

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

САТУРСЬКА ГАННА СТЕПАНІВНА

УДК 616.127-001:577.175.522-085.212.7]-092.9-055

**ОСОБЛИВОСТІ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ТВАРИН
РІЗНОЇ СТАТІ ПРИ АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ МІОКАРДА ЗА
ЗАСТОСУВАННЯ МОДУЛЯТОРІВ ОПІАТНИХ РЕЦЕПТОРІВ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Тернопіль – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в державному вищому навчальному закладі „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Хара Марія Романівна**, державний вищий навчальний заклад „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Ткачук Світлана Сергіївна**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри фізіології;

доктор медичних наук **Нещерет Олександр Павлович**, Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України, провідний науковий співробітник лабораторії епідеміології цукрового діабету.

Захист відбудеться 25 червня 2009 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці державного вищого навчального закладу „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 22 травня 2009 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Я.Я. Боднар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Захворювання серцево-судинної системи – одна з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Статистичні дані свідчать про зростання частки патології серця у загальній структурі захворюваності та смертності (Р.Г. Оганов и др., 2000). В Україні хвороби системи кровообігу посідають перше місце та становлять 25,9 %. Фактично в кожного четвертого пацієнта в Україні діагностують серцево-судинну патологію (М.І. Лугай та ін., 2002).

Значне поширення ішемічної хвороби серця, її своєрідна епідемія в промислово-розвинених країнах, високий рівень смертності та інвалідизації від цього захворювання змушують з'ясовувати чинники, що здатні впливати на причини, перебіг та прогноз захворювання. Результати сучасних досліджень дають підстави стверджувати, що в генезі ішемічної хвороби серця важливим моментом є надмірні психоемоційні навантаження. Різке збільшення темпів життя, автоматизація усіх сфер діяльності людини, урбанізація призводять до появи невідреагованих емоцій. Саме психоемоційний стрес часто передуює розвитку гіпертонічної кризи, інфаркту міокарда, раптової серцевої смерті (М.Г. Пшенникова и др., 2000). Наукові дослідження переконливо доводять, що основною патогенетичною ланкою некротичного пошкодження серця є стрес-індукована активність симпато-адреналової системи і, як наслідок, кардіотоксичний вплив надлишку ендогенних катехоламінів.

Увага наукових колективів звернена сьогодні на ендогенну опіоїдну систему, як основну серед стрес-лімітувальних (О.В. Глушкова-Семьякина и др., 2004). Після того, як в тканині серця були виявлені ендогенні опіоїдні пептиди (енкефаліни, динорфіни) і опіатні рецептори, локалізовані на сарколеммі кардіоміоцитів, значно зріс інтерес дослідників до прямого впливу модуляторів опіатних рецепторів на іно- і хронотропну функцію міокарда, зокрема з'явилися наукові праці, які присвячені вивченню ролі опіатних рецепторів у розвитку аритмій (Ю.Б. Лишманов и др., 2002), однак роль останніх у патогенезі некротичного ушкодження міокарда ще не вивчено. Існує припущення, що кардіотропні ефекти ендогенних опіоїдних пептидів реалізуються через симпатичну та парасимпатичну ланки автономної нервової системи (А.А. Зозуля и др., 1999).

Важливе значення у розвитку пошкодження міокарда відіграє стан автономної нервової системи. Помірне переважання активності холінергічної ланки автономної регуляції сприяє тому, що патологічний процес у міокарді, який виникає на ґрунті гіпоксії, ішемії чи метаболічного дисбалансу, має більш сприятливий перебіг і наслідки (М.Р. Хара, 2004). Суттєвий вплив на перебіг некротичного процесу в серці має також вік і рівень статевих гормонів (J.K. Wrancicz et al., 2004). Відомо, що чоловіки частіше хворіють на серцево-судинну патологію і помирають від інфаркту міокарда, в той час, як у жінок репродуктивного віку інфаркт міокарда трапляється значно рідше. Причин статевої відмінності епідеміології серцево-судинних захворювань є багато,

однак найважливішими, з точки зору патогенезу, є більша вразливість чоловічого організму до негативного впливу стресу та менш виражені компенсаторно-адаптаційні можливості. Останні можуть відігравати вирішальну роль у забезпеченні більшої в жінок стійкості серцево-судинної системи до тривалих та інтенсивних стресів, зокрема, за рахунок домінуючої ролі холінергічних механізмів у регуляції діяльності серця (Е.Л. Федорова и др., 2003). Важливу роль у цьому процесі відіграють статеві гормони та особливості функціонування стрес-лімітувальних систем організму, зокрема таких, як холінергічна ланка автономної нервової системи та ендогенна опіоїдна система. Експериментально доведено, що більша резистентність серця самок тварин до адреналіну зумовлена домінуванням холінергічних механізмів у комплексі адаптаційних змін (М.Р. Хара, 2004).

Зважаючи на складність механізмів регуляції діяльності серця за участі статевих гормонів та ендогенних опіоїдних пептидів, надзвичайно важливим завданням залишається з'ясування взаємовідносин між згаданими стрес-лімітувальними системами організму. З огляду на існування суттєвої різниці холінергічних процесів у серці тварин різної статі при некротичному пошкодженні та наявності за деякими науковими даними кардіопротекторних властивостей естрогенів (Е. Lokkegaard, 2003; А.И. Матюшин и др., 2006) та опіоїдних пептидів (Л.Н. Маслов и др., 1996; Ю.Б. Лишманов и др., 2000), можна припустити існування статевих відмінностей реакції серця тварин на пошкодження адреналіном при змінній активності опіатних рецепторів. Модулятори активності опіатних рецепторів є порівняно новим класом засобів у кардіологічній практиці, дія яких на серце при катехоламіновому пошкодженні в статевому аспекті не вивчалася. Дослідження особливостей холінергічної регуляції серцевої діяльності за таких умов розширюють розуміння патогенезу некротичного процесу міокарда, спровокованого надмірною активацією симпато-адреналової системи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. 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). Дисертант є співвиконавцем названої теми. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією МОЗ України та АМН України „Патологічна фізіологія та імунологія” 12 грудня 2007 року (протокол № 62).

Мета дослідження. Встановити закономірності розвитку некротичного процесу в міокарді та холінергічної регуляції серцевої діяльності у тварин різної статі при змінній активності опіатних рецепторів.

Завдання дослідження.

1. Встановити особливості регуляції діяльності серця самців і самок щурів автономною нервовою системою при розвитку некротичного процесу в міокарді на тлі зміненої активності опіатних рецепторів.

2. Оцінити вплив модуляторів опіатних рецепторів на чутливість міокардіальних холінорецепторів у самців і самок в умовах некротичного пошкодження міокарда.

3. Вивчити метаболізм ацетилхоліну при некротичному пошкодженні міокарда в самців і самок за умов використання модуляторів опіатних рецепторів.

4. Встановити ступінь некротичних змін міокарда залежно від статі при реалізації кардіотоксичного ефекту адреналіну на тлі зміненої активності опіатних рецепторів.

5. З'ясувати вплив модуляторів опіатних рецепторів на ступінь порушень метаболізму в міокарді в умовах некротизування залежно від статі тварини.

Об'єкт дослідження. Холінергічна регуляція серця при адреналіновому пошкодженні міокарда.

