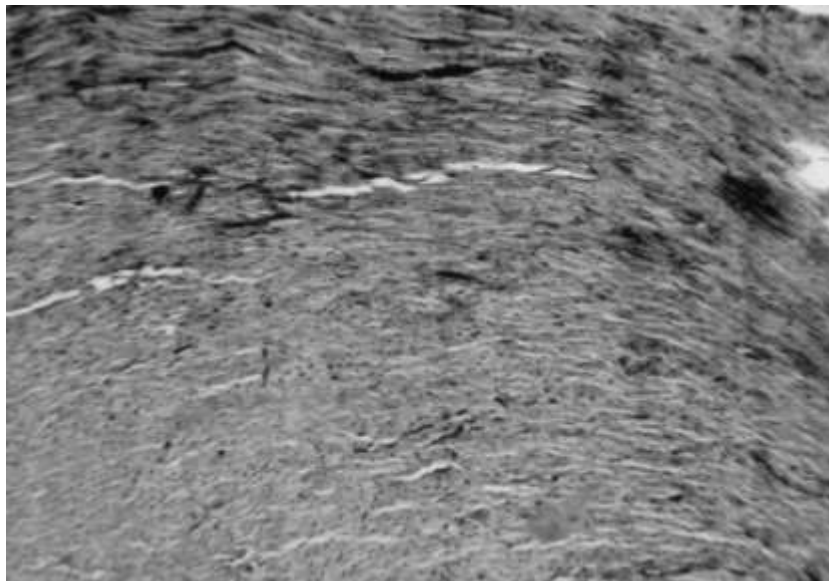


Рис. 6.10. Некрози в серцевому м'язі дорослого щура-самки через 1 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну. Зabarвлення за Гейденгайном. $\times 160$

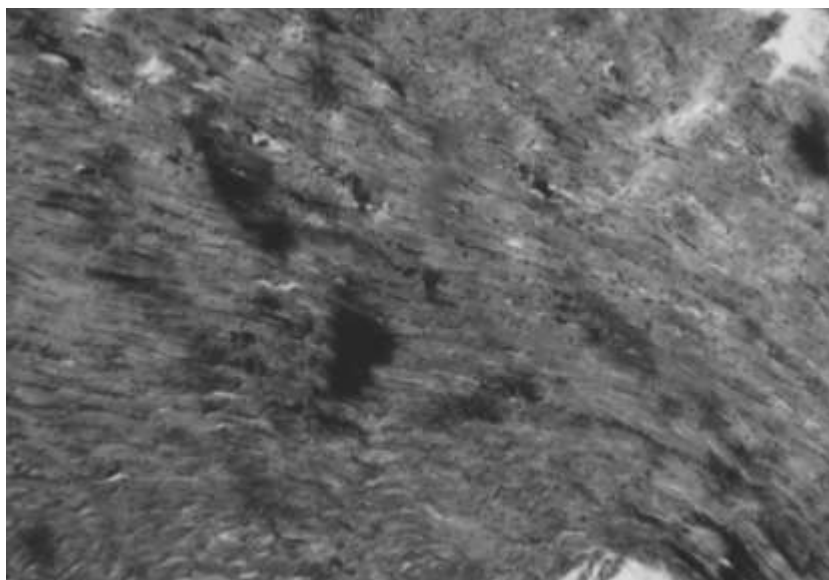


Рис. 6.11. Некрози в серцевому м'язі старого щура-самця через 1 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну. Зabarвлення за Гейденгайном. $\times 160$

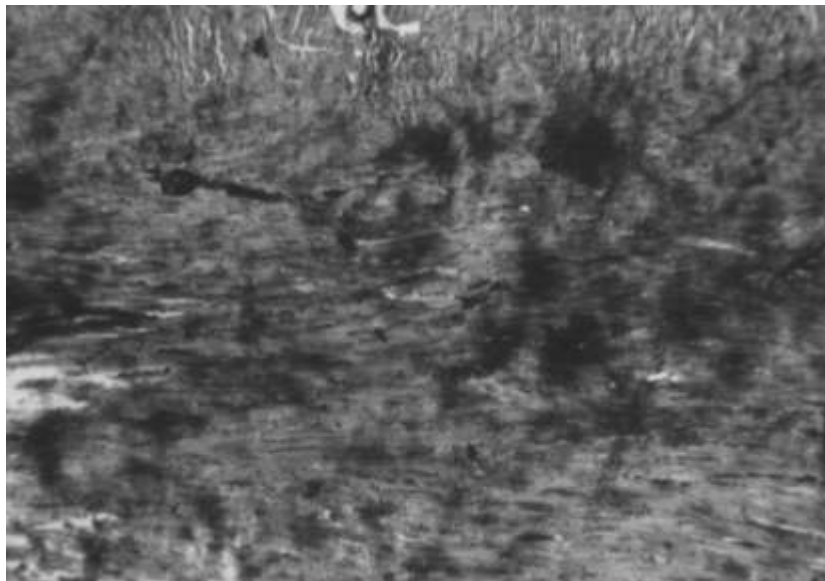


Рис. 6.12. Некрози в серцевому м'язі старого щура-самки через 1 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну. Забарвлення за Гейденгайном. $\times 160$

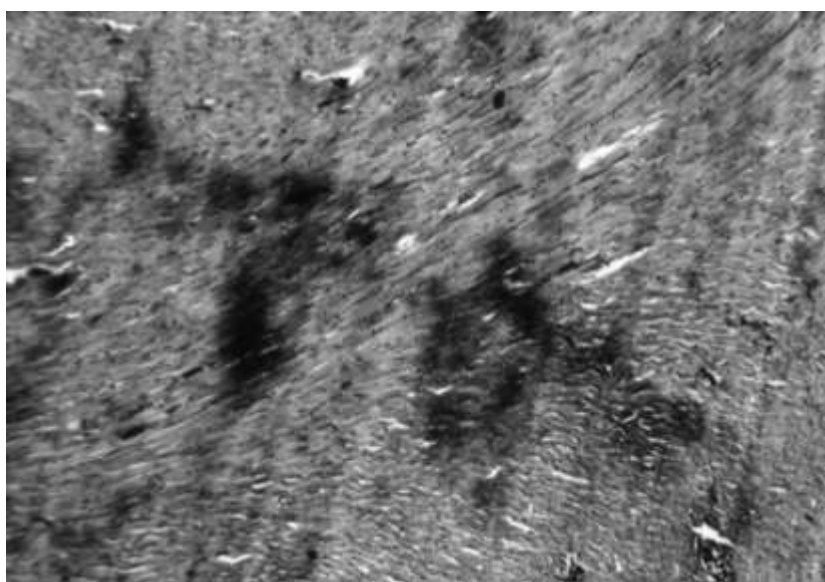


Рис. 6.13. Некрози в серцевому м'язі дорослого щура-самця через 24 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну. Забарвлення за Гейденгайном. $\times 160$

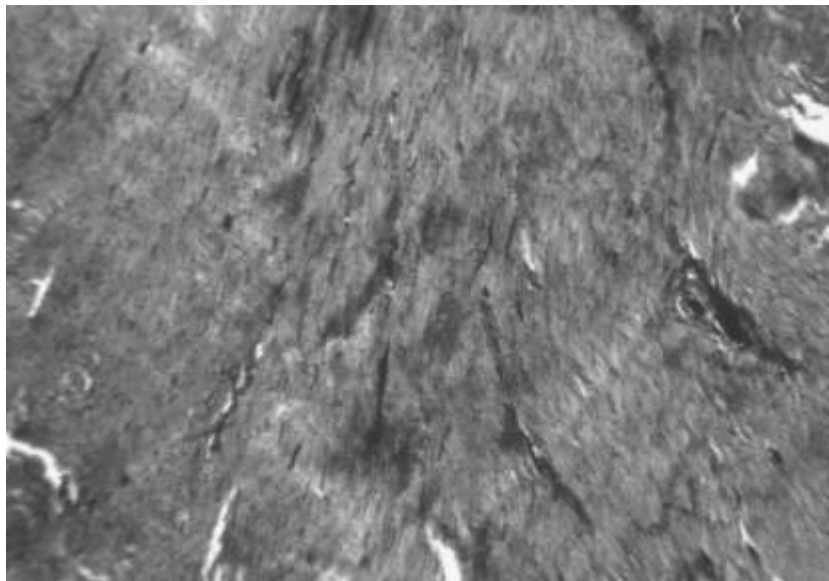


Рис. 6.14. Некрози в серцевому м'язі дорослого щура-самки через 24 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну. Забарвлення за Гейденгайном. $\times 160$

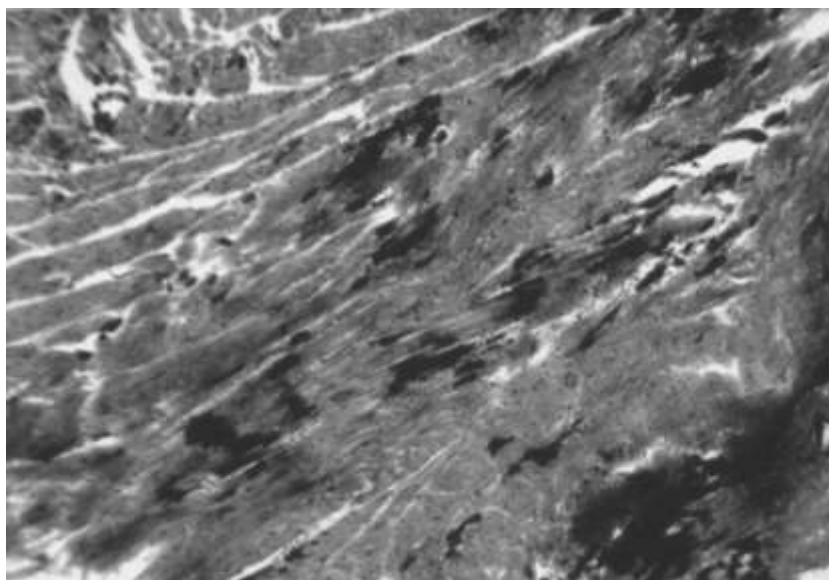


Рис. 6.15. Некрози в серцевому м'язі старого щура-самця через 24 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну. Забарвлення за Гейденгайном. $\times 160$

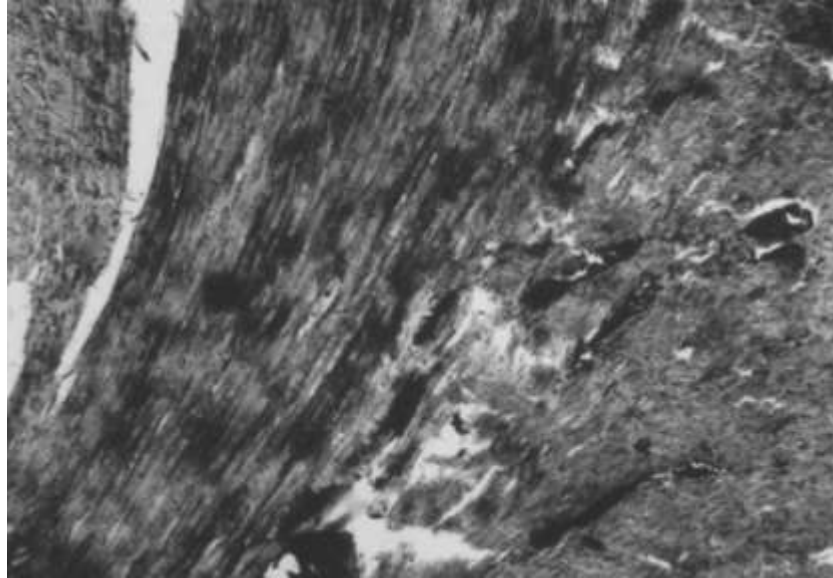


Рис. 6.16. Некрози в серцевому м'язі старого щура-самки через 24 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну. Забарвлення за Гейденгайном. $\times 160$

Кількісний аналіз показав, що через 1 год після введення адреналіну об'ємна частка некрозів в кардіоміоцитах дорослих самців становила 10,1 %, а через 24 год досліджуваний показник збільшився на 59,4 % (табл. 6.1). На відміну від самців, у дорослих самок основна кількість пошкоджених клітин сформувалася вже на 1 год адреналінового пошкодження міокарда і становила 7,6 %. Впродовж доби об'ємна частка некрозів в кардіоміоцитах дорослих самок достовірно не змінилася.

При порівнянні різностатевих дорослих тварин було виявлено переважання кількості некротизованих кардіоміоцитів у дорослих самців, порівняно із самками, на обох етапах дослідження, а саме на 32,9 % на 1 год адреналінового пошкодження міокарда, і на 80,9 % – через 24 год після введення адреналіну. Це свідчить про інтенсивнішу пошкоджуючу дію адреналіну щодо міокарду самців, порівняно із самками, як на початковому етапі розвитку некротичних змін в серцевому м'язі, так і на піку розвитку відповідних змін.

**Відсоток некротизованих кардіоміоцитів у міокарді шлуночків
серця дорослих та старих щурів
при адреналіновому пошкодженні міокарда (n=6, M±m)**

Група тварин	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Дорослі самці	10,1±0,7 ₁	16,1±0,8 ₂
Дорослі самки	7,6±0,5 ₃	8,9±0,6 ₄
Старі самці	15,0±0,7 ₅	18,6±0,7 ₆
Старі самки	17,7±0,8 ₇	21,8±0,8 ₈
Примітка. $P_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,02$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{5-6}<0,01$; $p_{7-8}<0,01$; $p_{5-7}<0,05$; $p_{6-8}<0,02$; $p_{1-5}<0,001$; $p_{2-6}<0,05$; $p_{3-7}<0,001$; $p_{4-8}<0,001$		

На відміну від дорослих, у старих самців через 1 год після введення адреналіну об'ємна частка некрозів в кардіоміоцитах становила 15,0 %, а через добу даний показник зріс на 24,0 %. У старих самок некротичний процес у серцевому м'язі також мав прогресуючий характер, що сприяло збільшенню кількості пошкоджених клітин на 23,2 % до 24 год спостереження.

Порівняння різностатевих старих тварин показало, що вже на 1 год після введення адреналіну відсоток пошкоджених кардіоміоцитів у самок був на 18,0 % більшим, ніж у самців. На 24 год адреналінового пошкодження міокарда відмінність становила 17,2 %.

Отже, на відміну від дорослих, у старих щурів за адреналінового пошкодження міокарда спостерігалось інтенсивніше ураження більшої кількості кардіоміоцитів у самок, порівняно із самцями.

Найбільш істотна відмінність спостерігалася при порівнянні кількості некрозів у міокарді дорослих і старих щурів в межах однієї статі. Як у самців, так і у самок даний показник був значно більшим у старих особин. Проте у самок така відмінність була виражена більше. Так, на 1 год розвитку

некротичного процесу в старих самок об'ємна частка некрозів у міокарді шлуночків була в 2,3 раза більшою, ніж в дорослих, а у самців – лише на 48,5 %. На 24 год адреналінового пошкодження міокарда у старих самок було виявлено в 2,5 раза більше некротизованих міокардіальних клітин, ніж у дорослих, а у старих самців – на 15,5 %.

Прогресуючий, на відміну від самок, характер некротичного процесу в міокарді дорослих самців у динаміці розвитку АПМ може бути наслідком більшої чутливості адренорецепторів міокарда, а також накопичення катехоламіну в міокарді, що потенціює його токсичний ефект. Більш виражене пошкодження міокарда старих тварин можна пояснити дефіцитом статевих гормонів, віковими змінами обміну речовин та обмеженням адаптаційних можливостей організму, що особливо характерно для старих самок. Відомо, що естрогени мають антиоксидантні властивості, і, очевидно, це сприяє зменшенню кардіотоксичного впливу адреналіну, а їх дефіцит, зумовлений віковими змінами, лише посилює негативні ефекти катехоламіну.

У цілому, результати досліджень, описаних в даному розділі, дозволяють стверджувати, що:

1. Уведення адреналіну в кардіотоксичній дозі спричиняє загибель щурів, кількість яких залежить від статі та віку. Серед дорослих особин частіше гинуть самці, серед старих – самки. Кількість летальних випадків, викликаних гіперкатехоламініемією, серед старих тварин є більшою, ніж у дорослих.

2. Старіння супроводжується якісно аналогічними, незалежно від статі, віковими змінами у міокарді щурів.

3. Ступінь некротичного пошкодження кардіоміоцитів адреналіном залежить від статі та віку тварин. Адреналін в дозі 1 мг/кг викликає інтенсивніше пошкодження міокарда шлуночків дорослих самців, порівняно з дорослими самками, і старих самок, порівняно зі старими самцями.

Старіння сприяє більш суттєвому пошкодженню міокарда адреналіном, особливо у самок щурів.

Матеріали даного розділу було висвітлено в публікаціях [25, 30].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У найближчому майбутньому серцево-судинні захворювання, особливо ішемічна хвороба серця та її найважча форма – інфаркт міокарда – залишатимуться однією з основних причин людської смертності [16, 145, 180, 226]. Очевидним є і глобальний процес постаріння населення. При цьому середня тривалість життя здорових жінок у економічно розвинутих країнах світу на 5,6 року більша, ніж у чоловіків [110], проте за наявності ішемічної хвороби серця, особливо її ускладнених форм, така жіноча перевага зникає, а прогноз для здоров'я і життя жінок стає гіршим, ніж для чоловіків [34, 114, 136]. Насамперед, це стосується жінок у періоді менопаузи та тих, хто переніс оваріектомію [144, 192, 211]. Відома вікова залежність розвитку, важкості перебігу і наслідків ішемічної хвороби серця: саме ця патологія є причиною смерті людей віком 65 років у 80 % випадків [135]. Оскільки в процесі старіння зменшуються адаптаційні можливості організму, цілком аргументованим є твердження про наявність вікових змін у діяльності серця старих людей у стані спокою і настанні ще більш виражених змін, порівняно з дорослими людьми, при дії пошкоджуючих факторів, зокрема, за фізичного та психо-емоційного стресу [7, 20, 87]. Доведено, що за стресових впливів, ішемії та гіпоксії міокарда розвивається гіперкатехоламінемія, особливо гіперадреналінемія, якій належить домінуюча роль у пошкодженні серцевого м'яза [35]. В експериментальних умовах кардіотоксичні ефекти катехоламінів моделюють шляхом введення пошкоджуючих доз адреналіну або штучно синтезованих його аналогів [112, 217, 224]. При введенні великих доз катехоламінів в серцевому м'язі виникають пошкодження, аналогічні до стресорних [2]. Протидіють стресорному ушкодженню міокарда стрес-лімітуючі системи організму, такі як холінергічна [61, 113], опіоїдна [79], система оксиду азоту [15, 51, 191, 208], які зазнають також вікових змін у старості [165, 203, 223]. При цьому особлива антистресова

роль належить холінергічній ланці автономної нервової системи, адже помірна активація парасимпатичних впливів на серце зменшує його потребу в кисні та енергії [83, 146], сприяє зменшенню виділення норадреналіну з симпатичних терміналей [187], сповільненню нагромадження кальцію в кардіоміоцитах [130], внаслідок чого зменшується ступінь пошкодження міокарда [71]. Окрім того, переважання холінергічних впливів над адренергічними сприяє підвищенню стійкості міокарда до фатальних аритмій, у тому числі за некротичного пошкодження серцевого м'яза [227].

Потрібно зауважити, що у більшості наукових робіт, які стосуються вивчення нейрогуморальної регуляції серцевої діяльності, основна увага приділяється симпато-адреналовим механізмам, тоді як парасимпатичні впливи досліджені значно менше. Попри досить широкий спектр наукових досліджень, спрямованих на вивчення механізмів регуляції серця, дане питання залишається одним із найменш вивчених у загальній проблемі серцево-судинних захворювань [18, 164].

Існують особливості нейрогуморальної регуляції серця, а відтак і його діяльності у фізіологічних та патологічних умовах, залежні від рівня статевих гормонів у організмі. Так, у ряді клінічних та експериментальних робіт було показано природне домінування нормо- та симпатотоніків серед особин чоловічої статі [204], тоді як серед особин жіночої статі було значно більше нормо- та ваготоніків [138, 147], а ступінь некротичного пошкодження міокарда в умовах ішемії у особин жіночої статі є набагато нижчим, ніж у особин чоловічої статі [155]. Доведено існування у головному мозку та серці людини рецепторів до естрогенів та андрогенів [170], а відповідні статеві гормони здатні чинити геномні [168] та негеномні [184] ефекти, оптимізуючи та адаптуючи серцеву діяльність в умовах стресу. Геномна дія статевих гормонів зумовлюється їхньою здатністю з'єднуватися з цитоплазматичними та ядерними рецепторами, а негеномна – з рецепторами клітинних мембран. Найбільш відома кардіопротекторна роль саме жіночих статевих гормонів. Підтвердженням цьому є значне зростання кардіальної патології серед жінок

після розвитку у них дефіциту статевих гормонів внаслідок менопаузи. Натомість серед чоловіків такого різкого росту серцево-судинних захворювань після вікового пригнічення функцій статевих залоз не відбувається [168].

У низці наукових робіт наведені дані про наявність різниці у холінергічній регуляції роботи серця дорослих тварин різної статі за його некротичного пошкодження [99, 113]. Показово, що після кастрації, коли практично нівелюється вплив статевих гормонів на міокард, холінергічні впливи на серцевий м'яз у різностатевих особин хоча і змінюються (насамперед, у самок), проте між ними все ж таки існує статева відмінність [59]. Така особливість деякими вченими пояснюється відмінностями у роботі статевих хромосом та специфікою функції мітохондріальних ДНК [88, 89, 179, 181]. Доведено, що частина нейронів головного мозку, задіяних у регуляцію роботи серцево-судинної системи, містить і ядерні, і мембранні рецептори як до естрогенів, так і до тестостерону [198, 209]. При цьому негеномна дія статевих гормонів, на відміну від геномних механізмів, розвивається значно швидше – від кількох секунд до кількох хвилин – внаслідок запуску через вторинні месенджери каскаду реакцій, спрямованих на збільшення іонів кальцію у цитозолі, активацію протеїнкінази А та С [184]. Внаслідок складності і багатовекторності нейрогуморальних впливів на діяльність серця, роль статевих гормонів та парасимпатичного відділу автономної нервової системи у розвитку катехоламінового пошкодження міокарда, все ж залишається дискусійною темою для науковців [132, 168]. При цьому у доступних наукових джерелах практично відсутня інформація про стан холінергічної регуляції міокарда у віковому та статевому аспектах водночас. Необхідність комплексного аналізу вікових і статевих особливостей холінергічних впливів на реакції системи кровообігу за умови адреналінового пошкодження міокарда, особливо у особин жіночої статі, зумовило доцільність проведення нашого дослідження.

Як відомо, оцінка варіабельності серцевого ритму є найбільш інформативним неінвазивним методом дослідження стану периферичної ланки автономної регуляції серцевого ритму та визначення співвідношення ваго-холінергічних і симпато-адреналових впливів на серце [5, 6, 90, 126, 193]. Зниження показників варіабельності серцевого ритму свідчить про порушення вегетативного контролю серцевої діяльності, що погіршує прогноз захворювання. Ми оцінювали стан периферичної ланки автономної регуляції серцевого ритму методом варіаційної кардіоінтервалометрії, визначаючи варіаційний розмах величин кардіоінтервалів, моду, амплітуду моди та індекс напруження.

У дорослих самок спостерігалось переважання дії холінергічної ланки автономної нервової системи на ритм серця за рахунок меншого адренергічного впливу. В процесі старіння у тварин розвивалася брадикардія. Це може пояснюватися зростанням вмісту колагену в провідній системі серця, що викликає порушення автоматизму синусового вузла і сприяє ослабленню адренергічних впливів на пейсмейкерні клітини, розвитком їхньої гіпоксії та загибелі частини з них [23]. У старих самок мало місце зростання напруження систем регуляції, яке виявлялося в активації адренергічної та ослабленні впливу холінергічної ланки. Про це свідчило зростання при старінні індексу напруження. Подібно змінювалися M_0 (зросла на 25,2 %, $p < 0,001$) та AM_0 (зросла на 60,8 %, $p < 0,001$). Значення показника ΔX у старих шурів було меншим, ніж у дорослих, при цьому більш суттєвих змін зазнали самки (зменшення ΔX у них становило 43,4 %, $p < 0,001$), порівняно із самцями (23,8 %, $p < 0,001$). Така відмінність свідчить, що процес старіння більш суттєво позначається на стані автономної нервової системи в особин жіночої статі, відображає значне зменшення у них холінергічного контролю за діяльністю серця і створює негативне тло для формування адаптаційно-компенсаторних реакцій в умовах гіперадреналінемії.

Розвиток некротичного процесу в міокарді старих самців супроводжувався посиленням ролі холінергічної ланки автономної нервової

системи в регуляції серцевої діяльності, що було наслідком лише зменшення адренергічного впливу на серце через гуморальний та нервовий канали. Свідченням цьому було достовірне збільшення величин M_0 (на 1 год АПМ, у порівнянні з інтактними тваринами, – на 52,8 % ($p < 0,001$); через добу значення даного показника поверталось до вихідного рівня) та зменшення AM_0 (на 24 год АПМ, у порівнянні з інтактними тваринами, – на 23,5 % ($p < 0,02$)), зменшення індексу напруження систем регуляції та посилення брадикардії.

Відомо, що при старінні змінюється реакція гемодинамічного центру на дію гормонів, а вікові зміни системної реакції на адреналін у старості можуть бути пов'язані як з прямим, так і з опосередкованим його впливом на серцево-судинну систему. Розвиток брадикардії при введенні великих доз адреналіну може пояснюватися його потраплянням у ліквор та впливом на центральні нейрони блукаючого нерва [50]. В літературі існують дані, які свідчать як про збільшення чутливості серцево-судинної системи людей до дії адреналіну у старості [21], так і про зменшення його впливу на гемодинаміку і частоту серцевих скорочень при зростанні імовірності розвитку аритмій [217]. Щодо змін адренорецепторів у старості, наукова інформація є суперечливою. Є дані, що їхня кількість у міокарді старих щурів не змінюється, а зменшується лише густина розподілу [50], інформація про достовірне зростання [162], або, навпаки, зменшення [77, 112] їхньої кількості в міокарді. Проте у більшості досліджень автори виявляли при старінні зниження реактивності серцево-судинної системи та вираженості максимально можливої відповіді на введення катехоламінів.

Проведені нами дослідження показали, що розвиток некротичного процесу в міокарді тварин характеризувався наявністю чіткої залежності реакції автономної нервової системи від віку та статі тварин. Важливо, що розвиток адреналінового пошкодження міокарда як у дорослих, так і в старих самок не викликав суттєвих змін показників кардіоінтервалографії. Проте виникнення некротичних змін у серці останніх відбувалося на тлі значного

напруження регуляторних механізмів, що свідчить про дисбаланс у проявах функціональної активності ланок автономної нервової системи. Якщо у дорослих самців за умов некрозоутворення активація стрес-лімітуючої холінергічної ланки автономної нервової системи виявлялася лише через добу, то в старих самців це відбувалося вже на етапі початкових змін. Разом з тим динаміка показників кардіоінтервалографії у старих самців в умовах адреналінового пошкодження міокарда мала дещо інше спрямування. Зокрема, реакція холінергічної ланки автономної регуляції виникала вже через 1 год після введення токсичної дози адреналіну і зберігалася на 24 год модельованої патології.

В цілому, можна констатувати, що процес старіння більш суттєво позначився на стані автономного контролю серця самок щурів і характеризувався значним зниженням ролі холінергічної ланки автономної регуляції. Натомість відносна перевага симпатичних впливів над парасимпатичними, яка спостерігалася у дорослих самців, зникала у старості, що узгоджується з даними [106]. Розвиток некротичного процесу в міокарді щурів, спричинений введенням кардіотоксичної дози адреналіну, супроводжувався чіткою реакцією автономної нервової системи, яка була залежна від віку та статі тварин.

Відомо, що холінореактивність міокарда значною мірою визначає ефективність функціональної адаптації серця в умовах ішемії, гіпоксії чи стресу. Це явище тісно пов'язане з чутливістю периферичних холінорецепторів. Як відомо, мускаринові холінорецептори містяться і в передсердях, і в шлуночках, проте густина їхнього розташування переважає в останніх [71, 187]. Частіше М-холінорецептори зустрічаються в ендокарді, ніж в епікарді. Вони розміщуються на Т-трубочках кардіоміоцитів, коронарних артеріях (включаючи їхні найдрібніші гілочки), мембранах капілярних ендотеліоцитів, а також у значній кількості містяться на клітинах синоатріального та атріовентрикулярного вузлів. Логічно припустити, що зміни, які відбуваються з даними структурами серця в старості, а також при

введенні токсичної дози адреналіну, призводять до змін активності М-холінорецепторів.

Як показали наші дослідження чутливості серця до введення ацетилхоліну, в групі дорослих тварин вона була більшою у самок. Перевага над показниками самців спостерігалася як в контролі (у 2,2 раза ($p < 0,001$)), так і при розвитку патологічних змін в міокарді (на 24 год розвитку АПМ – у 1,8 раза ($p < 0,001$)). Особливістю пристосування серця дорослих самок до токсичної дії адреналіну була активна перебудова чутливості постсинаптичних холінорецепторів, що не було характерним для дорослих самців. Інша картина спостерігалася у старих тварин: старіння сприяло зниженню холінореактивності міокарда як у самців (на 78,3 % ($p < 0,001$)), так і у самок щурів, однак більшою мірою – в останніх (в 3,1 раза ($p < 0,001$)). За розвитку некротичного процесу в міокарді чутливість холінорецепторів синусового вузла до ацетилхоліну у старих самців збільшувалася (на 1 год АПМ – на 23,9 % ($p < 0,05$), на 24 год – на 56,5 % ($p < 0,001$)), а в самок – не змінювалася, що може свідчити про інертність у них адаптаційно-компенсаторних механізмів.