Предмет дослідження. Патогенез змін холінергічної регуляції серця в умовах експериментального адреналінового некрозу міокарда тварин різної статі, що розвивається на тлі активації та блокади опіатних рецепторів.

Методи дослідження: електрофізіологічні – для вивчення реактивності міокардіальних холінорецепторів та активності ланок автономної нервової системи; 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 системи про- та антиоксидантів у міокарді шлуночків; морфометричний – для дослідження ступеня некротичних змін пошкодженого адреналіном міокарда; математичні – для проведення математичного аналізу серцевого ритму та обробки цифрових даних методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше встановлено, що активатор опіатних рецепторів даларгін у дозі 0,01 мг/кг посилює участь холінергічної ланки автономної нервової системи в регуляції серцевого ритму, сприяє збільшенню чутливості міокарда до подразнення блукаючого нерва та екзогенного ацетилхоліну, більш виражено в щурів-самців. Активація периферичних опіатних рецепторів збільшує вміст та активність ферментативного гідролізу ацетилхоліну в передсердях, інтенсивніше в самок щурів.

Уперше з'ясовано, що розвиток некротичного процесу в міокарді на тлі активації опіатних рецепторів супроводжується зниженням тонуусу парасимпатичної ланки автономної регуляції діяльності серця, чутливості холінорецепторів та вмісту ацетилхоліну в передсердях, на відміну від контрольних тварин, яким вводили тільки даларгін. Активатор опіатних рецепторів даларгін зменшує відсоток загиблих тварин та ступінь структурного пошкодження міокарда адреналіном,

сприяє менш інтенсивному нагромадженню продуктів ліпопероксидації. Встановлені закономірності – інтенсивніші в самок.

Уперше встановлено, що неселективний блокатор опіатних рецепторів налоксон в дозі 1 мг/кг спричиняє в самців обмеження холінергічних, а в самок – посилення адренергічних впливів автономної нервової системи, знижує чутливість холінорецепторів до подразнення блукаючого нерва та уведення ацетилхоліну, що інтенсивніше проявляється в самок. Доведено, що блокування опіатних рецепторів призводить до зростання вмісту ацетилхоліну та активності ферментативного гідролізу його в міокарді передсердь, а також зниження активності гідролізу ацетилхоліну в міокарді шлуночків, інтенсивніше в самок.

Уперше показано, що налоксон зменшує вираженість негативних хронотропних ефектів серця при розвитку некротичного процесу, більше в самок. Вміст та активність гідролізу ацетилхоліну при пошкодженні міокарда адреналіном на тлі блокованих опіатних рецепторів зменшується. Інтенсивніші зміни в серці самок нівелюють вихідну відмінність між тваринами різної статі. Встановлено, що адреналін, введений на тлі блокування опіатних рецепторів, спричиняє меншу, ніж за відсутності такого впливу, загибель тварин, менший ступінь пошкодження міокарда, накопичення метаболітів ліпопероксидації та напруження антиоксидантної системи, що краще проявляється в самок.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані поглиблюють знання про роль опіоїдної системи в патогенезі адреналінового пошкодження міокарда. Результати проведених досліджень довели, що модулятори опіатних рецепторів суттєво впливають на холінергічні процеси в серці, змінюють активність холінергічної ланки автономної регуляції та визначають наслідки негативного впливу адреналіну на міокард. Дані дослідження показали, що інтенсивність цього впливу залежить від статі тварини. Шляхом порівняння з моделлю адреналінового пошкодження міокарда в тварин різної статі без попереднього впливу модуляторів опіатних рецепторів встановлено, що зміна активності опіатних рецепторів, не змінюючи закономірність природних адаптаційно-компенсаторних реакцій серця в умовах реалізації кардіотоксичного ефекту адреналіну, суттєво змінює інтенсивність та визначає наслідки цього впливу.

Отримані дані можуть бути використані при подальших дослідженнях механізмів взаємодії ендогенної опіоїдної системи та холінергічної ланки автономної нервової системи з метою пошуку адекватних засобів кардіопротекції.

Результати роботи впроваджено в практику наукових досліджень та навчальний процес на кафедрі фізіології Буковинського державного медичного університету, на кафедрі загальної і клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського державного медичного університету, на кафедрах патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Донецького Національного медичного університету імені

М. Горького, Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Луганського державного медичного університету, Кримського державного медичного університету імені С.І. Георгієвського, ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія”.

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно здійснила науковий пошук відповідно до теми дослідження та написала огляд літератури. Опанувала заплановані методи досліджень, самостійно виконала всі експерименти, провела статистичний та науковий аналіз отриманих результатів і, спільно з науковим керівником, сформулювала висновки. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належать результати експериментальних досліджень, їх статистичний та науковий аналіз і теоретичне узагальнення фактичного матеріалу. У тій частині актів впроваджень, що стосується науково-практичної новизни, викладено дані, отримані автором при виконанні дисертаційного дослідження.

Апробація результатів дисертації. Результати експериментальних досліджень і основні положення дисертації оприлюднено на XI і XII Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих учених (Тернопіль 2007, 2008), науково-практичній конференції „Роль месенджерних систем” (Тернопіль, 2007), підсумковій науково-практичній конференції „Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 2008), VII з’їзді ендокринологів України (Київ, 2007), V національному Конгресі патофізіологів України „Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів” (Запоріжжя, 2008), VII читаннях імені В.В. Підвисоцького (Одеса, 2008), науково-практичній конференції „Безпечна фармакотерапія в Україні” (Тернопіль, 2008), науково-практичній конференції „Наукові дослідження – теорія і експеримент 2008” (Полтава, 2008), 1-й науково-практичній конференції „Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм” (Тернопіль, 2008).

Публікації. Результати дослідження викладено в 15 наукових працях, із яких 4 опубліковано в фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, і 11 – у матеріалах конгресів, з’їздів і конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, шести розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків (актів впровадження). Дисертація викладена на 191 сторінці комп’ютерного тексту, ілюстрована 16 таблицями, 28 рисунками. У списку використаних джерел – 227 найменувань, у тому числі 141 – кирилицею та 86 – латиницею. Бібліографічний опис літературних джерел і додатки займають 43 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. У досліді було взято 240 тварин, із них 123 самці (♂) і 117 самок (♀) щурів віком 5-6 місяців. Усі експерименти проводили з дотриманням „Загальних

етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Комісією з біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського порушень цих принципів не виявлено (протокол № 19 від 19 січня 2009 року). Моделювали адреналінове пошкодження міокарда (АПМ) шляхом внутрішньом'язового одноразового уведення 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату („Дарниця”, Україна) із розрахунку 1 мг/кг маси (О.О. Маркова, 1998). Спостереження та всі дослідження проводили на 1-шу та 24-ту год із моменту уведення адреналіну (1 год АПМ та 24 год АПМ), що відповідає початку та піку некротизування міокарда (В.И. Мельник, 1984; М.Р. Хара, 1987).