Вікове зниження інтенсивності брадикардії, яка виникала у відповідь на внутрішньовенне введення ацетилхоліну в дозі 50 мкг/кг, також супроводжувалося менш інтенсивними негативними хронотропними реакціями серця на електричне подразнення блукаючого нерва. Слід зазначити, що за розвитку некротичного процесу в міокарді у дорослих тварин більш активні зміни чутливості серця до подразнення блукаючого нерва виникали у самок, що свідчить про кращу у них, порівняно з самцями, адаптацію до пошкоджуючих впливів. У старих тварин за аналогічних модельованих умов суттєвіше зменшувалася інтенсивність брадикардії також у тварин цієї статі. Якщо зменшення чутливості до ендogenous ацетилхоліну, що виділяється при електростимуляції блукаючого нерва, може пояснюватися зменшенням запасів даного медіатора в міокарді внаслідок вікових змін у його метаболізмі, а також токсичним впливом

адреналіну на серцевий м'яз, то зниження чутливості до екзогенного ацетилхоліну у старих щурів могло відбуватися як результат зміненої вікової реакції серця на відносно велику дозу даної речовини. На нашу думку, на таку реакцію старих тварин впливало і вікове зменшення кількості міокардіальних холінорецепторів, а також зниження вмісту статевих гормонів. Отримані нами результати корелюють із даними [100], які свідчать про зниження хронотропної реакції серця у старих щурів при подразненні блукаючого нерва та введенні метахоліну. З іншого боку, частина літературних джерел логічно доводять факт збільшення чутливості М-холінорецепторів до введення ацетилхоліну у старості [23]. Такі протиріччя можна пояснити, насамперед, різним дозуванням даного медіатора та його аналогів у експериментальних дослідженнях. Встановлено, що інтенсивність брадикардії при введенні ацетилхоліну та при електростимуляції блукаючого нерва корелює з вираженістю активації гуанілатциклази та рівнем цГМФ у міокарді [49]. При введенні дорослим і старим щурам порогової дози ацетилхоліну (0,5 мкмоль) активність гуанілатциклази та рівень цГМФ суттєвіше збільшувалися у міокарді старих тварин, це відображало вищу чутливість до малих доз ацетилхоліну. Проте при збільшенні концентрації ацетилхоліну до 2 мкмоль більш виражений ефект спостерігався вже у дорослих тварин [50].

Через те, що максимальне вивільнення ацетилхоліну із холінергічних терміналей, які контактують із кардіоміоцитами синоатріального вузла, у відповідь на електричне подразнення блукаючого нерва спостерігається протягом першої хвилини, окремо було проаналізовано максимальний ступінь брадикардії на кожному 10-секундному інтервалі від початку подразнення. Це дозволяє отримати додаткові дані про запаси ацетилхоліну в пресинаптичних терміналях, особливості функціональної адаптації холінорецепторів міокарда до умов тривалої стимуляції. Значне сповільнення серцевого ритму впродовж перших секунд електростимуляції периферичного відрізка блукаючого нерва виникає внаслідок раптового та значного

вивільнення ацетилхоліну з пресинаптичних везикул. Оскільки запас медіатора у нервових закінченнях зменшується протягом подальшої електростимуляції, це призводить до зменшення його робочої концентрації у синаптичній щілині та має наслідком менше виражені негативні хронотропні ефекти, тривалість яких залежить також від активності гідролізу медіатора та функціональної десенситизації. Враховуючи отримані нами дані, які свідчать про зменшення, викликане старінням, вмісту ацетилхоліну та активності його гідролізу в передсердях, можна думати про значне порушення як утворення медіатора, так і його виділення при активації блукаючого нерва. Виходячи зі сказаного, постає питання про генез брадикардії у старих тварин. В цьому відношенні важливі дані деяких авторів, що у старих тварин брадикардія, якою реагує серце на електричне подразнення блукаючого нерва, більше пов'язана з атріовентрикулярною блокадою, в той час як у дорослих тварин вона має переважно синусовий генез. При цьому у старих особин частіше розвиваються екстрасистоли, що свідчить про зростання електричної нестабільності серця в старості [68, 228].

Проведений нами аналіз відповідних показників, характерних для старих тварин, виявив суттєве зменшення чутливості серця до стимуляції блукаючого нерва лише у самок. Розвиток некротичного процесу в міокарді старих самців відбувався за аналогічних до дорослих особин показників чутливості серця до ендogenous ацетилхоліну. У старих самок реалізація кардіонекрозогенного ефекту адреналіну відбувалася в умовах значного дефіциту запасів ацетилхоліну в пресинаптичному відділі, про що свідчить значне зменшення інтенсивності брадикардії, яка виникала у відповідь на подразнення блукаючого нерва, та її тривалості в процесі хвилинної електричної стимуляції нерва.

Можна вважати, що суттєвіше зниження чутливості холінорецепторів міокарда у старих самок щурів свідчить про важливу роль естрогенів як модуляторів активності цих рецепторів. Це підтверджується даними А.М. Dart et al. [106], якими було доведено модулюючий вплив статевих

гормонів на синтез та метаболізм ацетилхоліну та катехоламінів у периферичних нейронах. Введення естрогенів та прогестерону самкам щурів після оваріектомії супроводжувалося збільшенням кількості та густини мускаринових холінорецепторів у серці [157].

У зв'язку з тим, що реалізація парасимпатичних впливів на міокард відбувається через ацетилхолін, важливо було дослідити та порівняти його вміст у міокарді передсердь та шлуночків самців і самок у віковому аспекті та в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда. Суттєво, що за умов гострої гіпоксії та дисметаболических змін у міокарді даний медіатор сприяє покращенню поглинання глюкози та обмеженню процесів ліпопероксидації, зумовлених гіперадреналінемією [71, 222].

Аналіз результатів проведеного дослідження показав, що концентрація ацетилхоліну та загальна холінестеразна активність міокарда у тварин обох статей зменшувалася в напрямку від передсердь до шлуночків, що відповідає густоті розташування нервових структур у даних відділах серця [56]. Як розвиток адреналінового пошкодження міокарда піддослідних тварин, так і старіння супроводжувалися зниженням вмісту ацетилхоліну та водночас пригніченням його гідролізу в передсердях і шлуночках. Як відомо, вміст ацетилхоліну в передсердях залежить від його виділення з пресинаптичних структур, а в шлуночках – здебільшого від його синтезу та гідролізу, інтенсивність якого відображає загальна холінестеразна активність міокарда [52]. Виявлене нами пригнічення загальної холінестеразної активності міокарда передсердь і шлуночків можна розглядати як прояв адаптаційного процесу в даних патологічних умовах, що сприяло збереженню запасів ацетилхоліну.

Характеризуючи динаміку вмісту ацетилхоліну в дорослих тварин, слід зазначити, що в самців розвиток адреналінового пошкодження міокарда зумовлював значне і прогресуюче зниження його концентрації як в передсердях, так і в шлуночках. У самок на 1 год після введення адреналіну у кардіотоксичній дозі вміст ацетилхоліну в передсердях залишався

стабільним, зменшення на 29,4 % ($p < 0,02$) реєструвалося лише на етапі максимальних патологічних змін в міокарді, а в шлуночках дефіцит медіаторної речовини розвивався ще менш інтенсивно. І на 1, і на 24 год адреналінового пошкодження міокарда в передсердях і шлуночках самок вміст ацетилхоліну був більшим, ніж у самців, що свідчить про кращі умови кардіопротекції. Отримані нами результати узгоджуються із даними Н.А. Барбараш и соавт. [66], які свідчать про наявність більшого вмісту ацетилхоліну в серцях інтактних самок мишей, порівняно з самцями, та більш швидку інактивацію екзогенного адреналіну у жінок, ніж у чоловіків.

Інша ситуація спостерігалася у старих тварин. У групі контролю та на початку розвитку адреналінового пошкодження міокарда відмінностей у вмісті ацетилхоліну в міокарді самців і самок ми не виявили. Однак, через 24 год після введення адреналіну (пік некрозоутворення), на відміну від дорослих особин, рівень ацетилхоліну в міокарді старих самок був меншим, ніж у старих самців (у передсердях – на 22,0 % ($p < 0,001$), у шлуночках – на 16,7 % ($p < 0,01$)). Вища за таких умов активність його гідролізу у старих самців може свідчити про кращі, порівняно зі старими самками, умови синтезу ацетилхоліну та адаптації холінорецепторної системи. Загалом, дефіцит ацетилхоліну, низька реактивність та інерційність холінореактивних структур є факторами, які при некрозогенному пошкодженні суттєво зменшують адаптаційно-компенсаторні можливості організму, в першу чергу, старих самок, для яких особливістю є вікова недостатність активності гонад.

Виявлене в результаті проведених досліджень вікове зменшення вмісту ацетилхоліну та загальної холіностеразної активності міокарда узгоджується з даними досліджень інших авторів. Так, в роботі J.R. Stratton et al. [122] показано, що в у симпатичних гангліях старих щурів значно знижується активність холінацетилази, ключового ферменту в синтезі ацетилхоліну, що розглядається як фактор адаптації за умови зниження активності гідролізу даного парасимпатичного медіатора. Показово, що старіння щурів по-

різному впливає також на вміст катехоламінів: для старих самців характерним є вікове зменшення, що не типово для старих самок [168].

Порівнюючи показники, отримані при дослідженні тварин різного віку, можна бачити, що адреналінове пошкодження міокарда призводило до поглиблення дефіциту ацетилхоліну, особливо його медіаторної фракції, та зменшення загальної холінестеразної активності міокарда, що було більш характерним для дорослих самців і старих самок щурів. Така особливість змін вмісту ацетилхоліну та активності його гідролізу в серцевому м'язі певною мірою підтверджує важливу роль естрогенів, як регуляторів згаданих вище процесів.

Вікові зміни кардіоміоцитів, а також їхнє пошкодження токсичною дозою адреналіну виникають на ґрунті метаболічних розладів, які призводять до порушення цілісності клітинних мембран. Важливими та інформативними маркерами цього є, зокрема, зміни вмісту метаболітів пероксидного окиснення ліпідів. Відомо, що адреналін у великих концентраціях сприяє розвитку гіпоксії міокарда внаслідок формування невідповідності між потребою міокарда в кисні та його реальним надходженням, внаслідок чого активуються процеси пероксидного окиснення ліпідів [2, 37, 199, 131].

Наші дослідження показали, що реалізація кардіонекрозогенного ефекту адреналіну через активацію пероксидного окиснення ліпідів мала більш негативні наслідки у серці старих самок, про що свідчило інтенсивніше нагромадження продуктів ліпопероксидації та депресія системи антиоксидантів. Враховуючи те, що метаболіти адреналіну самі по собі є токсичними продуктами (адренохром), які провокують пошкодження мембран, а також активують процеси ліпопероксидації, зменшення активності ферментів антиоксидантної системи є негативним явищем. Особливе значення тут відводиться каталазі, яка відповідає за захист супероксиддисмутази від пошкодження шляхом інактивації надміру утворених агресивних перекисних метаболітів. В даному випадку суттєвішу,

ніж у старих самців, депресію супероксиддисмутази у старих самок можна пояснити недостатньою активністю каталази на етапі гіперадреналінемії (1 год адреналінового пошкодження міокарда), що мало наслідком інтенсивніше накопичення дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду. Встановлені факти можуть бути ще одним доказом важливої ролі жіночих статевих гормонів як антиоксидантів, адже також і їх дефіцитом в умовах старіння жіночого організму можна пояснити високу вразливість міокарда самок до негативного впливу адреналіну. Такий висновок підтверджується дослідженнями, в яких показано, що розвиток адреналінового пошкодження міокарда в гонадектомованих дорослих самок характеризується суттєвою активацією пероксидного окиснення ліпідів [53]. Однак, повної відповідності, за даними процесів ліпопероксидації та стану антиоксидантної системи, у наслідках дефіциту естрогенів в організмі гонадектомованих та старих тварин, зокрема самок, не спостерігається. Показано, що в гонадектомованих дорослих самок розвиток адреналінового пошкодження міокарда характеризується не лише нагромадженням продуктів ліпопероксидації, але й компенсаторним посиленням активності антиоксидантної системи (особливо супероксиддисмутази). За тими ж даними, гонадектомія самців взагалі не позначається на перебізі адреналінового пошкодження міокарда. В наших дослідках ми спостерігали недостатню реакцію антиоксидантної системи як у старих самців, так і в старих самок. Можна вважати, що при старінні треба рахуватися не тільки з дефіцитом статевих гормонів, але й з процесом виснаження захисних сил організму, які представлені ферментами антиоксидантної системи.

Порівняння інтенсивності мембраноруйнівних процесів у щурів у віковому аспекті показало, що введення кардіотоксичної дози адреналіну викликає більш суттєву активацію пероксидного окиснення ліпідів в міокарді дорослих самців та старих самок. Реакція антиоксидантної системи в умовах накопичення продуктів ліпопероксидації теж мала чітку вікову залежність. Краща захищеність міокарда дорослих самок в умовах гіперадреналінемії

була наслідком більшої активності супероксиддисмутази та каталази, а значна депресія цієї ланки антиоксидантного захисту міокарда у старих самок, на нашу думку, суттєво сприяла процесам ліпопероксидації, про що свідчило накопичення дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду.

Як відомо, активність ферментів антиоксидантного захисту залежить від нейро-ендокринної регуляції [203]. Отримані нами результати корелюють із наведеними вище даними про зниження вираженості стрес-лімітуючих холінергічних впливів на міокард у старих самок. Останнє було підтверджено показниками варіаційної кардіоінтервалометрії, вивченням чутливості міокарда до ендо- та екзогенного ацетилхоліну, безпосереднім визначенням вмісту ацетилхоліну та загальної холінергічної активності у міокарді тварин. Усі перераховані показники відображали суттєве зменшення ролі холінергічних механізмів у функціонуванні міокарда старих самок.

Підтвердженням значення інтенсивності пошкоджуючого впливу адреналіну в залежності від віку та статі тварин можуть бути аналіз летальних випадків після введення даного катехоламіну, морфологічні зміни у серцевому м'язі, що розвиваються внаслідок метаболічних і функціональних зрушень у його діяльності.

Після введення адреналіну в дозі 1 мг/кг частина щурів загинула протягом 10-20 хвилин після ін'єкції. Причинами загибелі були набряк легень або фатальні аритмії як наслідок порушення електричної стабільності кардіоміоцитів [35]. Прослідковувалася вікова та статева відмінність у кількості летальних випадків: частіше гинули старі щури. Проте, якщо серед старих самців кількість загиблих особин, у порівнянні з дорослими, збільшилася в 1,5 раза, то у старих самок – в 4,0 рази. Окрім того, якщо серед дорослих тварин після введення кардіонекрозогенної дози адреналіну самці гинули в 2,0 рази частіше, ніж самки, то серед старих тварин загибель самок перевищувала загибель самців лише на 30 %. Підсумовуючи наведене і виходячи з аналізованого показника, можна стверджувати, маючи на увазі, однак, відносно невеликий кількісний склад тварин у групах, про зменшення

толерантності організму старих тварин до адреналіну в кардіотоксичній дозі, особливо у самок.

Результати дослідження структури міокарда шлуночків показали, що після введення токсичної дози адреналіну виникають ознаки пошкодження судин мікроциркуляторного русла, периваскулярний та інтерстиціальний набряки, порушення структури саркоплазми і ядра кардіоміоцитів, некротичні та некробіотичні зміни кардіоміоцитів, явища еозинofilії. Ці патологічні зміни виявлялися вже через 1 год після введення адреналіну і наростали до 24 год адреналінового пошкодження міокарда, що можна пояснити збільшенням чутливості адренорецепторів міокарда до адреналіну, зростанням його концентрації в серцевому м'язі та прогресуванням метаболічних порушень [2, 53].

Хоча структурні зміни в міокарді були якісно ідентичними у тварин однієї вікової групи в аналогічні терміни дослідження, кількість некрозів за даними морфометрії була більшою у дорослих самців, порівняно із самками (відповідно на 32,9 % ($p < 0,02$) і 80,9 % ($p < 0,001$)), та у старих самок, порівняно із самцями (відповідно на 18,0 % ($p < 0,05$) і 17,2 % ($p < 0,02$) через 1 і 24 год після введення адреналіну). У віковому аспекті більш значне пошкодження міокарда токсичною дозою адреналіну спостерігалось у старих щурів, особливо у самок. Так, на 1 год розвитку некротичного процесу у старих самок об'ємна частка некрозів в міокарді шлуночків була в 2,3 раза більшою, ніж у дорослих ($p < 0,001$), тоді як у старих самців – лише на 48,5 % ($p < 0,001$). На 24 год адреналінового пошкодження міокарда у старих самок було виявлено в 2,5 раза більше некротизованих кардіоміоцитів, ніж у дорослих ($p < 0,001$), а у старих самців – лише на 15,5 % ($p < 0,05$).

Інтенсивніше пошкодження міокарда у старих тварин можна пояснити підвищенням при старінні чутливості адренорецепторів міокарда до катехоламінів, дефіцитом статевих гормонів, віковими змінами обміну речовин та обмеженням адаптаційних можливостей організму, що особливо характерно для старих самок. Відомо, що естрогени мають антиоксидантні

властивості, що, слід вважати, сприяє зменшенню кардіотоксичного впливу адреналіну, а їх дефіцит, зумовлений віковими змінами, посилює негативні ефекти катехоламіну. Підтвердженням цього є добре задокументовані факти про більшу, порівняно з чоловіками, смертність жінок з низьким рівнем жіночих статевих гормонів (насамперед, у старості або ж після оваріектомії) після перенесеного інфаркту міокарда [84, 129].

Таким чином, ступінь некротичного пошкодження міокарда шлуночків адреналіном залежить, за нашими даними, не тільки від тривалості розвитку патологічного процесу, але й віку та статі тварин. Результати проведених досліджень свідчать про відповідну взаємозалежність у розвитку функціональних, метаболічних і, певною мірою, структурних змін у серцевому м'язі щурів, які виникають при старінні та адреналіновому пошкодженні міокарда, що цілком узгоджується із теорією стрес-вік синдрому [49]. Проведені дослідження виявили також статеві відмінності в адаптаційних змінах діяльності серця та метаболізмі міокарда після введення токсичної дози адреналіну, які мають місце у дорослих та старих щурів. Різниця зумовлена не тільки рівнем статевих гормонів, але й особливостями холінергічної регуляції серцевої діяльності, яка суттєво змінюється в процесі старіння, обмежуючи адаптаційні можливості організму щурів, особливо самок, в умовах різкого збільшення концентрації адреналіну в крові. Переважання холінергічних впливів у регуляції серцевої діяльності дорослих самок автономною нервовою системою сприяє кращій, порівняно із самцями, кардіопротекції. У старих тварин, за зменшеного вмісту статевих гормонів, спостерігається значне зниження ролі холінергічних механізмів у протекції міокарда від токсичної дози адреналіну, що більш характерно для самок. Виявлений факт є черговим доказом важливої ролі статевих гормонів, насамперед, естрогенів, у формуванні компенсаторно-адаптаційних реакцій за участі холінергічних механізмів в умовах пошкодження міокарда.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, що полягає у встановленні особливостей автономної регуляції серцевого ритму, чутливості холінорецепторів, вмісту та активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну, особливостей метаболічних та структурних змін в міокарді при пошкодженні адреналіном у старих щурів залежно від статі.

1. У процесі старіння щурів посилюється вплив адренергічної ланки автономної нервової системи на діяльність серця та зменшується вплив холінергічної. Інтенсивність змін, зумовлених старінням, більшою мірою виявляється у самок.

2. Пошкодження міокарда старих щурів адреналіном викликає інший, ніж у дорослих, та залежний від статі характер функціональної перебудови автономної нервової системи, що в старих самців характеризується обмеженням адренергічних впливів на діяльність серця, посиленням брадикардії, а в старих самок – відсутністю функціональної перебудови ланок автономної регуляції на тлі значного напруження регуляторних механізмів.

3. Старіння щурів супроводжується зниженням чутливості постсинаптичних холінорецепторів міокарда до введення ацетилхоліну в дозі 50 мкг/кг, більш інтенсивним у самок (у самців – в 1,8 раза, $p < 0,001$; у самок – в 3,1 раза, $p < 0,001$). Розвиток некротичного процесу в серці старих щурів, на відміну від дорослих, супроводжується зростанням у самців та відсутністю у самок змін чутливості холінорецепторів синусового вузла до ацетилхоліну.

4. Спричинене старінням зменшення чутливості серця до електричної стимуляції блукаючого нерва характерне лише для самок (у 2,6 раза, $p < 0,001$). Розвиток некротичного процесу в міокарді старих самців

відбувається за аналогічної до дорослих особин реакції серця на активацію блукаючого нерва, а в старих самок – за зниженої.

5. Старіння щурів характеризується суттєвим зменшенням вмісту ацетилхоліну та активності його ферментативного гідролізу в міокарді передсердь та шлуночків щурів, дана закономірність більшою мірою виявляється в самок. Розвиток некротичного процесу в серці старих тварин супроводжується поглибленням дефіциту ацетилхоліну, незважаючи на зниження холінестеразої активності міокарда, що в самок є інтенсивнішим, ніж у самців. Динаміка показників, які відображають метаболізм ацетилхоліну при розвитку некротичного процесу в міокарді, є аналогічною в дорослих та старих особин незалежно від статі.

6. Старіння щурів супроводжується активацією мембраноруйнівних процесів у міокарді шлуночків тварин обох статей, про що свідчить накопичення метаболітів пероксидного окиснення ліпідів, більшою мірою в самців, та зменшення активності супероксиддисмутази. Розвиток некротичного процесу в міокарді старих тварин викликає інтенсивніше, ніж у дорослих, зростання активності процесів ліпопероксидації на тлі депресії активності супероксиддисмутази та каталази, що більшою мірою характерне для старих самок.

7. Вікові зміни в структурі міокарда щурів не залежать від статі. Ступінь некротичного пошкодження міокарда адреналіном у старих тварин, порівняно з дорослими, збільшується (у самок – в 2,5 рази, $p < 0,001$; у самців – на 15,5 %, $p < 0,05$). На відміну від дорослих особин, міокард старих самок пошкоджується інтенсивніше, ніж старих самців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов Г. Г. Система кардиомиоцит-капилляр сердца человека в норме и при остром инфаркте миокарда (стереометрическое исследование) / Г. Г. Автандилов, Т. А. Гевондян // Кардиология. – 1979. – Т.19, № 10. – С. 79–83.
2. Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму / О. О. Маркова, І. Л. Попович, А. В. Церковнюк [та ін.] – Київ : Комп'ютерпрес, 1997. – 126 с.
3. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
4. Асанов Э. О. Возрастные особенности интенсивности пероксидного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы при гипоксическом стрессе / Э. О. Асанов, М. В. Беликова // Пробл. старения и долголетия. – 2006. – Т. 15, № 4. – С. 285–290.
5. Баевский Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвук. и функцион. диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108–127.
6. Баевский Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкин. – М. : Наука, 1984. – 221 с.
7. Белозёрова Л. М. Работоспособность и возраст / Л. М. Белозёрова. – Пермь, 2001. – 328 с.
8. Біологічний метод визначення ацетилхоліну в міокарді щурів / В. В. Файфура, Л. М. Сас, Н. Я. Потіха [та ін.] // Мед. хімія. – 2004. – Т.6, № 4. – С. 118–121.
9. Вікові особливості ультраструктурних змін міокарда при гіпоксичному прекодиціюванні та ішемії-реперфузії ізольованого серця щурів /

- А. Г. Портниченко, К. В. Розова, М. І. Василенко [та ін.] // Фізіол. журн. – 2007. – Т. 53, № 4. – С. 27–34.
10. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.
11. Гавриш О. С. Морфофункціональний аналіз ранніх змін структури та метаболізму кардіоміоцитів при гострій коронарній недостатності / О. С. Гавриш, М. А. Конончук, В. В. Вербицький // Фізіол. журн. – 1999. – Т. 45, № 3. – С. 52–60.
12. Гарбузова В. Ю. Каталазная активность в миокарде при стрессе у взрослых и старых крыс / В. Ю. Гарбузова, В. В. Давыдов // Укр. біохім. журн. – 1999. – Т. 71, № 1. – С. 83–85.
13. Гольбер А. М. Тиреотоксическое сердце / А. М. Гольбер, В. И. Кандрор. – М. : Медицина, 1972. – 344 с.
14. Динаміка активності антиоксидантних ферментів і вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів у стінці кровоносних судин тварин за умов гіперадреналінемії / Р.Ф. Наумко // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, № 3. – С. 30–38.
15. Долман Л. Б. Робота серця та функціональна активність ендотелію залежно від віку і статі людини / Л. Б. Долман, А. В. Коцюруба, Г. В. Косякова [та ін.] // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, № 5. – С. 19–28.
16. Ехнева Т. Л. Заболеваемость болезнями системы кровообращения и смертность от них населения Украины старше трудоспособного возраста за период 1996-2005 гг. / Т. Л. Ехнева, В. Н. Веселова, В. М. Норинская // Пробл. старения и долголетия. – 2007. – Т. 16, № 2. – С. 171–185.
17. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
18. Залесский В. Н. Апоптотический и аутофагический пути гибели клетки при гипертрофии и ремоделировании миокарда (обзор литературы и собственных исследований) / В. Н. Залесский, Л. А. Стаднюк,

- Н. В. Великая // Журн. Акад. мед. наук України. – 2003. – Т. 9, № 4. – С. 699–712.
19. Зінкович І. І. Нейрогуморальна регуляція стійкості до екстремальних впливів при спектральному аналізі варіабельності серцевого ритму / І. І. Зінкович, В. М. Єльський, М. І. Яблчанський // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 4. – С. 119.
20. Казімірко Н. К. Особливості розвитку стрес-реакції при дії екстремальних факторів за умов гормонального дисбалансу / Н. К. Казімірко, В. М. Шанько, В. В. Флегонтова // Фізіол. журн. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 123.
21. Коркушко О. В. Реакция симпато-адреналовой системы на гипоксический стресс у пожилых людей / О. В. Коркушко, Э. О. Асанов, А.В. Писарук [и др.] // Пробл. старения и долголетия. – 2007. – Т. 16, № 1. – С. 3–10.
22. Коркушко О. В. Роль системы микроциркуляции в развитии тканевой гипоксии у людей пожилого возраста / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишнева, В. П. Чижова // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 145–147.
23. Коркушко О. В. Сердечно-сосудистая система и возраст / О. В. Коркушко. – М. : Медицина, 1983. – 176 с.
24. Королёва С. В. Нейропептид У: многообразие и кажущаяся противоречивость функций. Анализ возможных опосредованных эффектов / С. В. Королёва, И. П. Ашмарин // Успехи физиол. наук. – 2000. – Т. 31, № 1. – С. 31–46.
25. Лепявко А. Вікові і статеві особливості ступеню структурних змін міокарда при його адреналіновому пошкодженні за даними морфометричного аналізу / Андрій Лепявко // XIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, ТДМУ імені І.Я. Горбачевського, 27-29 квітня 2009 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 245.

26. Лепявко А. А. Вікові особливості змін активності про- та антиоксидантної систем у міокарді щурів різної статі за його адреналінового пошкодження / А. А. Лепявко, М. Р. Хара // Мед. хімія. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 100–104.
27. Лепявко А. А. Вміст ацетилхоліну та активність холінестерази в міокарді щурів різного віку і статі при адреналіновому пошкодженні серцевого м'яза / А. А. Лепявко // Вісн. наук. досл. – 2009. – № 1. – С. 58–61.
28. Лепявко А. Вміст та активність ферментативного гідролізу ацетилхоліну в серці старих тварин різної статі за розвитку адреналінового пошкодження / Андрій Лепявко // XIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, ТДМУ імені І.Я. Горбачевського, 27-29 квітня 2009 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 246.
29. Лепявко А. А. Гендерні відмінності метаболізму та холінергічних реакцій серця старих щурів в умовах адреналінового пошкодження // А. А. Лепявко, М. Р. Хара // Здобутки клін. і експер. мед. / Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : І наук.-практ. конф., Тернопіль, 6-7 листопада 2008 р. : матеріали конф. – 2008. – № 2. – С. 132.
30. Лепявко А. А. Морфометричний аналіз ступеня структурного пошкодження міокарда у щурів різного віку і статі при дії токсичної дози адреналіну / А. А. Лепявко, М. Р. Хара // Клін. та експер. патол. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 29–31.
31. Лепявко А. А. Порівняльна характеристика автономної регуляції серця, пошкодженого адреналіном, у різностатевих щурів при старінні / А. А. Лепявко, М. Р. Хара // Здобутки клін. і експер. мед. – 2008. – № 1. – С. 44–47.
32. Лепявко А. Статеві відмінності варіаційних пульсограм старих щурів за адреналінового пошкодження міокарда / Андрій Лепявко, Ганна Сатурська // XII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених,

- 31 березня – 2 квітня 2008 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 179.
33. Лишневская В. Ю. Возрастные изменения сосудистой стенки как фактор, предрасполагающий к развитию сосудистой патологии у пожилых людей / В. Ю. Лишневская, Г. П. Федько, Л. А. Бодрецкая // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 148–149.
34. Малацківська О. В. Динаміка профілю ризику серцево-судинних захворювань у жіночій популяції за 25-річний період / О. В. Малацківська // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 3. – С. 49–52.
35. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму / О. О. Маркова. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – 152 с.
36. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
37. Модифікація жирнокислотного складу мембран як фактор захисту міокарда при стресорному його пошкодженні / А. М. Шиш, Т. В. Кукоба, Л. В. Тумановська [та ін.] // Фізіол. журн. – 2005. – Т. 51, № 2. – С. 17–23.
38. Мозжухіна Т. Г. Залежні від віку модифікації потенціалу мітохондрій, що індукують апоптоз / Т. Г. Мозжухіна, А. І. Бажинова, О. Я. Літошенко // Укр. біохім. журн. – 2002. – Т. 74, № 4а (дод. 1). – С. 63.
39. Нехорошкова Ю. В. Влияние психоэмоционального и химического стресса на функциональное состояние симпато-адреналовой системы / Ю. В. Нехорошкова // Фізіол. журн. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 50–51.
40. Особливості метаболізму гонадектомованих щурів при моделюванні гіперадреналемії на тлі зміненої активності холінорецепторів / М. Р. Хара, А. М. Дорохіна, В. Є. Пелих, Г. О. Хара, Р. С. Усинський, А. А. Лепявко, Г. С. Сатурська, Н. Є. Зятковська // Ендокринологія / VII з'їзд ендокринологів України, 15-18 травня 2007 р. : матеріали з'їзду. – 2007. – Т. 12, додаток. – С. 303.