Для активації опіатних рецепторів (ОР) використовували синтетичний аналог лей-енкефаліну даларгін (ДАЛ) („Біолік”, Україна), який вводили внутрішньоочеревинно в дозі 0,01 мг/кг за 30 хвилин до моделювання АПМ (К.Н. Ярыгин и др., 1987; С.Д. Михайлова и др., 1996). Для блокування ОР вводили неселективний конкурентний блокатор налоксон (НАЛ) („Здоров'я народу”, Україна) в дозі 1 мг/кг внутрішньоочеревинно за 30 хвилин до моделювання АПМ (О.Е. Осадчий, 1993). При моделюванні АПМ на тлі модулятора ОР визначення всіх досліджуваних показників проводили у два етапи – на 1-шу годину (1 год АПМ_{ДАЛ}, 1 год АПМ_{НАЛ}) та 24-ту годину після уведення адреналіну (24 год АПМ_{ДАЛ}, 24 год АПМ_{НАЛ}). Паралельно експерименти проводили на контрольних тваринах, яким вводили тільки модулятори опіатних рецепторів, для вивчення ізольованого впливу даних препаратів на метаболізм та холінергічну регуляцію серця.

Особливості регуляції серця автономною нервовою системою вивчали методом варіаційної кардіоінтервалометрії (Р.М. Баевский, 2001). Оцінювали такі показники: моду (M_0), амплітуду моди (AM_0), варіаційний розмах кардіоінтервалів (ΔX), індекс напруження (ІН). Чутливість міокардіальних холінорецепторів до екзогенного ацетилхоліну (АХ) оцінювали за інтенсивністю (IB_{AX}) та тривалістю брадикардії (TB_{AX}), що виникала після одномоментного внутрішньовенного уведення АХ у дозі 50 мкг/кг (М.Р. Хара, 1987), а до ендogenous АХ – за інтенсивністю брадикардії ($IB_{n.v}$), що виникала при електричному подразненні периферичного відрізка правого блукаючого нерва (А.М. Гольбер, 1972; М.Р. Хара, 1987).

Метаболізм АХ оцінювали за його вмістом (В.В. Файфура та ін., 2004) та активністю ферментативного гідролізу, аналізуючи загальну холінестеразну активність міокарда (Н.Н. Пушкина и др., 1963).

Ступінь структурних порушень оцінювали за відсотком некротизованих кардіоміоцитів. При проведенні підрахунків використовували стереометричну окулярну вставку за Г.Г. Автанділовим із 100 рівномірно віддаленими точками (Г.Г. Автанділов, 1984).

Активність пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) міокарда шлуночків аналізували за концентрацією дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА), а антиоксидантного

захисту – за активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ) та вмістом сульфгідрильних груп (SH-груп).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням середнього арифметичного (M), похибки середнього арифметичного (m), критерію Стьюдента (t). Зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Уведення ДАЛ контрольним тваринам спричинило незначне зменшення частоти серцевих скорочень. На активацію ОР відреагували й показники кардіоінтервалометрії, зокрема, спостерігали збільшення ΔX у самців на 13,3 % ($p < 0,05$), у самок – на 11,9 % ($p < 0,05$), зменшення ІН у самців на 31,0 % ($p < 0,01$). Ці зміни можна розцінювати як такі, що вказують на посилення даларгіном вагусного впливу на діяльність серця. Незважаючи на більш інтенсивнішу динаміку досліджуваних параметрів у тварин-самців, загальна картина демонструвала переважання холінергічного контролю діяльності серця в самок. Тобто, спостерігалася така ж закономірність, як і в інтактних тварин.

Розвиток АПМ на тлі даларгіну не призводив до подальших суттєвих змін досліджуваних показників у тварин обох статей. Але в самців достовірно меншим, ніж у інтактних тварин, виявився інтегральний показник, яким є ІН (1 год АПМ_{ДАЛ} – на 25,1 % ($p < 0,05$), на 24 год АПМ_{ДАЛ} – на 23,0 % ($p < 0,05$)), що відображало посилення ролі холінергічної ланки АНС у формуванні ритму серця. За таких умов даний показник у самок залишався меншим, ніж у самців, на 1 АПМ_{ДАЛ} на 50,4 % ($p < 0,05$), що свідчило про потужніший у самок холінергічний контроль діяльності серця на початковому етапі некротичних змін.

Аналізуючи показники математичного аналізу серцевого ритму при розвитку АПМ без та на тлі активованих ОР виявлено, що ДАЛ сповільнив зростання частоти серцевих скорочень при реалізації пошкоджувального ефекту адреналіну в самців, а величина M_0 в них була дещо більшою, ніж без корекції. Величина ΔX при розвитку АПМ на тлі ДАЛ була значно більшою, ніж без корекції, зокрема в самців – на 39,6 % ($p < 0,002$), у самок – на 57,3 % ($p < 0,002$). ІН був меншим, ніж без застосування препарату. У самців встановлена відмінність на 1 год АПМ дорівнювала 39,6 % ($p < 0,002$), у самок – 43,3 % ($p < 0,01$).

Отримані дані свідчать про посилення даларгіном впливу холінергічної ланки АНС на діяльність серця. Дана закономірність зберігалася в умовах модельованої патології. Цей вплив був більш виражений у самок щурів.

Вивчення впливу даларгіну на чутливість міокардіальних холінорецепторів показало, що активація ОР посилює ступінь брадикардії, яка виникала при електричному подразненні блукаючого нерва та введенні АХ (у самців у 1,5 раза, в самок – у 1,3 раза). Незважаючи на суттєвіші зміни даних показників у когорті самців, абсолютні значення $I_{B_{n,v}}$ та $I_{B_{AX}}$ в самок залишалися більшими відповідно в 1,4 та 1,9 раза.

Розвиток АПМ на тлі активованих ОР у самців супроводжувався на 1 год АПМ_{ДАЛ} зростанням ІБ_{n,v} (табл. 1), а на 24 год АПМ_{ДАЛ} реєстрували значно менше значення ІБ_{n,v}, що свідчило про суттєве зменшення кількості медіатора, який виділявся в синаптичну щілину. Це твердження є справедливим, враховуючи незмінність на даному етапі дослідження чутливості постсинаптичних рецепторів, про що свідчила відсутність динаміки показника ІБ_{АХ}.

Таблиця 1

Негативні хронотропні ефекти серця самців і самок щурів на тлі активації опіатних рецепторів даларгіном (M±m)

Показник		Інтактні n=6	К _{ДАЛ} n=6	АПМ _{ДАЛ} 1 год n=6	АПМ _{ДАЛ} 24 год n=6
ІБ _{n,v}	♂	9,2±0,8	14,1±1,5 *	16,1±2,4 *	4,9±1,2 *
	♀	14,5±1,4 **	19,2±1,8 * **	16,3±3,1	5,3±0,9 *
ІБ _{АХ}	♂	8,2±1,1	12,3±1,6 *	4,2±0,9 *	5,1±0,8 *
	♀	18,2±1,6 **	23,7±1,9 * **	18,1±2,4 **	8,6±0,9 * **
ТБ _{АХ} , с	♂	9,8±0,8	24,6±2,4 *	44,2±5,6 *	21,5±2,8 *
	♀	19,7±1,9 **	33,1±5,4 *	36,2±6,3 *	31,2±3,3 * **
Примітка. * – достовірна відмінність показника порівняно з групою інтактних тварин; ** – між групами тварин різної статі.					

У самок на 1 год АПМ_{ДАЛ} величина ІБ_{n,v} не зазнала суттєвих змін і не відрізнялася від величини інтактних особин. Проте на 24 год АПМ_{ДАЛ} спостерігали суттєве зменшення негативного хронотропного ефекту від подразнення блукаючого нерва. Реакція серця самок на уведення АХ також суттєво зменшувалася на обох етапах модельованої патології. Подібна динаміка показників у самців і самок може бути проявом адаптації міокарда до можливої гіперполяризації, враховуючи той факт, що тривалість брадикардії, яку реєстрували при уведенні АХ на 1 год АПМ_{ДАЛ} збільшувалася в самців у 6,6 раза (p<0,001), у самок – у 4,3 раза (p<0,002). Очевидно, достатні запаси медіатора та економний режим його використання забезпечували ефективну реалізацію холінергічних впливів у даних умовах.

Узагальнюючи ці дані, можна сказати, що моделювання некротичного процесу на тлі активованих ОР сприяє більш активній перебудові та участі холінорецепторної системи серця самців. Разом із тим, незважаючи на інтенсивнішу динаміку аналізованих показників в останніх,

перевага самок за більшістю з параметрів активності холінергічної ланки АНС залишається очевидною.

У даних результатах привертає увагу факт різноспрямованого впливу ДАЛ на холінореактивність серця здорових тварин та в умовах патології. Так, у контрольних тварин ДАЛ викликає зростання реакції серця на подразнення блукаючого нерва та уведення АХ. Це свідчить, що ДАЛ виявляє ваготонічний ефект. Це узгоджується з результатами кардіоінтервалометрії, частково пояснює їх та підтверджується результатами інших наукових досліджень (M. Farias et al., 2003). Разом із тим, в умовах розвитку некротичного процесу чутливість холінорецепторів до ендо- та екзогенного АХ зменшувалася, що, очевидно, відображало включення компенсаторно-адаптаційних механізмів, спрямованих на підтримання гомеостазу. Ще однією особливістю є те, що розвиток АПМ на тлі даларгіну в самок характеризується більш інтенсивним, ніж у самців, зменшенням холінореактивності пейсмейкерів синусового вузла, очевидно через вищу природну чутливість холінорецепторів до різноманітних впливів. Це також доводить залежність ефектів препарату від статі.

Уведення ДАЛ контрольним тваринам спричинило збільшення вмісту АХ лише в передсердях, зокрема, у самців концентрація АХ збільшилася в 1,6 раза ($p < 0,001$), а в самок – у 2,5 раза ($p < 0,001$). Більший приріст вмісту АХ в передсердях самок можна пояснити активнішим виділенням медіатора з пресинаптичних терміналей та меншою інтенсивністю його гідролізу.

Розвиток на цьому тлі АПМ супроводжувався зменшенням концентрації АХ також лише в передсердях, зокрема, в самців – до рівня інтактних особин, що спостерігали вже через 1 год АПМ_{ДАЛ}. У самок на 1 год АПМ_{ДАЛ} концентрація АХ у передсердях також дещо зменшилася, але перевищувала показник інтактних особин на 47,8 % ($p < 0,02$). На 24 год АПМ_{ДАЛ} рівень АХ як у самців, так і в самок не відрізнявся від величини інтактних особин. У міокарді шлуночків зміни вмісту АХ були недостовірними. Порівняння показників у тварин різної статі показало, що вміст АХ в тканинах серця був більшим у самок лише на етапі початкових некротичних змін у серці.

Більш виражена динаміка вмісту АХ у передсердях вказує на те, що зареєстровані зміни відбувалися за рахунок медіаторної фракції АХ. Даний факт підтверджується аналізом співвідношення вмісту АХ в передсердях та шлуночках (АХ_{пс}/АХ_{шл}). Динаміка цього показника корелювала з тією, що відображала зміни вмісту медіатора саме в передсердях.

Незважаючи на розвиток модельованої патології та зменшення в цих умовах передсердної концентрації АХ, абсолютне значення даного показника було на рівні інтактних тварин як у самців, так і в самок. Цьому сприяло відповідне зменшення активності його гідролізу. Збереження сталої концентрації АХ в шлуночках самок за модельованої патології відбувалося при більш інтенсивному, ніж у самців, пригніченні його гідролізу.

У ході досліджень виявили зменшення кількості загиблих тварин при моделюванні адреналінового пошкодження міокарда на тлі активації ОР. Застосування даларгіну зменшило відсоток загиблих самців у 3,4 раза, а щодо самок, то ефект препарату виявився достатнім, щоб забезпечити виживання всіх тварин. Морфометричний аналіз гістологічних зрізів міокарда шлуночків, забарвлених за Гейденгайном, виявив, що на 1 год АПМ_{ДАЛ} кількість некротизованих кардіоміоцитів у самців була на 29,2 % ($p < 0,05$), а на 24 год АПМ_{ДАЛ} – на 21,7 % ($p < 0,05$) меншою, ніж без корекції. У самок при застосуванні ДАЛ на 1 год АПМ ступінь пошкодження міокарда був меншим на 33,3 % ($p < 0,05$), а на 24 год – на 33,7 % ($p < 0,01$).

Кардіопротекторні властивості даларгіну підтвердилися в досліджах із вивченням активності ПОЛ. Розвиток АПМ на тлі активованих ОР сприяв меншому накопиченню МДА при потужнішій, ніж без застосування ДАЛ, активації антиоксидантної системи (АОС). Так, на 1 та 24 год АПМ_{ДАЛ} активність СОД та вміст SH-груп були достовірно більшими. Разом із тим, дані показники АОС були достовірно більшими в самок, що пояснює кращий кардіопротекторний ефект даларгіну саме в особин цієї статі. У самок, очевидно, розвиток патологічних змін у серці значною мірою стримується за рахунок вищих функціональних резервів холінергічної системи та більш виражених її впливів на серцево-судинну систему.

За аналогічною схемою було вивчено вплив блокатора ОР налоксону на особливості холінергічної регуляції серця у тварин різної статі при моделюванні АПМ. Результати варіаційної кардіоінтервалометрії показали, що введення НАЛ достовірно не вплинуло на більшість показників тварин обох статей. У самців (контрольна група тварин) зменшилася лише величина ΔX (на 7,9 %, $p < 0,05$), що свідчило про обмеження ролі холінергічної ланки АНС у регуляції серцевого ритму. У самок змін зазнав показник АМо (збільшився на 19,3 %, $p < 0,05$) та інтегральний показник ІН, який зріс на 32,5 % ($p < 0,05$), порівняно з аналогічним показником інтактних тварин, що свідчило про посилення адренергічних впливів на серцевий ритм.

Реалізація кардіотоксичного впливу адреналіну на тлі НАЛ відбувалася в умовах переважання адренергічних впливів з боку АНС за рахунок обмеження холінергічних, на що вказувало не тільки зменшення величини ΔX в динаміці некротичного процесу, але й менше його значення, порівняно з групою тварин, яким налоксон не вводили. Така відмінність була особливо помітною в самок. Крім того, автономна регуляція серцевого ритму останніх демонструвала ще й більшу роль адренергічної ланки, про що свідчило вище, порівняно з тваринами некорегованої групи, значення АМо. Разом із тим, застосування НАЛ та зміни показників кардіоінтервалографії, які реєструвалися в умовах розвитку некротичного процесу, не вплинули на інтегральний показник, яким є ІН.