41. Прокопенко Н. А. Возрастно-половые особенности условий выявления болезней в лечебно-профилактических учреждениях / Н. А. Прокопенко // Пробл. старения и долголетия. – 2007. – Т. 16, № 2. – С. 186–194.
42. Пушкина Н. Н. Биохимические методы исследования // Н. Н. Пушкина. – М. : Наука, 1963. – 223 с.
43. Роль оксидативного стресса в сердечно-сосудистой патологии: (Обзор лит.) / О. Н. Ковалева, А. Н. Беловол, М. В. Заика // Журн. Акад. мед. наук України. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 660–670.
44. Семёнова М. А. Роль половых гормонов в сердечно-сосудистой чувствительности к атропину у крыс в условиях покоя и стресса / М. А. Семёнова, О. А. Климова, Т. Г. Анищенко // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2006. – Т. 141, № 3. – С. 270–272.
45. Сметюх Л. Вивчення впливу кардіотоксичної дози адреналіну на процеси ліпопероксидації та антиоксидантний захист міокарда тварин різної статі за застосування даларгіну / Лариса Сметюх, Ганна Сатурська, Андрій Лепявко // XII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 31 березня – 2 квітня 2008 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 188.
46. Суворова И. Н. Возрастные особенности изменения активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы в мозгу крыс при иммобилизационном стрессе / И. Н. Суворова, В. В. Давыдов // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, № 3. – С. 74–78.
47. Сыкало Н. В. Возрастные особенности сосудистых реакций крыс при действии ацетилхолина и нитровазодилаторов / Н. В. Сыкало // Журн. Акад. мед. наук України. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 128–135.
48. Триумфов А. В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы / А. В. Триумфов. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 264 с.
49. Фролькис В. В. Старение и биологические возможности организма / В. В. Фролькис. – М. : Наука, 1975. – 272 с.

50. Фролькис В. В. Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы / В. В. Фролькис, В. В. Безруков, О. К. Кульчицкий. – К. : Наукова думка, 1994. – 248 с.
51. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань / О. О. Мойбенко, В. Ф. Сагач, М. М. Ткаченко [та ін.] // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 11–30.
52. Хара М. Р. Визначення активності холінестерази в міокарді щурів / М. Р. Хара, Л. М. Сас, Н. Я. Потіха [та ін.] // Здоб. клін. і експер. мед. – 2006. – № 2. – С. 110–112.
53. Хара М. Р. Вплив карбахоліну та кастрації на гліколіз, перекисне окиснення ліпідів та антиоксидантну систему міокарда щурів самців і самок при адреналіновому пошкодженні / М. Р. Хара // Мед. хімія. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 102–104.
54. Хара М. Р. Гендерні та вікові відмінності реагування пейсмеркерів синусового вузла на введення природних та синтетичних середників в умовах кардіонекрозу / М. Р. Хара, Г. С. Сатурська, А. А. Лепявко // Безпечна фармакотерапія в Україні : наук.-практ. конф., 29-30 жовтня 2008 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 65–66.
55. Хара М. Р. Гендерні та вікові особливості метаболізму міокарда за умов дії адреналіну та даларгіну / М. Р. Хара, Г. С. Сатурська, А. А. Лепявко // Наукові дослідження – теорія та експеримент 2008 : IV Міжнародна наук.-практ. конф., 19-21 травня 2008 р. : матеріали конф. – Полтава : Інтерграфіка, 2008. – Т. 5. – С. 76–78.
56. Хара М. Р. Зміни рівня ацетилхоліну та холінестеразної активності міокарда за умов адреналінового ушкодження у тварин різної статі та уродженої резистентності до гіпоксії / М. Р. Хара // Вісн. наук. досл. – 2003. – № 2. – С. 88–89.
57. Хара М. Р. Особливості метаболізму та холінергічної регуляції міокарда за його адреналінового пошкодження у старих щурів різної статі /

- М. Р. Хара, А. А. Лепявко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : підсумкова наук.-практ. конф., 13 червня 2008 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 129.
58. Хара М. Р. Особливості холінергічних реакцій ушкодженого адреналіном серця у різностатевих щурів залежно від віку / М. Р. Хара, А. А. Лепявко // Патологія. – 2008. – Т. 5, № 2. – С. 103.
59. Хара М. Р. Особливості холінергічної регуляції серця інтактних і кастрованих самців та самок щурів / М. Р. Хара // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 153–155.
60. Хара М. Р. Порівняльний аналіз вираження метаболічних змін та активності системи оксиду азоту в пошкодженому адреналіном серці старих щурів різної статі / М. Р. Хара, А. А. Лепявко // Мед. хімія / Роль месенджерних систем : наук.-практ. конф., Тернопіль, 12-13 листопада 2007 р. : матеріали конф. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 89.
61. Хара М. Р. Роль холінергічної системи в патогенезі адреналінової міокардіодистрофії у тварин різної статі : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.03.04 „Патологічна фізіологія” / М. Р. Хара. – Тернопіль, 2006. – 32 с.
62. Хара М. Р. Чутливість серця старих щурів різної статі до ендогенного та екзогенного ацетилхоліну в умовах адреналінового пошкодження міокарда / М. Р. Хара, А. А. Лепявко // Бюлетень VII читань ім. В. В. Підвисоцького : наукова конференція, 22-23 травня 2008 р. : матеріали конф. – Одеса : Одеський державний медичний університет, 2008. – С. 94–95.
63. Чевари С. Роль супероксиддисмутази в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Сокей // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
64. Швец В. Н. Возрастные особенности стимуляции пероксидного окисления липидов в сердце крыс при иммобилизационном стрессе /

- В. Н. Швець, В. И. Курипка, В. В. Давыдов // Укр. біохім. журн. – 2002. – Т. 74, № 4а (дод. 1). – С. 193.
65. Шевченко И. Т. Элементы вариационной статистики для медиков / И. Т. Шевченко, О. П. Богатов, Ф. П. Хрипта. – Київ : Здоров'я, 1970. – 107 с.
66. Экстрагенитальные особенности биологии и физиологии женского организма (обзор) / Н. А. Барбараш, М. В. Чичиленко, Н. П. Тарасенко [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2003. – Т. 109, № 3. – С. 53–58.
67. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease / L. Pilote, K. Dasgupta, V. Guru [et al.] // Can. Med. Ass. J. – 2007. – Vol. 176, № 6. – P. 101–115.
68. A 15-year longitudinal follow-up study of heart rate and heart rate variability in healthy elderly persons / H. Tasaki, T. Serita, A. Irita [et al.] // J. Geront. Biol. Sc. Med. Sc. – 2000. – Vol. 55, № 12. – P. 744–749.
69. Abete P. Ischemic threshold and myocardial stunning in the aging heart / P. Abete, A. Cioppa, C. Calabrese // Experimental gerontology. – 1999. – Vol. 34, № 7. – P. 875–884.
70. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the national Heart, Lung and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) / G. O. von Mering, C. B. Arant, T. R. Wessel [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 6. – P. 722–725.
71. Acetylcholine release in human heart atrium: influence of muscarinic autoreceptors, diabetes and age / V. Oberhauser, E. Schwertfeger, T. Rutz [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103, № 12. – P. 1638–1643.
72. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects / T. Laitinen, J. Hartikainen, E. Vanninen [et al.] // J. Appl. Physiol. – 1998. – Vol. 84, № 2. – P. 576–583.

73. Age and gender effects on cardiomyocyte apoptosis in the normal human heart / Z. Mallat, P. Fornes, R. Costagliola [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2001. – Vol. 56, № 11. – P. 719–723.
74. Age and gender effects on heart rate activation associated with periodic leg movements in patients with restless leg syndrome / N. Gosselin, P. Lanfranchi, M. Michaud [et al.] // *Clinical Neurophysiology.* – 2003. – Vol. 114, № 11. – P. 2188–2195.
75. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study / M. M. Redfield, S. J. Jacobsen, B. A. Borlaug [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112, № 15. – P. 2254–2262.
76. Age-associated changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance / K. D. Monahan, F. A. Dinunno, D. R. Seals [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 50, № 1. – P. 284–289.
77. Age-associated reductions in cardiac β_1 - and β_2 -adrenoceptor responses without changes in inhibitory G proteins or receptor kinases / R. P. Xiao, E. D. Tomhave, J. Xiangwu [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101, № 6. – P. 1273–1282.
78. Aging of complex heart rate dynamics // Z. R. Struzik, J. Hayano, R. Soma [et al.] // *Biomedical Engineering.* – 2006. – Vol. 53, № 1. – P. 89–94.
79. Aging, cardiac proenkephalin mRNA and enkephalin peptides in the Fisher 344 rat / J. L. Caffrey, M. O. Boluyt, A. Younes [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1994. – Vol. 26, № 6. – P. 701–711.
80. Aging, progenitor cell exhaustion and atherosclerosis / F. M. Rauscher, P. J. Goldschmidt-Clermont, B. H. Davis [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, № 4. – P. 457–463.
81. Akiyama T. Adrenergic inhibition of endogenous acetylcholine release on postganglionic cardiac vagal nerve terminals / T. Akiyama, T. Yamazaki // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – Vol. 46, № 3. – P. 531–538.

82. Alterations in properties of L-type Ca^{2+} channels in aging rat heart / I. R. Josephson, A. Guia, M. D. Stern [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2002. – Vol. 34, № 3. – P. 297–308.
83. Amano M. Age-associated alteration of sympatho-vagal balance in a female population assessed through the tone–entropy analysis / M. Amano, E. Oida, T. Moritani // *European Journal of Applied Physiology.* – 2005. – Vol. 94, № 5–6. – P. 602–610.
84. Anderson R. D. Gender differences in the treatment for acute myocardial infarction. Bias or biology? // R. D. Anderson, C. J. Pepine // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115, № 7. – P. 823–826.
85. Andreotti F. Women and coronary disease / F. Andreotti, N. Marchese // *Heart.* – 2008. – Vol. 94, № 1. – P. 108–116.
86. Andreu A. L. Reduced mitochondrial DNA transcription in senescent rat heart / A. L. Andreu, M. A. Arbos, A. Perez-Martos [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 1998. – Vol. 252, № 3. – P. 577–581.
87. Angina-induced protection against myocardial infarction in adult and senescent patients. A loss of preconditioning mechanism in aging heart? / P. Abete, N. Ferrara, F. Cacciatore [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30, № 4. – P. 947–954.
88. Anthony M. Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics: Part I. / M. Anthony, M. J. Berg // *J. Womens Health Gend. Based Med.* – 2002. – Vol. 11, № 7. – P. 601–615.
89. Austad S. N. Why women live longer than men: sex differences in longevity / S. N. Austad // *Gender medicine.* – 2006. – Vol. 3, № 2. – P. 79–92.
90. Autonomic response to change of posture among normal and mild-hypertensive adults: investigation by time-dependent spectral analysis / S. Akselrod, O. Oz, M. Greenberg [et al.] // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1997. – Vol. 64, № 1. – P. 33–43.

91. Beneficial effect of prodromal angina pectoris is lost in elderly patients with acute myocardial infarction / M. Ishihara, H. Sato, H. Tateishi [et al.] // *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 139, № 5. – P. 881–888.
92. Bojić M. The effect of gender on vasomotor function of the vascular endothelium and cardiovascular remodelling during aging // M. Bojić, D. Djurić, J. Petrović // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 1999. – Vol. 127, № 3–4. – P. 101–108.
93. Bowie M. W. Pharmacodynamics in older adults: a review / M. W. Bowie, P. W. Slattum // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* – 2007. – Vol. 5, № 3. – P. 263–303.
94. Brenner D. A. Exercise training attenuates age-associated diastolic dysfunction in rats / D. A. Brenner, C. S. Apstein, K. W. Saupe // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, № 2. – P. 221–226.
95. Broadband spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in very elderly subjects / G. Parati, A. Frattola, M. Di Rienzo [et al.] // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 30, № 4. – P. 803–808.
96. Broderick T. L. Effect of gender and fatty acids on ischemic recovery of contractile and pump function in the rat heart // T. L. Broderick, B. Glick // *Gender medicine.* – 2004. – Vol. 1, № 2. – P. 86–99.
97. Cadenas E. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress and aging / E. Cadenas, K. J. Davies // *Free Rad. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 29, № 3–4. – P. 222–230.
98. Can menopausal hormone therapy prevent coronary heart disease? / E. F. Brinton, H. N. Hodis, G. R. Merriam [et al.] // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 19, № 6. – P. 206–212.
99. Cardiac morphology and function in senescent rats: gender-related differences / D. F. Forman, A. Cittadini, G. Azhar [et al.] // *Journal of the American college of cardiology.* – 1997. – Vol. 30, № 7. – P. 1872–1877.