Враховуючи те, що НАЛ, хоча й в меншій мірі, ніж ДАЛ, але проявив кардіопротекторний ефект, встановлені відмінності в регуляції серця з боку АНС слід вважати проявом адаптації.

Загальновідомо, що НАЛ проникає через гематоенцефалічний бар'єр, отже наявні особливості його ефектів можна розглядати як своєрідну сумачію периферичних та центральних впливів на регуляцію серця з боку АНС. Разом із тим, суттєвіше зниження ролі холінергічної ланки автономної регуляції за застосування налоксону саме в самок суттєво зменшило статеву відмінність за відсотком загиблих у експерименті тварин.

Подальше вивчення реакцій серця на ендо- та екзогенний АХ при уведенні НАЛ контрольним тваринам (табл. 2) показало зменшення $IB_{n,v}$ у самців у 2,2 раза, а в самок – у 3,0 раза. Така ж закономірність була справедливою і для показника IB_{AX} , який у самців зменшився в 2,1, а в самок – у 5,4 раза. На тлі блокади ОР величина TB_{AX} у самців зменшилася в 2,9 раза ($p<0,02$), а в самок – у 6 разів ($p<0,001$). Отримані дані показали, що введення блокатора ОР налоксону суттєво пригнічує негативні хронотропні реакції серця тварин. Більш інтенсивна динаміка цих змін у самок є підтвердженням не тільки участі опіоїдної системи в реалізації холінергічних механізмів, але й залежності ступеня їх прояву від статі.

Моделювання АПМ на тлі НАЛ також зумовило певні зміни в реакції серця тварин на електричну стимуляцію п. Vagus. Так, у самців на 1 год $АПМ_{НАЛ}$ інтенсивність брадикардії зменшилася в 2,0 раза ($p<0,002$), а в самок – у 3,3 раза ($p<0,001$), порівняно з аналогічними показниками групи інтактних тварин. На 24 год $АПМ_{НАЛ}$ у самців спостерігали тенденцію до зростання $IB_{n,v}$, відмінність від інтактних тварин зменшилася до 39,1 % ($p<0,01$). У самок на даному етапі модельованої патології $IB_{n,v}$ була меншою, ніж відповідний показник інтактних особин у 2,4 раза ($p<0,001$).

Таблиця 2

**Негативні хронотропні ефекти серця самців і самок шурів
на тлі блокади опіатних рецепторів налоксоном ($M \pm m$)**

Показник		Інтактні	$K_{НАЛ}$	$АПМ_{НАЛ}$ 1 год	$АПМ_{НАЛ}$ 24 год
		n=6	n=6	n=6	n=6
$IB_{n,v}$	♂	9,2±0,8	4,2±0,7 *	4,7±0,8 *	5,6±0,7 *
	♀	14,5±1,4 **	4,8±0,8 *	4,5±0,7 *	6,1±1,2 *
IB_{AX}	♂	8,2±1,1	4,0±0,9 *	5,3±0,8 *	4,2±0,9 *
	♀	18,2±1,6 **	3,4±1,2 *	2,3±0,9 * **	5,2±0,7 *
TB_{AX}, c	♂	9,8±0,8	3,4±0,8 *	6,8±0,9 *	7,3±1,2
	♀	19,7±1,9 **	3,2±0,8 *	2,3±1,1 * **	13,6±1,3 * **
Примітка. * – достовірна відмінність показника порівняно з групою інтактних тварин;					

** – між групами тварин різної статі.

Порівняння величини $I_{B_{n,v}}$ за різних експериментальних моделей (АПМ та АПМ_{НАЛ}) також засвідчило суттєвіший вплив блокування ОР налоксоном на організм самок. Так, за моделі АПМ_{НАЛ} у самців лише на 1 год спостереження значення $I_{B_{n,v}}$ було в 2,0 раза ($p < 0,01$) меншим, ніж відповідний показник у групі самців, яким попередньо не проводили блокування ОР. А в когорті самок відбулося зменшення $I_{B_{n,v}}$ у 6,2 раза ($p < 0,001$). На 24 год експерименту за обох моделей динаміка $I_{B_{n,v}}$ була спрямована на відновлення показника до рівня інтактних тварин, що могло бути наслідком зменшення ефектів НАЛ та, відповідно, відновлення функціональної активності опіатних рецепторів.

Аналогічну закономірність виявили при дослідженні реакції серця на внутрішньовенне введення АХ. У самців за моделі АПМ_{НАЛ}, подібно до тварин, яким корекція не проводилася, показник $I_{B_{AX}}$ був малодинамічним і абсолютні величини відрізнялися лише на 24 год АПМ. Зокрема, за моделі АПМ_{НАЛ} $I_{B_{AX}}$ була на 48,1 % ($p < 0,02$) меншою, ніж порівнювана величина при некорегованій патології. У самок за обох моделей даний показник змінювався односпрямовано. Проте абсолютна величина $I_{B_{AX}}$ за моделі АПМ_{НАЛ} на 1 год була в 3,9 раза ($p < 0,01$), а на 24 год – у 3,4 раза ($p < 0,001$) меншою, ніж відповідні показники в самок, яким корекція не проводилась.

Тривалість брадикардії, що виникає у відповідь на уведення АХ, є досить інформативним показником здатності рецепторів через реакцію десенситизації регулювати ефекти парасимпатичного медіатора. Слід сказати, що, незважаючи на суттєве зменшення величини ТБ під впливом налоксону, подальший розвиток некротичного процесу супроводжувався збільшенням даного показника. Так, у самців на 1 год АПМ_{ДАЛ} спостерігали зростання ТБ до рівня контрольної групи тварин, яким вводили тільки блокатор ОР, та збереження на цьому ж рівні до 24 год АПМ. Абсолютна величина ТБ у них була на 1 год АПМ_{НАЛ} такою ж, як без корекції, а на 24 год АПМ_{НАЛ} – меншою на 41,6 % ($p < 0,01$), ніж показник тварин, яким НАЛ не вводили.

У самок даний показник (ТБ) демонстрував більш виражену динаміку, яка чітко виявлялася на етапі максимального некрозоутворення (24 год АПМ_{НАЛ}). Розвиток некротичного процесу спричиняв зростання ТБ, що можна розцінити, як адаптаційно-компенсаторну реакцію організму в умовах суттєвого зниження чутливості холінорецепторів, спровокованої НАЛ. Доказом є те, що значення та зміни ТБ на даному етапі некрозоутворення не відрізнялися від таких у групі самок, де НАЛ не використовували. Одним із механізмів збільшення ТБ може бути зменшення активності гідролізу АХ у передсердях. Слід зазначити, що після уведення НАЛ змінювалася не тільки активність гідролізу, а й вміст АХ. Блокування ОР зумовило нагромадження АХ передсердях. Це відбулося, очевидно, за рахунок медіаторної фракції, враховуючи важливу функціональну роль пейсмейкерів даного відділу серця, паралельне зростання активності гідролізу АХ та відсутність

динаміки показника в шлуночках. За даними параметрами також прослідковується чітка статева відмінність. Якщо в самців приріст медіатора становив 39 % ($p < 0,01$), то в самок – 90 % ($p < 0,001$) за майже аналогічного приросту активності гідролізу медіатора.

У динаміці розвитку некротичного процесу вміст АХ в передсердях та шлуночках суттєво зменшувався, незважаючи на пригнічення активності його гідролізу. Це спостерігалось у тварин обох статей і могло свідчити про значні зміни синтезу АХ. Проте, якщо в самців дане явище мало домінуючий характер вже на 1 год АПМ_{НАЛ}, то в самок – на 24 год АПМ_{НАЛ}. Незважаючи на різний часовий пік виявлених змін, загальна картина показує, що завдяки інтенсивнішій динаміці характеризованих показників у самок статева відмінність, яка виникла між тваринами після введення НАЛ, стерлася.

Незважаючи на зменшення холінореактивності міокарда при застосуванні НАЛ, експериментальні дані продемонстрували протекторні властивості препарату. Виявилось, що попереднє уведення НАЛ зменшило кількість загиблих самців при моделюванні АПМ у 2,3 раза, а самок – в 1,7 раза. Разом із тим, кардіопротекторний ефект не був таким інтенсивним, як при застосуванні ДАЛ. Відсоток некротизованих кардіоміоцитів також виявився меншим, ніж у тварин, яким не вводили НАЛ, але ця відмінність була лише на 24 год АПМ і становила у самців 15,1 % ($p < 0,05$), а в самок – 17,9 % ($p < 0,05$).

Аналіз статевих відмінностей виявив, що на 1 та 24 год АПМ_{НАЛ} кількість пошкоджених кардіоміоцитів у самок була меншою, ніж у самців, відповідно на 40,6 % ($p < 0,02$) та 31,7 % ($p < 0,001$). Разом із тим, ця різниця виявилася дещо меншою, ніж при моделюванні АПМ без будь-яких інших втручань. До прикладу, за моделі АПМ у самок відсоток некротизованих кардіоміоцитів на 1 та 24 год патології був меншим, ніж у самців, на 68,4 та 41,7 % відповідно.

Розвиток АПМ на тлі НАЛ спричинив збільшення вмісту продуктів ПОЛ та активацію АОС в серці тварин обох статей. Слід сказати, що на 1 год розвитку некротичного процесу за обох моделей (АПМ та АПМ_{НАЛ}) ступінь нагромадження ДК та МДА був аналогічний.

За застосування НАЛ активність СОД міокарда самців була вищою, ніж аналогічний показник некорегованої патології, на 9,1 % ($p < 0,05$). Дану відмінність спостерігали лише на 1 год модельованої патології. Як свідчить порівняння показників корегованої та некорегованої патології в когорті самок, активність СОД на 1 год АПМ_{НАЛ} була на 7,6 % ($p < 0,01$) більшою, ніж порівнювана величина (АПМ без корекції), а на 24 год спостереження за моделі АПМ_{НАЛ} активність цього фермента утримувалася на попередньому рівні, тоді як без корегувальних впливів спостерігалось зменшення даного показника.

Порівнюючи динаміку показників активності ПОЛ у тварин різної статі, слід сказати, що розвиток АПМ на тлі блокованих ОР викликав суттєвіші негативні зміни в самців. Антиоксидантна система більш інтенсивно функціонувала в міокарді шлуночків самок, що

пояснює менш значне накопичення МДА та менший відсоток некротизованих кардіоміоцитів на 24 год АПМ_{НАЛ} у тварин цієї статі.

Отримані дані підтверджують зроблені нами узагальнення попередніх результатів, що менша природжена чутливість серця самців до холінергічних впливів при розвитку некротичного процесу на тлі модуляторів ОР створює передумови до інтенсивнішого, ніж у самок, прогресування кардіонекротичних змін. Разом із тим, у блокатора ОР налоксону виявлено загальний протекторний вплив, про що свідчив менший відсоток загиблих тварин, та, хоч і незначний, але кардіопротекторний ефект (менший відсоток некротизованих кардіоміоцитів). Вищевказані ефекти блокування опіатних рецепторів налоксоном проявлялися на тлі суттєвого зниження холінореактивності міокарда та зменшення вмісту АХ у тканинах серця, зокрема в самок. На нашу думку, це пов'язано з наступною (після короточасної блокади ОР) активацією власної опіїдної системи організму, посиленням утворенням ендогенних опіїдних пептидів та опіатних рецепторів. Серед чинників, що визначають регуляторну значимість посередників пептидної природи, є такі, як співіснування регуляторних пептидів із класичними медіаторами – ацетилхоліном і норадреналіном в одних і тих самих нейронах, можливість ізольованого та сумісного з класичними медіаторами виділення пептидів залежно від характеру імпульсації, що надходить із ЦНС, наявність у регуляторних пептидів здатності до прямої та опосередкованої через модуляцію вегетативних впливів дії на автоматизм серця (О.Е. Осадчий и др., 1993; С.Д. Михайлова и др., 1999; Л.Н. Маслов и др., 2005). Усі наведені дані підтвердили висловлене припущення про важливу роль ендогенної опіїдної системи в реалізації стрес-лімітувальних ефектів за участі холінергічних механізмів та виявили статеві особливості холінергічних реакцій при формуванні компенсаторно-адаптаційних змін міокарда в умовах некротичного процесу.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, що полягає у вивченні ролі опіатних рецепторів у формуванні холінергічних механізмів захисту серця в умовах пошкодження його адреналіном та встановленні статевих відмінностей ефективності реалізації кардіотоксичного ефекту адреналіну за попереднього застосування активатора та блокатора опіатних рецепторів.

1. Активація опіатних рецепторів даларгіном посилює участь холінергічної ланки автономної нервової системи в регуляції серцевого ритму, збільшує чутливість міокардіальних холінорецепторів, вміст ацетилхоліну в передсердях (за рахунок медіаторної фракції) та активність його гідролізу. Ефекти препарату інтенсивніше проявляються в самців, за винятком показників активності метаболізму ацетилхоліну (вміст медіатора в передсердях самців

збільшився в 1,6 раза, $p < 0,001$, самок – у 2,5 раза, $p < 0,001$), не нівелюючи статевої відмінності, яка відображає переважання холінергічних механізмів у діяльності серця самок.

2. Розвиток некротичного процесу в міокарді на тлі активованих опіатних рецепторів характеризується поступовим зниженням тонузу парасимпатичної ланки автономної регуляції серцевого ритму, чутливості холінорецепторів та вмісту ацетилхоліну в передсердях. Дана закономірність інтенсивніше проявляється в самок, чутливість міокарда яких до екзогенного ацетилхоліну залишається більшою, ніж у самців у 4,3 раза ($p < 0,001$) та 1,7 раза ($p < 0,001$) відповідно на 1-шу та 24-ту год некротизування міокарда, та тварин, яким попередньо не вводили даларгін у 2,0 раза ($p < 0,01$) на 1-шу год розвитку некротичного процесу. Збереження вмісту ацетилхоліну в шлуночках відбувається завдяки зниженню активності його гідролізу, що в самок проявляється в більшій мірі.