100. Cardiac muscarinic receptors decrease with age. In vitro and in vivo studies / O. E. Brodde, U. Kanschak, K. Becker [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101, № 1. – P. 471–478.
101. Changes in ischemic tolerance and effects of ischemic preconditioning in middle-aged rat hearts / M. Tani, Y. Suganuma, H. Hasegawa [et al.] // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95, № 11. – P. 2559–2566.
102. Chassaing C. Effects of catecholamines on cardiac chronotropic response to vagal stimulation in dogs / C. Chassaing, P. Duchene-Marullaz, M. J. Veyrac // *Am. J. Physiol.* – 1983. – Vol. 245, № 5. – P. 721–724.
103. Colavitti R. Reactive oxygen species as mediators of cellular senescence / R. Colavitti, T. Finkel // *IUBMB Life.* – 2005. – Vol. 57, № 4–5. – P. 277–281.
104. Cowen T. Ageing in the autonomic nervous system: a result of nervetarget interactions? A review / T. Cowen // *Mech. Ageing.* – 1993. – Vol. 68, № 1–3. – P. 163–173.
105. Craft N. Effects of age on intrinsic heart rate, heart rate variability, and AV conduction in healthy humans / N. Craft, J. B. Schwartz // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1995. – Vol. 268, № 4. – P. 1441–1452.
106. Dart A. M. Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system / A. M. Dart, X. J. Du, B. A. Kingwell // *Cardiovasc. Research.* – 2002. – Vol. 53, № 3. – P. 678–687.
107. De Magalhaes J. P. Cells discover fire: employing reactive oxygen species in development and consequences for aging / J. P. de Magalhaes, G. M. Church // *Exp. Gerontol.* – 2006. – Vol. 41, № 1. – P. 1–10.
108. Decrease of muscarinic M2 cholinoreceptor gene expression in the heart of aged rat / S. H. Lo, I. M. Liu, L. W. Huang [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2001. – Vol. 300, № 3. – P. 185–187.
109. Decrease with senescence in the norepinephrine-induced phosphorylation of myofilament proteins in isolated rat cardiac myocytes / M. Sakai,

- R. S. Danziger, J. M. Staddon [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1989. – Vol. 21, № 12. – P. 1327–1336.
110. Differential patterns of age-related mortality increase in middle age and old age / S. Horiuchi, C. E. Finch, F. Meslé [et al.] // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2003. – Vol. 58, № 6. – P. 495–507.
111. Differences in outcomes between women and men associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. A regional prospective study of 13 061 procedures: Northern New England Cardiovascular Disease Study Group / D. J. Malenka, G. T. O'Connor, H. Quinton [et al.] // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94, № 2. – P. 99–104.
112. Diminished inotropic response of aged myocardium to catecholamines / E. G. Lakatta, G. Gerstenblith, C. S. Angell [et al.] // *Circ. Res.* – 1975. – Vol. 36, № 2. – P. 262–269.
113. Du X. J. Sex differences in the parasympathetic nerve control of rat heart / X. J. Du, A. M. Dart, R. A. Riemersma // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* – 2007. – Vol. 21, № 6. – P. 485–493.
114. Early and late mortality after myocardial infarction in men and women: prospective observational study / D. Griffith, K. Hamilton, J. Norrie [et al.] // *Heart* 2005. – Vol. 91, № 3. – P. 305–307.
115. Effect of a change in gender on coronary arterial size: a longitudinal intravascular ultrasound study in transplanted hearts / N. A. Herity, S. Lo, D. P. Lee [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, № 9. – P. 1539–1546.
116. Effect of adrenaline on vagus nerve reflexes / Y. Masaki, T. Furukawa, M. Watanabe [et al.] // *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* – 1999. – Vol. 102, № 7. – P. 891–897.
117. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate / T. B. J. Kuo, L. Tsann, C. C. H. Yang [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 1999. – Vol. 277, № 6. – P. 2233–2239.

118. Effect of aging on the cardiovascular regulatory systems in healthy women / S. Lavi, O. Nevo, I. Thaler [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2007. – Vol. 61, № 2. – P. 788–793.
119. Effect of sex hormones on lipid peroxidation in women with polycystic ovary syndrome, healthy women, and men / Y. Dincer, E. Ozen, P. Kadioglu [et al.] // *Endocr. Res.* – 2001. – Vol. 27, № 2. – P. 309–316.
120. Effects of age and gender on autonomic control of blood pressure dynamics / S. R. Barnett, R. J. Morin, D. K. Kiely [et al.] // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33, № 5. – P. 1195–1200.
121. Effects of age and gender on cardiovascular responses to phenylepinephrine / M. J. Turner, C. M. Mier, R. J. Spina [et al.] // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* – 1999. – Vol. 54, № 1. – P. 17–24.
122. Effects of aging on cardiovascular responses to parasympathetic withdrawal / J. R. Stratton, W. C. Levy, J. H. Caldwell [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, № 2. – P. 2077–2083.
123. Effects of aging on the responsiveness of the human cardiac sympathetic nerves to stressors / M. D. Esler, J. M. Thompson, D. M. Kaye [et al.] // *Circulation.* – 1995. – Vol. 91, № 2. – P. 351–358.
124. Elucidating the molecular mechanism of the permeability transition pore and its role in reperfusion injury in the heart / A. P. Halestrap, P. M. Kerr, S. Javadov [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1998. – Vol. 1366, № 1–2. – P. 79–94.
125. English K. M. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms / K. M. English, O. Mandour, R. P. Steeds // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21, № 11. – P. 890–894.
126. Estimating a cardiac age by means of heart rate variability / A. Colosimo, A. Giuliani, A. M. Mancini [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1997. – Vol. 42, № 4. – P. 1841–1847.

127. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women / M. Gerhard, B. W. Walsh, A. Tawakol [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98, № 12. – P. 1158–1163.
128. Ethnicity, gender, and age effects on adrenoceptors and physiological responses to emotional stress / E. C. Suarez, P. G. Saab, M. M. Llabre [et al.] // *Psychophysiology*. – 2004. – Vol. 41, № 3. – P. 450–460.
129. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update / L. Mosca, C. L. Banka, E. J. Benjamin. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 11. – P. 1481–1501.
130. Expressional analysis of the cardiac $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ exchanger in rat development and senescence / M. U. Koban, A. F. M. Moorman, J. Holtz [et al.] // *Cardiovasc. Res*. – 1998. – Vol. 37, № 2. – P. 405–423.
131. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2007. – Vol. 39, № 1. – P. 44–84.
132. Gender difference as regards myocardial protein oxidation in aged rats: male rats have increased oxidative protein damage / R. Kayali, U. Cakatay, H. Uzun [et al.] // *Biogerontology*. – 2007. – Vol. 8, № 6. – P. 211–218.
133. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry) / T. Heer, R. Schiele, S. Schneider [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 89, № 5. – P. 511–517.
134. Gender differences in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects / T. Matsukawa, Y. Sugiyama, T. Watanabe [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 275, № 5. – P. 1600–1604.
135. Gender differences in correlation among cardiovascular risk factors / E. Oda, M. Abe, K. Kato [et al.] // *Gender medicine*. – 2006. – Vol. 3, № 3. – P. 196–205.
136. Gender differences in management and outcome of patients with acute myocardial infarction / A. Reina, M. Colmenero, E. A. de Hoyos [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 116, № 3. – P. 389–395.

137. Gender differences in postinfarction left ventricular remodeling / S. E. Litwin, S. E. Katz, C. M. Litwin [et al.] // *Cardiology*. – 1999. – Vol. 91, № 3. – P. 173–183.
138. Gender differences in sympathetic nervous system regulation / C. Hinojosa-Laborde, I. Chapa, D. Lange [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1999. – Vol. 26, № 2. – P. 122–126.
139. Gender differences in systolic left ventricular function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy (the LIFE study) / E. Gerds, M. Zabalgaitia, H. Bjornstad [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 87, № 8. – P. 980–983.
140. Gender does not influence sympathetic neural reactivity to stress in healthy humans / P. P. Jones, M. Spraul, K. S. Matt [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 270, № 1–2. – P. 350–357.
141. Gilca M. The oxidative hypothesis of senescence / M. Gilca, I. Stoian, V. Atanasiu [et al.] // *J. Postgrad. Med.* – 2007. – Vol. 53, № 3. – P. 207–213.
142. Goldspink D. F. Cardiomyocyte death and the ageing and failing heart / D. F. Goldspink, J. G. Burniston, L. B. Tan // *Experimental physiology*. – 2003. – Vol. 88, № 3. – P. 447–458.
143. Harman D. Free radical theory of aging: An update increasing the functional life span / D. Harman // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1067. – P. 10–21.
144. Hayward C. S. The role of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function / C. S. Hayward, R. P. Kelly, P. Collins // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – Vol. 46, № 1. – P. 28–49.
145. Heart disease and stroke statistics–2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / W. Rosamond, K. Flegal, G. Friday [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 5. – P. 69–171.

146. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure / B. A. Kingwell, J. M. Thompson, D. M. Kaye [et al.] // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90, № 1. – P. 234–240.
147. Heart rate variability during dynamic exercise in elderly males and females / R. Perini, S. Milesi, N. M. Fisher [et al.] // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2000. – Vol. 82, № 1–2. – P. 8–15.
148. High level of physical activity preserves the cardioprotective effect of preinfarction angina in elderly patients / P. Abete, N. Ferrara, F. Cacciatore [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38, № 5. – P. 1357–1365.
149. Human sympathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprusside and phenylephrine / L. Rudas, A. A. Crossman, C. A. Morillo [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1999. – Vol. 276, № 5. – P. 1691–1698.
150. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study / C. N. Merz, B. D. Johnson, B. L. Sharaf [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, № 3. – P. 413–419.
151. Impaired cell shortening and relengthening with increased pacing frequency are intrinsic to senescent mouse cardiomyocyte / C. C. Lim, C. S. Apstein, W. S. Colucci [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2000. – Vol. 32, № 11. – P. 2075–2082.
152. Influence of age and sex on left ventricular anatomy and function in normals / A. M. Grandi, A. Venco, F. Barzizza [et al.] // *Cardiology*. – 1992. – Vol. 81, № 1. – P. 8–13.
153. Influence of age on gender differences in the management of acute inferior or posterior myocardial infarction / M. Martinez-Selles, R. Lopez-Palop, E. Perez-David [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 128, № 2. – P. 792–797.

154. Innate gender-based proclivity in response to cytotoxicity and programmed cell death pathway / L. Du, H. Bayir, Y. Lai [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279, № 37. – P. 38563–38570.
155. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease / C. N. Bairey Merz, L. J. Shaw, S. E. Reis, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, № 3. – P. 21–29.
156. Janczewski A. M. Action potential prolongation in cardiac myocytes of old rats is an adaptation to sustain youthful intracellular Ca^{2+} regulation / A. M. Janczewski, H. A. Spurgeon, E. G. Lakatta // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2002. – Vol. 34, № 6. – P. 641–648.
157. Kakabadze M. Difference between frequency of estrogen receptors distribution in the male and female rats myocardium / M. Kakabadze // *Georgian Med. News.* – 2007. – Vol. 146. – P. 62–64.
158. Kelliher G. J. Changes in vagal activity and response to muscarinic receptor agonists with age / G. J. Kelliher, S. T. Konahan // *J. Gerontol.* – 1980. – Vol. 35, № 6. – P. 842–849.
159. Korkushko O. V. Reaction of pituitary-adrenal and autonomic nervous systems to stress in trained and untrained elderly people / O. V. Korkushko, M. V. Frolkis, V. B. Shatilo // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1995. – Vol. 14, № 54 (1). – P. 27–32.
160. Kregel K. C. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations / K. C. Kregel, H. J. Zhang // *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* – 2007. – № 292, № 1. – P. 18–36.
161. Kuo B. J. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate / B. J. Kuo, T. Lin, C. H. Yang [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1999. – Vol. 227, № 6. – P. 2233–2239.

162. Lakatta E. G. An integrated view of age-associated changes in the human heart in the absence of clinical disease / E. G. Lakatta, S. J. Sollott // *Molecular interventions*. – 2002. – Vol. 2, № 7. – P. 431–446.
163. Lakatta E. G. Cardiovascular aging research: The next horizons / E. G. Lakatta // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1999. – Vol. 47, № 5. – P. 613–625.
164. Lakatta E. G. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age / E. G. Lakatta // *Physiol. Rev.* – 1993. – Vol. 73, № 2. – P. 413–467.
165. Lakatta E. G. Perspectives on mammalian cardiovascular aging: Humans to molecules / E. G. Lakatta, S. J. Sollott // *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* – 2002. – Vol. 132, № 4. – P. 699–721.
166. Lamon-Fava S. Complete and selective estrogenic effects on lipids and cardiovascular disease / S. Lamon-Fava // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2000. – Vol. 2, № 1. – P. 72–75.
167. Large brachial artery diameter is associated with angiographic coronary artery disease in women / R. Holubkov, R. H. Karas, C. J. Pepine [et al.] // *Am. Heart J.* – 2002. – Vol. 143, №5. – P. 802–807.
168. Liu P. Y. Androgens and cardiovascular disease / P. Y. Liu, A. K. Death, D. J. Handelsman // *Endocrine reviews*. – 2003. – Vol. 24, № 3. – P. 313–340.
169. Loffelholz K. Hydrolysis, synthesis and release of acetylcholine in the isolated heart / K. Loffelholz, R. Brehm, R. Lindmar // *Fed. Proc.* – 1984. – Vol. 43, № 11. – P. 2603–2606.
170. Losel R. Nongenomic actions of steroid hormones / R. Losel, M. Wehling // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 45–56.
171. Lucas D. Cardiac reperfusion α injury, aging, lipid peroxidation, and mitochondrial dysfunction / D. Lucas, L. Sweda // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1998. – Vol. 95, № 2. – P. 510–514.
172. Lucas D. Declines in mitochondrial respiration during cardiac reperfusion: Age-dependent inactivation of α -ketoglutarate dehydrogenase / D. Lucas,

- L. Szweda // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 1999. – Vol. 96, № 12. – P. 6689–6693.
173. Marked improvement in survival after acute myocardial infarction in middle-aged men but not in women. The Northern Sweden MONICA study 1985–94 / M. Peltonen, V. Lundberg, F. Huhtasaari [et al.] // J. Intern. Med. – 2000. – Vol. 247, № 5. – P. 579–587.
174. Martin G. M. Genetic analysis of ageing: Role of oxidative damage and environmental stress / G. M. Martin, S. M. Austad, T. E. Johnson // Nat. Genet. – 1996. – Vol. 13, № 1. – P. 25–34.
175. Matyal R. Newly appreciated pathophysiology of ischemic heart disease in women mandates changes in perioperative management: a core review / R. Matyal // Anesth. Analg. – 2008. – Vol. 107, № 1. – P. 37–50.
176. McLennan P. The influence of age and dietary fat in animal model of sudden cardiac death / P. McLennan, M. Abeywardena, J. Charnock // Aust. N. Z. J. Med. – 1989. – Vol. 19, № 1. – P. 1–5.
177. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning // R. A. Kloner, R. Bolli, E. Marban [et al.] // Circulation. – 1998. – Vol. 97, № 18. – P. 1848–1867.
178. Mechanisms of sex differences in rat cardiac myocyte response to beta-adrenergic stimulation / V. M. Vizgirda, G. M. Wahler, K. L. Sondgeroth [et al.] // Am. J. Physiol. – 2002. – Vol. 282, № 1. – P. 256–263.
179. Mendelsohn M. E. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences / M. E. Mendelsohn, R. H. Karas // Science. – 2005. – Vol. 308, № 5728. – P. 1583–1587.
180. Metabolic syndrome and mortality in stable coronary heart disease: relation to gender / C. Kragelund, L. Kober, J. Faber [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 121, № 1. – P. 62–67.
181. Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males / C. Borrás, J. Sastre, D. Garcia-Sala [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2003. – Vol. 34, № 5. – P. 546–552.