3. Активатор опіатних рецепторів даларгін виявляє протекторні властивості, що підтверджується меншим відсотком загиблих самців та відсутністю загибелі самок при реалізації кардіонекрозогенного ефекту адреналіну, меншим відсотком некрозів у міокарді, а також менш інтенсивним нагромадженням продуктів ліпопероксидації та потужнішою активацією системи антиоксидантів. Кардіопротекторний вплив даларгіну більш виражений у самок, що свідчить про залежність ефектів препарату від статі.

4. Неселективна блокада опіатних рецепторів налоксоном змінює вплив автономної нервової системи на серцевий ритм, що в самців проявляється обмеженням холінергічних, а в самок – посиленням адренергічних впливів. Чутливість холінорецепторів до подразнення блукаючого нерва та уведення ацетилхоліну знижується в самців у 2,2 раза ($p < 0,001$) та 2,0 раза ($p < 0,001$), а в самок – у 3,0 раза ($p < 0,001$) та в 5,4 раза ($p < 0,001$) відповідно. Інтенсивніші зміни в самок нівелюють статеvu відмінність. Блокування опіатних рецепторів спричиняє зростання вмісту та активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді передсердь, зниження активності його гідролізу в міокарді шлуночків, що також активніше проявляється в самок.

5. Блокування опіатних рецепторів не змінює закономірність динаміки та зменшує інтенсивність негативних хронотропних ефектів серця самців при розвитку некротичного процесу, в самок – суттєво зменшує холінореактивність міокарда і модифікує закономірність змін реакції серця на холінергічні стимули при некротизуванні міокарда. Вміст та активність гідролізу ацетилхоліну за таких умов зменшується в міокарді передсердь та шлуночків, що в самців проявляється на 1-шу год, а в самок – на 24-ту год розвитку некротичного процесу. Більша інтенсивність цього процесу в самок нівелює вихідну відмінність між тваринами різної статі.

6. Введення кардіотоксичної дози адреналіну на тлі блокування опіатних рецепторів налоксоном викликає меншу, ніж за відсутності такого впливу, загибель тварин, менший ступінь пошкодження міокарда, що проявляється лише на 24-ту год розвитку некротичного процесу. Це

демонструє протекторні властивості налоксону, які краще проявляються в самок, про що свідчить суттєвіше, ніж у самців, зменшення відсотка загиблих тварин, менший приріст кількості некротизованих кардіоміоцитів у динаміці некротичного процесу, менше накопичення метаболітів ліпопероксидації та напруження антиоксидантної системи.

7. Зміни метаболізму ацетилхоліну, чутливості серця до подразнення блукаючого нерва та екзогенного ацетилхоліну, зумовлені активацією та блокуванням опіатних рецепторів, свідчать про здатність опіоїдної системи впливати на активність холінергічних процесів у серці при пошкодженні адреналіном.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сатурська Г. С. Вплив блокатора опіатних рецепторів налоксону на інтенсивність процесу ліпопероксидації та стан антиоксидантної системи в пошкодженному адреналіном серці залежно від статі / Г. С. Сатурська // Мед. хімія. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 68–72.

2. Сатурська Г. С. Вплив активатора опіатних рецепторів даларгіну на інтенсивність процесу ліпопероксидації в пошкодженному адреналіном серці залежно від статі / Г. С. Сатурська, М. Р. Хара // Здобутки клін. та експер. мед. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 60–63. (Здобувач виконала дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала отримані результати, підготувала статтю до друку).

3. Сатурська Г. С. Чутливість серця шурів різної статі до екзо- та ендogenous ацетилхоліну при моделюванні адреналінового пошкодження міокарда на тлі даларгіну / Г. С. Сатурська, М. Р. Хара // Клін. та експер. патологія. – 2008. – Т. 7, № 3 – С. 104–107. (Здобувач виконала дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала отримані результати, підготувала статтю до друку).

4. Сатурська Г. С. Варіабельність серцевого ритму у шурів різної статі при адреналіновому пошкодженні міокарда в умовах зміненого функціонування опіоїдної системи / Г. С. Сатурська, М. Р. Хара // Вісн. наук. досл. – 2008. – Т. 52, № 3. – С. 52–54. (Здобувач виконала дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала результати, підготувала статтю до друку).

5. Сатурська Г. С. Вплив модуляторів опіатних рецепторів на холінергічну регуляцію серця тварин різної статі при адреналіновому пошкодженні міокарда / Г. С. Сатурська, М. Р. Хара // Здобутки клін. та експер. мед. / Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : наук.-практ. конф., Тернопіль, 7-8 листопада 2008 р. : матеріали конф. – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 143. (Здобувач виконала дослідження, статистично опрацювала, систематизувала та проаналізувала результати, підготувала матеріал до друку).

6. Сатурська Г. С. Морфологічні прояви кардіопротекторного ефекту даларгіну при адреналіновому пошкодженні серця щурів залежно від статі / Г. С. Сатурська, М. Р. Хара // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: підсумкова наук.-практ. конф., Тернопіль, 13 червня 2008 р. : матеріали конф. – Здобутки клініч. та експер. мед. – 2008. – С. 130. (Здобувач виконала дослідження, статистично опрацювала, систематизувала та проаналізувала результати, підготувала матеріал до друку).

7. Хара М. Р. Вплив даларгіну на чутливість міокарда щурів різної статі до екзо- та ендогенного ацетилхоліну в умовах адреналінового пошкодження / М. Р. Хара, Г. С. Сатурська // Патологія / Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів : V національний Конгрес патофізіологів України, Запоріжжя, 17-19 вересня 2008 р. : матеріали конгресу. – 2008. – Т. 5, № 2. – С. 106. (Здобувач виконала дослідження, статистично опрацювала, систематизувала та проаналізувала результати, підготувала матеріал до друку).

8. 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 і експеримент 2008 : IV наук.-практ. конф., 19-21 травня 2008 р. : матеріали конф. – Полтава : „Інтерграфіка”, 2008. – Т. 5. – С. 76–78. (Здобувач виконала дослідження, статистично опрацювала, систематизувала та проаналізувала результати).

9. Хара М. Р. Вплив даларгіну на показники негативних хронотропних ефектів серця тварин різної статі при адреналіновому пошкодженні міокарда / М. Р. Хара, Г. С. Сатурська // Бюлетень VII читань ім. В. В. Підвисоцького : наукова конференція, 22-23 травня 2008 р. : матеріали конф. – Одеса : Одеський державний медичний університет, 2008. – С. 95–96. (Здобувач виконала дослідження, статистично опрацювала, систематизувала та проаналізувала результати, підготувала матеріал до друку).

10. Хара М. Р. Вплив активатора опіатних рецепторів даларгіну на інтенсивність процесу ліпопероксидації в пошкодженному адреналіном серці залежно від статі / М. Р. Хара, Г. С. Сатурська // Мед. хімія / Роль месенджерних систем : наук.-практ. конф., Тернопіль, 12-13 листопада 2007 р. : матеріали конф. – 2007. – Т. 9, № 4 – С. 87. (Здобувач виконала дослідження, статистично опрацювала, систематизувала та проаналізувала результати, підготувала матеріал до друку).

11. Хара М. Р. Гендерні та вікові відмінності реагування пейсмейкерів 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. (Здобувач виконала дослідження, статистично опрацювала, систематизувала та проаналізувала результати).