182. Mitochondrial genome mutations in hypertensive individuals / F. Schwartz, A. Duka, F. Sun [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17, № 7. – P. 629–635.
183. Morphological and contractile characteristics of rat cardiac myocytes from maturation to senescence / A. Fraticelli, R. Josephson, R. Danziger [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1989. – Vol. 257, № 1. – P. 259–265.
184. Multiply actions of steroid hormones – a focus on rapid, nongenomic effects / E. Falkenstein, H. C. Tillmann, M. Christ [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2000. – Vol. 52, № 4. – P. 513–556.
185. Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart / P. Anversa, T. Palackal, E. H. Sonnenblick [et al.] // *Circ. Res.* – 1990. – Vol. 67, № 4. – P. 871–885.
186. Nathan L. Antioxidant and prooxidant actions of estrogens: potential physiological and clinical implications / L. Nathan, G. Chaudhuri // *Semin. Reprod. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 16, № 4. – P. 309–314.
187. Olshansky B. Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy / B. Olshansky, H. N. Sabbah, P. J. Hauptman // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118, № 8. – P. 863–871.
188. Orchard C. H. Intracellular calcium transients and developed tensions in rat heart muscle. A mechanism for the negative interval-strength relationship / C. H. Orchard, E. G. Lakatta // *J. Gen. Physiol.* – 1985. – Vol. 86, № 5. – P. 637–651.
189. Orshal J. M. Gender, sex hormones and vascular tone / J. M. Orshal, R. A. Khalil // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2004. – Vol. 286, № 2. – P. 233–249.
190. Oxenkrug G. F. Mating attenuates aging associated increase of lipid peroxidation activity in C57BL/6J mice / G. F. Oxenkrug, P. J. Requentina // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 993. – P. 161–167.

191. Patel P. D. Endothelial dysfunction: a potential tool in gender related cardiovascular disease / P. D. Patel, R. R. Arora // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. – 2008. – Vol. 2, № 2. – P. 89–100.
192. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis / F. Atsma, M. L. Bartelink, D. E. Grobbee [et al.] // *Menopause*. – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 265–279.
193. Power spectral analysis of heart rate in subjects over a hundred years old / G. Piccirillo, C. Bucca, C. Bauco [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 63, № 1. – P. 53–61.
194. Preconditioning does not prevent post-ischemic dysfunction in aging heart / P. Abete, N. Ferrara, A. Cioppa [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27, № 7. – P. 1777–1786.
195. Priebe H. J. The aged cardiovascular risk patient / H. J. Priebe // *British journal of anaesthesia*. – 2000. – Vol. 85, № 5. – P. 763–778.
196. PUFA and aging modulate cardiac mitochondrial membrane lipid composition and Ca^{2+} activation of PDH / S. Pepe, N. Tsuchiya, E. G. Lakatta [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 45, № 1. – P. 149–158.
197. Quyyumi A. A. Women and ischemic heart disease: pathophysiologic implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study and future research steps / A. A. Quyyumi // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, № 3. – P. 66–71.
198. Ramirez V. D. Membrane receptors for estrogen, progesterone, and testosterone in the rat brain: fantasy or reality / V. D. Ramirez, J. Zheng, K. M. Siddique // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 1996. – Vol. 16, № 2. – P. 175–198.
199. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: A new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes / Zorov D. B., Filburn C. R., Klotz L. O. [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2000. – Vol. 192, № 7. – P. 1001–1014.

200. Reckelhoff J. F. Gender differences in the regulation of blood pressure / J. F. Reckelhoff // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37, № 5. – P. 1199–1208.
201. Reduced threshold for myocardial cell calcium intolerance in the rat heart with aging / O. Hano, K. Y. Bogdanov, M. Sakai [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 38, № 5. – P. 1607–1612.
202. Regitz-Zagrosek V. Role of gender in heart failure with normal left ventricular ejection fraction / V. Regitz-Zagrosek, S. Brokat, C. Tschope // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2007. – Vol. 49, № 4. – P. 241–251.
203. Rehman H. U. Neuroendocrinology of female aging / H. U. Rehman, E. A. Masson // *Gender medicine*. – 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 41–56.
204. Repeatability of spectral components of short-term blood pressure and heart rate variability during acute sympathetic activation in healthy young male subjects / L. Cloarec-Blanchard, C. Func-Bretano, M. Lipski [et al.] // *Clin. Sci.* – 1997. – Vol. 93, № 1. – P. 21–28.
205. Role of aerobic capacity and body mass index in the age-associated decline in heart rate variability / E. A. Byrne, J. L. Fleg, P. V. Vaitkevicius [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1996. – Vol. 81, № 2. – P. 743–750.
206. Rossouw J. E. Effect of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular risk / Rossouw J. E. // *J. Hypertens. Suppl.* – 2002. – Vol. 20, № 2. – P. 62–65.
207. Rossouw J. E. Hormones, genetic factors and gender differences in cardiovascular disease / J. E. Rossouw // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 53, № 3. – P. 550–557.
208. Sader M. A. Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system / M. A. Sader, D. S. Celermajer // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 53, № 3. – P. 597–604.
209. Saleh M. C. Medullary and intrathecal injections of 17beta-estradiol in male rats / M. C. Saleh, B. J. Connel, T. M. Saleh // *Brain Res.* – 2000. – Vol. 867, № 1–2. – P. 200–209.

210. Sauviat M. P. Muscarinic modulation of cardiac activity / M. P. Sauviat // *J. Soc. Biol.* – 1999. – Vol. 193, № 6. – P. 469–480.
211. Schwenke D. C. Aging, menopause, and free radicals / D. C. Schwenke // *Semin. Reprod. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 16, № 4. – P. 281–308.
212. Sex differences at coronary artery size assessed by intravascular ultrasound / S. E. Sheifer, M. R. Canos, K. P. Weinfurt [et al.] // *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 139, № 4. – P. 649–653.
213. Sex differences in age-related stiffening of the aorta in subjects with type 2 diabetes / L. De Angelis, S. C. Millasseau, A. Smith [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 44, № 1. – P. 67–71.
214. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction / V. Vaccarino, H. M. Krumholz, J. Yarzebski [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 134, № 3. – P. 173–181.
215. Sex differences in neuropeptide distribution in the rat brain / O. Rugarn, M. Hammar, A. Theodorsson [et al.] // *Peptides.* – 1999. – Vol. 20, № 1. – P. 81–86.
216. Sex differences in the effect of heart rate on mortality in the elderly / G. Perk, J. Stessman, G. Ginsberg [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2003. – Vol. 51, № 9. – P. 1260–1264.
217. Sex differences in susceptibility to epinephrine-induced arrhythmias / L. Teplitz, R. Igic, M. L. Berbaum [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 548–555.
218. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes / A. Rosengren, L. Wallentin, K. Gitt [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25, № 8. – P. 663–670.
219. Studies of sarcoplasmic reticulum function and contraction duration in young and aged rat myocardium / J. P. Froehlich, E. G. Lakatta, E. Beard [et al.] // *J. Mol. Coll. Cardiol.* – 1978. – Vol. 10, № 5. – P. 427–438.

220. Sympathetic neural reactivity to stress does not increase with age in healthy humans / A. V. Ng, R. Callister, D. G. Johnson [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 267, № 1–2. – P. 344–353.
221. Taneva E. Acute coronary syndrome, comorbidity, and mortality in geriatric patients // E. Taneva, V. Bogdanova, N. Shtereva // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2004. – Vol. 1019. – P. 106–110.
222. Thayer J. F. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality / J. F. Thayer, R. D. Lane // *Biological psychology.* – 2007. – Vol. 74, № 2. – P. 224–242.
223. The aging cardiovascular system: changes in autonomic function at rest and in response to exercise / D. R. Seals, K. D. Monahan, C. Bell [et al.] // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* – 2001. – Vol. 11. – P. 189–195.
224. The cardiovascular effects of adrenaline, dobutamine and milrinone in rabbits using pressure-volume loops and guinea pig isolated atrial tissue / C. F. Royse, A. G. Royse, R. Rohrlach [et al.] // *Anesth. Intensive Care.* – 2007. – Vol. 35, № 2. – P. 180–188.
225. The effect of donor gender on graft survival / M. Zeier, B. Dohler, G. Opelz, [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. – Vol. 13, № 10. – P. 2570–2576.
226. Trends in gender difference in mortality after acute myocardial infarction / M. Ishihara, I. Inoue, T. Kawagoe [et al.] // *J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, № 3. – P. 232–238.
227. Villareal R. P. Gender and cardiac arrhythmias // R. P. Villareal, A. L. Woodruff, A. Massumi // *Tex. Heart Inst. J.* – 2001. – Vol. 28, № 4. – P. 265–275.
228. Wei J. Y. Excitation-contraction in rat myocardium: Alterations with adult aging / J. Y. Wei, H. A. Spurgeon, E.G. Lakatta // *Am. J. Physiol.* – 1984. – Vol. 246, № 6. – P. 784–791.
229. Weisz D. Gender and the treatment of heart disease in older persons in the United States, France, and England: a comparative, population-based view

- of a clinical phenomenon / D. Weisz, M. Gusmano, V. G. Rodwin // *Gender medicine*. – 2004. – Vol. 1, № 1. – P. 29–40.
230. White M. Effects of age on cardiovascular responses to adrenaline in men / M. White, F. H. Leenen // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 43, № 4. – P. 407–412.
231. Williams B. R. Cardiovascular drug therapy in the elderly: theoretical and practical considerations / B. R. Williams, J. Kim // *Drugs aging*. – 2003. – Vol. 20, № 6. – P. 445–463.
232. Williams R. I. Gender differences in management after acute myocardial infarction: not “sexism” but a reflection of age at presentation / R. I. Williams, A. G. Fraser, R. R. West // *Journal of Public Health*. – 2004. – Vol. 26, № 3. – P. 259–263.
233. Women exhibit a greater age-related increase in proximal aortic stiffness than men / T. K. Waddel, A. M. Dart, C. D. Gatzka [et al.] // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19, № 12. – P. 2205–2212.
234. Women with coronary artery disease report worse health-related quality of life outcomes compared to men / C. M. Norris, W. A. Ghali, P. D. Galbraith [et al.] // *Health Qual. Life Outcomes*. 2004. – Vol. 2. – P. 11–21.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
 Проректор з наукових робіт
 Буковинського державного
 медичного університету
 проф. О.І. Іващук
 "21" _____ 2009 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вікові та тендерні особливості холінергічних процесів в серці при некротичному пошкодженні.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач - А.А. Лепявко.
3. **Джерела інформації:**
 1. Лепявко А.А., Хара М.Р. Порівняльна характеристика автономної регуляції серця, пошкодженого адреналіном, у різностатевих щурів при старінні // Здобутки клін. та експер. мед. - 2008. - Т. 8, № 1. - С 44-47.
 2. Хара М.Р., Лепявко А.А. Особливості холінергічних реакцій ушкодженого адреналіном серця у різностатевих щурів залежно від віку // Патологія. - 2008. - Т. 5, №2.-С 103.

Процес старіння більш суттєво позначається на стані автономного контролю діяльності серця самок щурів і характеризується значним зниженням ролі холінергічної ланки у формуванні серцевого ритму. Розвиток некротичного процесу в міокарді щурів викликає специфічні реакції автономної нервової системи, залежні від віку та статі тварин. За умов адреналінового пошкодження міокарда як у самців, так і у самок щурів віковий аспект (старіння) сприяє зниженню холінореактивності серця. Більш виражене зниження чутливості холінорецепторів міокарда у самок щурів доводить важливу роль естрогенів як модуляторів їх активності.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами „Реактивність організму. Роль реактивності в патології“, "Патофізіологія серцево-судинної системи".
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи А.А. Лепявко у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про вікові та тендерні аспекти патогенезу некротичного пошкодження міокарда та ролі стрес-лімітуючих систем у адаптації серця до гіперадреналінемії.
7. **Термін впровадження:** 2008-2009 навчальний рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
 завідувач кафедри патологічної
 фізіології Буковинського державного
 медичного університету, доктор медичних
 наук, професор



Ю.С. Роговий



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вікові та гендерні особливості холінергічних процесів в серці при некротичному пошкодженні .
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – А.А. Лепявко.
3. **Джерела інформації:**
 - 1.Лепявко А.А., Хара М.Р.Порівняльна характеристика автономної регуляції серця, пошкодженого адреналіном, у різностатевих шурів при старінні //Здобутки клін. та експер.мед. – 2008. – Т. 8, №1. – С.44-47.
 - 2.Хара М.Р., Лепявко А.А. Особливості холінергічних реакцій ушкодженого адреналіном серця у різностатевих шурів залежно від віку // Патологія. – 2008. – Т.5, №2. – С.103.

Процес старіння більш суттєво позначається на стані автономного контролю діяльності серця самок шурів і характеризується значним зниженням ролі холінергічної ланки у формуванні серцевого ритму. Розвиток некротичного процесу в міокарді шурів викликає специфічні реакції автономної нервової системи, залежні від віку та статі тварин. За умов адреналінового пошкодження міокарда як у самців, так і у самок шурів віковий аспект (старіння) сприяє зниженню холінореактивності серця. Більш виражене зниження чутливості холінорецепторів міокарда у самок шурів доводить важливу роль естрогенів як модуляторів їх активності.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами „Реактивність організму”, „Роль реактивності в патології”, „Патофізіологія серцево-судинної системи”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи А.А. Лепявка у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про вікові та гендерні аспекти патогенезу некротичного пошкодження міокарда та ролі стрес-лімітуючих систем у адаптації серця до гіперадреналінемії.
7. **Термін впровадження:** 2008-2009 навчальний рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри патологічної
фізіології Вінницького національного
медичного університету,
кандидат медичних наук, доцент

Т.М.Слободянюк

Проректор з навчальної роботи
Івано-Франківського державного
медичного університету



проф. Л.В. Глушко
2009 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вікові та гендерні особливості холінергічних процесів в серці при некротичному пошкодженні.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – А.А. Лепявко.
3. **Джерела інформації:**
 1. Лепявко А.А., Хара М.Р. Порівняльна характеристика автономної регуляції серця, пошкодженого адреналіном, у різностатевих щурів при старінні // Здобутки клін. та експер. мед. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 44-47.
 2. Хара М.Р., Лепявко А.А. Особливості холінергічних реакцій ушкодженого адреналіном серця у різностатевих щурів залежно від віку // Патологія. – 2008. – Т. 5, № 2. – С. 103.

Процес старіння більш суттєво позначається на стані автономного контролю діяльності серця самок щурів і характеризується значним зниженням ролі холінергічної ланки у формуванні серцевого ритму. Розвиток некротичного процесу в міокарді щурів викликає специфічні реакції автономної нервової системи, залежні від віку та статі тварин. За умов адреналінового пошкодження міокарда як у самців, так і у самок щурів віковий аспект (старіння) сприяє зниженню холінореактивності серця. Більш виражене зниження чутливості холінорецепторів міокарда у самок щурів доводить важливу роль естрогенів як модуляторів їх активності.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Івано-Франківського державного медичного університету.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами „Реактивність організму. Роль реактивності в патології“, „Патофізіологія серцево-судинної системи“.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи А.А. Лепявко у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про вікові та гендерні аспекти патогенезу некротичного пошкодження міокарда та ролі стрес-лімітуючих систем у адаптації серця до гіперадреналінемії.
7. **Термін впровадження:** 2008-2009 навчальний рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського державного медичного університету.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри
патологічної фізіології
Івано-Франківського державного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

Л.М. Заєць

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з навчальної роботи
Кримського державного медичного
університету ім. С.І.Георгієвського


проф. О.О. Прутуло
“ 31 ” _____ 2009 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вікові та гендерні особливості холінергічних процесів в серці при некротичному пошкодженні.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – А.А. Лепявко.
3. **Джерела інформації:**
 1. Лепявко А.А., Хара М.Р. Порівняльна характеристика автономної регуляції серця, пошкодженого адреналіном, у різностатевих щурів при старінні // Здобутки клін. та експер. мед. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 44-47.
 2. Хара М.Р., Лепявко А.А. Особливості холінергічних реакцій ушкодженого адреналіном серця у різностатевих щурів залежно від віку // Патологія. – 2008. – Т. 5, № 2. – С. 103.


Процес старіння більш суттєво позначається на стані автономного контролю діяльності серця самок щурів і характеризується значним зниженням ролі холінергічної ланки у формуванні серцевого ритму. Розвиток некротичного процесу в міокарді щурів викликає специфічні реакції автономної нервової системи, залежні від віку та статі тварин. За умов адреналінового пошкодження міокарда як у самців, так і у самок щурів віковий аспект (старіння) сприяє зниженню холінореактивності серця. Більш виражене зниження чутливості холінорецепторів міокарда у самок щурів доводить важливу роль естрогенів як модуляторів їх активності.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Кримського державного медичного університету ім. С.І.Георгієвського.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами „Реактивність організму. Роль реактивності в патології”, “Патофізіологія серцево-судинної системи”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи А.А. Лепявко у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про вікові та гендерні аспекти патогенезу некротичного пошкодження міокарда та ролі стрес-лімітуючих систем у адаптації серця до гіперадреналінемії.
7. **Термін впровадження:** 2008-2009 навчальний рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Кримського державного медичного університету ім. С.І.Георгієвського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри патологічної фізіології
Кримського державного медичного
університету ім. С.І.Георгієвського
доктор медичних наук, професор

 В.З. Харченко

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з навчальної роботи
Луганського державного
медичного університету

 проф. В.В. Сімрок
"28" січня 2009 року

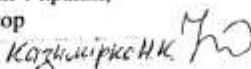

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вікові та гендерні особливості холінергічних процесів в серці при некротичному пошкодженні.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – А.А. Лепявко.
3. **Джерела інформації:**
 1. Лепявко А.А., Хара М.Р. Порівняльна характеристика автономної регуляції серця, пошкодженого адреналіном, у різностатевих щурів при старінні // Здобутки клін. та експер. мед. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 44-47.
 2. Хара М.Р., Лепявко А.А. Особливості холінергічних реакцій ушкодженого адреналіном серця у різностатевих щурів залежно від віку // Патологія. – 2008. – Т. 5, № 2. – С. 103.

Процес старіння більш суттєво позначається на стані автономного контролю діяльності серця самок щурів і характеризується значним зниженням ролі холінергічної ланки у формуванні серцевого ритму. Розвиток некротичного процесу в міокарді щурів викликає специфічні реакції автономної нервової системи, залежні від віку та статі тварин. За умов адреналінового пошкодження міокарда як у самців, так і у самок щурів віковий аспект (старіння) сприяє зниженню холінореактивності серця. Більш виражене зниження чутливості холінорецепторів міокарда у самок щурів доводить важливу роль естрогенів як модуляторів їх активності.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Луганського державного медичного університету.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами „Реактивність організму. Роль реактивності в патології“, „Патофізіологія серцево-судинної системи“.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи А.А. Лепявко у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про вікові та гендерні аспекти патогенезу некротичного пошкодження міокарда та ролі стрес-лімітуючих систем у адаптації серця до гіперадреналінемії.
7. **Термін впровадження:** 2008-2009 навчальний рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Луганського державного медичного університету.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри патологічної фізіології
Луганського державного медичного університету,
заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор

Н.К. Казимірко


Казимірко Н.К.

Кербенова О.Т.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної роботи
Одеського державного медичного університету,
заслужений діяч науки і техніки України,
проф. Ю.І. Бажора

“26” Січня 2009 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вікові та гендерні особливості холінергічних процесів в серці при некротичному пошкодженні.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – А.А. Лепявко.
3. **Джерела інформації:**
 1. Лепявко А.А., Хара М.Р. Порівняльна характеристика автономної регуляції серця, пошкодженого адреналіном, у різностатевих щурів при старінні // Здобутки клін. та експер. мед. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 44-47.
 2. Хара М.Р., Лепявко А.А. Особливості холінергічних реакцій ушкодженого адреналіном серця у різностатевих щурів залежно від віку // Патологія. – 2008. – Т. 5, № 2. – С. 103.

Процес старіння більш суттєво позначається на стані автономного контролю діяльності серця самок щурів і характеризується значним зниженням ролі холінергічної ланки у формуванні серцевого ритму. Розвиток некротичного процесу в міокарді щурів викликає специфічні реакції автономної нервової системи, залежні від віку та статі тварин. За умов адреналінового пошкодження міокарда як у самців, так і у самок щурів віковий аспект (старіння) сприяє зниженню холінореактивності серця. Більш виражене зниження чутливості холінорецепторів міокарда у самок щурів доводить важливу роль естрогенів як модуляторів їх активності.
4. **Впроваджено:** На кафедрі загальної і клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського державного медичного університету.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами „Реактивність організму. Роль реактивності в патології”, „Патофізіологія серцево-судинної системи”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи А.А. Лепявко у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про вікові та гендерні аспекти патогенезу некротичного пошкодження міокарда та ролі стрес-лімітуючих систем у адаптації серця до гіперадреналінемії.
7. **Термін впровадження:** 2008-2009 навчальний рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра загальної і клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського державного медичного університету.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри загальної і клінічної
патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького
Одеського державного
медичного університету,
заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор



А.І. Гоженко

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор



проф. В.М. Бобирьов
2009 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вікові та гендерні особливості холінергічних процесів в серці при некротичному пошкодженні.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – А.А. Лепявко.
3. **Джерела інформації:**
 1. Лепявко А.А., Хара М.Р. Порівняльна характеристика автономної регуляції серця, пошкодженого адреналіном, у різностатевих щурів при старінні // Здобутки клін. та експер. мед. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 44-47.
 2. Хара М.Р., Лепявко А.А. Особливості холінергічних реакцій ушкодженого адреналіном серця у різностатевих щурів залежно від віку // Патологія. – 2008. – Т. 5, № 2. – С. 103.

Процес старіння більш суттєво позначається на стані автономного контролю діяльності серця самок щурів і характеризується значним зниженням ролі холінергічної ланки у формуванні серцевого ритму. Розвиток некротичного процесу в міокарді щурів викликає специфічні реакції автономної нервової системи, залежні від віку та статі тварин. За умов адреналінового пошкодження міокарда як у самців, так і у самок щурів віковий аспект (старіння) сприяє зниженню холінореактивності серця. Більш виражене зниження чутливості холінорецепторів міокарда у самок щурів доводить важливу роль естрогенів як модуляторів їх активності.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Української медичної стоматологічної академії.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами „Реактивність організму. Роль реактивності в патології”, “Патофізіологія серцево-судинної системи”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи А.А. Лепявко у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про вікові та гендерні аспекти патогенезу некротичного пошкодження міокарда та ролі стрес-лімітуючих систем у адаптації серця до гіперадреналінемії.
7. **Термін впровадження:** 2008-2009 навчальний рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Української медичної стоматологічної академії.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри
патологічної фізіології
Української медичної
стоматологічної академії,
доктор медичних наук, професор

В.О. Костенко



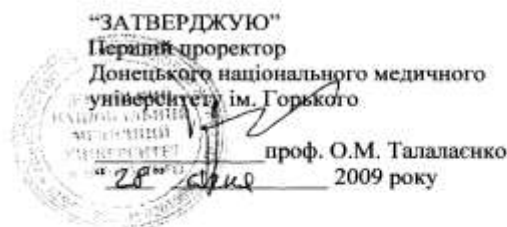
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вікові та гендерні особливості холінергічних процесів в серці при некротичному пошкодженні.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – А.А. Лепявко.
3. **Джерела інформації:**
 1. Лепявко А.А., Хара М.Р. Порівняльна характеристика автономної регуляції серця, пошкодженого адреналіном, у різностатевих щурів при старінні // Здобутки клін. та експер. мед. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 44-47.
 2. Хара М.Р., Лепявко А.А. Особливості холінергічних реакцій ушкодженого адреналіном серця у різностатевих щурів залежно від віку // Патологія. – 2008. – Т. 5, № 2. – С. 103.

Процес старіння більш суттєво позначається на стані автономного контролю діяльності серця самок щурів і характеризується значним зниженням ролі холінергічної ланки у формуванні серцевого ритму. Розвиток некротичного процесу в міокарді щурів викликає специфічні реакції автономної нервової системи, залежні від віку та статі тварин. За умов адреналінового пошкодження міокарда як у самців, так і у самок щурів віковий аспект (старіння) сприяє зниженню холінореактивності серця. Більш виражене зниження чутливості холінорецепторів міокарда у самок щурів доводить важливу роль естрогенів як модуляторів їх активності.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Харківського національного медичного університету.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами „Реактивність організму. Роль реактивності в патології”, „Патофізіологія серцево-судинної системи”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи А.А. Лепявко у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про вікові та гендерні аспекти патогенезу некротичного пошкодження міокарда та ролі стрес-лімітуючих систем у адаптації серця до гіперадреналінемії.
7. **Термін впровадження:** 2008-2009 навчальний рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Харківського національного медичного університету.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри патологічної
фізіології Харківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

 М.О. Клименко



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вікові та гендерні особливості метаболічних процесів в серці при некротичному пошкодженні.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – А.А. Лепявко.
3. **Джерела інформації:**
 1. Лепявко А.А., Хара М.Р. Вікові особливості змін активності про- та антиоксидантної систем у міокарді щурів різної статі за його адреналінового пошкодження // Медична хімія. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 100-104.
 Старіння щурів викликає активацію перекисного окиснення ліпідів та депресію системи антиоксидантів, більше виражену в самок. Введення кардіотоксичної дози адреналіну викликає більш суттєву активацію ліпопероксидації в міокарді дорослих самців та старих самок. Реакція антиоксидантної системи за даних умов теж має вікову та статеву залежність. Активність супероксиддисмутази та каталази при некротизуванні міокарда інтенсивніше наростає в серці дорослих самок. Більша інтенсивність процесу ліпопероксидації в пошкодженному міокарді старих самок є наслідком недостатності ферментативної ланки антиоксидантної системи внаслідок зниження функціональної активності гонад та нестачі естрогенів.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Донецького національного медичного університету ім. Горького.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темою “Патофізіологія серцево-судинної системи”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи А.А. Лепявко у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про вікові та гендерні аспекти патогенезу некротичного пошкодження міокарда.
7. **Термін впровадження:** 2008-2009 навчальний рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Донецького національного медичного університету ім. Горького.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
 завідувач кафедри
 патологічної фізіології
 Донецького національного
 медичного університету ім. Горького,
 чл.-кор. АМН України,
 доктор медичних наук, професор

В.М. Єльський



ТВЕРДЖУЮ»

Директор з навчально-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
проф. М.Р.Гжегоцький
2009 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** Вікові та гендерні особливості метаболічних процесів в серці при некротичному пошкодженні.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – А.А. Лепявко.
3. **Джерела інформації:**
 1. Лепявко А.А., Хара М.Р. Вікові особливості змін активності про- та антиоксидантної систем у міокарді щурів різної статі за його адреналінового пошкодження // Медична хімія. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 100-104.
Старіння щурів викликає активацію перекисного окиснення ліпідів та депресію системи антиоксидантів, більше виражену в самок. Введення кардіотоксичної дози адреналіну викликає більш суттєву активацію ліпопероксидації в міокарді дорослих самців та старих самок. Реакція антиоксидантної системи за даних умов теж має вікову та статеву залежність. Активність супероксиддисмутази та каталази при некротизуванні міокарда інтенсивніше наростає в серці дорослих самок. Більша інтенсивність процесу ліпопероксидації в пошкодженому міокарді старих самок є наслідком недостатності ферментативної ланки антиоксидантної системи внаслідок зниження функціональної активності гонад та нестачі естрогенів.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темою "Патофізіологія серцево-судинної системи".
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи А.А. Лепявко у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про вікові та гендерні аспекти патогенезу некротичного пошкодження міокарда.
7. **Термін впровадження:** 2008-2009 навчальний рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри патологічної фізіології
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького
доктор медичних наук, професор

 М.С. Переда



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вікові та статеві відмінності метаболізму ацетилхоліну в міокарда за його адреналінового пошкодження.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – А.А. Лепявко.
3. **Джерело інформації:**
4. Лепявко А.А. Вміст ацетилхоліну та активність холінестерази в міокарді щурів різного віку і статі при адреналіновому пошкодженні серцевого м'яза / А.А. Лепявко // Вісник наукових досліджень. – 2009. - № 1. С. 58-61.
Аналіз залежності змін вмісту ацетилхоліну та холінестеразної активності міокарда в передсердях і шлуночках щурів від їхнього віку, статі за некротичного пошкодження міокарда показав, що при старінні вміст ацетилхоліну та холінестеразна активність міокарда зменшуються. Адреналінове пошкодження міокарда призводить до зменшення вмісту ацетилхоліну та холінестеразної активності в міокарді, що є більш показовим у дорослих самців і старих самок щурів.
5. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
6. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами "Патофізіологія серцево-судинної системи".
7. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи А.А. Лепявко у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про механізми некоронарогенного пошкодження міокарда.
7. **Термін впровадження:** 2008-2009 навчальний рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського державного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
доктор медичних наук, професор

М.Р. Хара



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Статеві-вікові особливості структурного пошкодження міокарда при введенні токсичної дози адреналіну.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – А.А. Лепявко.
3. **Джерело інформації:**
Лепявко А.А. Морфометричний аналіз ступеня структурного пошкодження міокарда у щурів різного віку і статі при дії токсичної дози адреналіну / А.А. Лепявко, М.Р. Хара // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 29-31.
Вираженість структурного пошкодження міокарда шлуночків, спричиненого введенням кардіотоксичної дози адреналіну, залежить від віку та статі тварин. Введення токсичної дози адреналіну старим щурам викликає у них появу більшої кількості некротизованих кардіоміоцитів, ніж у дорослих. Окрім того, існує гендерна відмінність у ступені структурних змін в міокарді, спричинених гіперадреналемією, як серед дорослих, так і старих щурів: більш суттєве пошкодження міокарда шлуночків спостерігається у дорослих самців, порівняно з дорослими самками, та у старих самок, порівняно зі старими самцями.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами "Патофізіологія серцево-судинної системи", "Реактивність організму".
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи А.А. Лепявко у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про механізми розвитку адреналінового пошкодження міокарда – провідного фактора стресогенної кардіологічної патології.
7. **Термін впровадження:** 2008-2009 навчальний рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського державного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
доктор медичних наук, професор

 М.Р. Хара