12. Лепявко А. Статеві відмінності варіаційних пульсограм старих щурів за адреналінового пошкодження міокарда / Андрій Лепявко, Ганна Сатурська // XII Міжнародний медичний конгрес

студентів і молодих вчених, 31 березня – 2 квітня 2008 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 179. (Здобувач виконала дослідження контрольних груп самців і самок, статистично опрацювала, систематизувала та проаналізувала результати).

13. Сметюх Л. Вивчення впливу даларгіну на частоту серцевих скорочень статевозрілих щурів з метою вибору дози препарату як модулятора серцевої діяльності в патології / Лариса Сметюх, Ганна Сатурська // XI Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, присвячений 50-річчю заснування ТДМУ, 10-12 травня 2007 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2007. – С. 217. (Здобувач виконала дослідження, статистично опрацювала, систематизувала та проаналізувала результати, сформулювала висновки).

14. 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 і молодих вчених, 31 березня – 2 квітня 2008 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 188. (Здобувач виконала дослідження, статистично опрацювала, систематизувала та проаналізувала результати, сформулювала висновки).

15. 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. (Здобувач виконала дослідження контрольних груп самців і самок, статистично опрацювала, систематизувала та проаналізувала результати).

АНОТАЦІЯ

Сатурська Г.С. Особливості холінергічної регуляції серця тварин різної статі при адреналіновому пошкодженні міокарда за застосування модуляторів опіатних рецепторів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Державний вищий навчальний заклад „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України. Тернопіль, 2009.

Дисертація присвячена вивченню особливостей холінергічних процесів у серці тварин різної статі при дії адреналіну в кардіотоксичній дозі в умовах активації та блокади опіатних рецепторів.

Встановлено, що даларгін у дозі 0,01 мг/кг посилює холінореактивність серця. Розвиток некротичного процесу в міокарді на тлі активації опіатних рецепторів супроводжується

зниженням тонусу парасимпатичної ланки автономної регуляції серця, чутливості холінорецепторів та вмісту ацетилхоліну в передсердях. Даларгін зменшує відсоток загиблих тварин та відсоток некротизованих кардіоміоцитів при дії адреналіну, а також сприяє менш інтенсивному нагромадженню продуктів ліпопероксидації та активації системи антиоксидантів. Налоксон у дозі 1 мг/кг у самців обмежує холінергічні, а в самок – посилює адренергічні впливи автономної нервової системи на серцевий ритм. Блокування опіатних рецепторів у контрольних тварин та при розвитку некротичного процесу спричиняє зменшення чутливості серця до подразнення блукаючого нерва та уведення ацетилхоліну, зростання вмісту та активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді передсердь, зниження активності його гідролізу в міокарді шлуночків. Пошкодження серця адреналіном на тлі блокованих опіатних рецепторів спричиняє меншу, ніж за відсутності такого впливу, загибель тварин, менший ступінь пошкодження міокарда, накопичення метаболітів ліпопероксидації та напруження антиоксидантної системи, що краще проявляється в самок. Виявлені ефекти модуляторів опіатних рецепторів при реалізації кардіонекрозогенного впливу адреналіну вагоміші в самок щурів, що свідчить про їх статеві відмінності.

Ключові слова: адреналін, пошкодження міокарда, холінергічна регуляція серця, опіатні рецептори, статеві відмінності.

АННОТАЦІЯ

Сатурская А.С. Особенности холинергической регуляции сердца животных разного пола с адреналиновым повреждением миокарда при применении модуляторов опиатных рецепторов. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Государственное высшее учебное заведение „Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского” МЗ Украины. Тернополь, 2009.

Диссертация посвящена изучению особенностей холинергической регуляции сердечной деятельности животных разного пола при воздействии адреналина в кардиотоксической дозе в условиях активации и блокады опиатных рецепторов.

В опытах на 240 белых крысах различного пола было исследовано особенности холинергической регуляции сердечной деятельности, чувствительность холінорецепторов миокарда, содержание и активность ферментативного гидролиза ацетилхолина, проанализировано гибель животных, степень некротизирования миокарда желудочков, изменения про- и антиоксидантной систем в сердце.

На основании анализа и обобщения результатов проведенных исследований впервые установлено, что активатор опиатных рецепторов даларгин в дозе 0,01 мг/кг усиливает участие холинергического звена автономной нервной системы в регуляции сердечного ритма, способствует увеличению чувствительности миокарда к раздражению блуждающего нерва и экзогенного ацетилхолина, интенсивнее у самцов крыс. Активация периферических опиатных рецепторов увеличивает содержание и активность ферментативного гидролиза ацетилхолина в предсердиях в большей степени у самок крыс.

Выяснено, что развитие некротического процесса в миокарде на фоне активации опиатных рецепторов сопровождается снижением тонуса парасимпатического звена автономной регуляции сердца, чувствительности холинорецепторов и содержания ацетилхолина в предсердиях, нивелируя начальные эффекты даларгина, что интенсивнее проявляется у самок животных. Обнаружено, что активатор опиатных рецепторов даларгин уменьшает количество погибших животных и некротизированных кардиомиоцитов при воздействии адреналина. Кардиопротекторный эффект даларгина подтверждается менее интенсивным накоплением продуктов липопероксидации и более мощной активацией системы антиоксидантов, что более выражено у самок.

Впервые установлено, что неселективный блокатор опиатных рецепторов налоксон в дозе 1 мг/кг изменяет влияние автономной нервной системы на сердечный ритм, что у самцов проявляется ограничением холинергических, а у самок – усилением адренергических влияний. Установлено, что чувствительность холинорецепторов к раздражению блуждающего нерва и введению ацетилхолина на фоне налоксона снижается в большей степени у самок. Блокирование опиатных рецепторов вызывает увеличение содержания и активности ферментативного гидролиза ацетилхолина в миокарде предсердий, снижение активности его гидролиза в миокарде желудочков, что также более выражено у самок крыс. Выявлено, что налоксон уменьшает интенсивность отрицательных хронотропных эффектов сердца при развитии некротического процесса, более интенсивно у самок. Содержание и активность гидролиза ацетилхолина при развитии некротического процесса в миокарде на фоне блокирования опиатных рецепторов уменьшается. Большая интенсивность изменений этих параметров у самок нивелирует их исходное различие у животных разного пола.

Установлено, что повреждение сердца адреналином на фоне блокированных опиатных рецепторов налоксоном вызывает меньшую, чем при отсутствии такого влияния, гибель животных, менее интенсивное повреждение миокарда, накопление метаболитов липопероксидации и напряжение антиоксидантной системы. Эти эффекты препарата более выражены у самок подопытных животных. Сделан вывод, что изменения чувствительности сердца к электрическому раздражению блуждающего нерва, экзогенному ацетилхолину, а также

особенности метаболизма ацетилхолина, обусловленные даларгином и налоксоном, свидетельствуют о способности опиоидной системы влиять на активность холинергических процессов в сердце, существенно не изменяя закономерности естественных адаптационно-компенсаторных изменений в условиях реализации кардиотоксического эффекта адреналина.

Ключевые слова: адреналин, повреждение миокарда, холинергическая регуляция сердца, опиатные рецепторы, половые различия.

SUMMARY

Saturska A.S. Characteristics of the cholinergic regulation of heart at the adrenaline damage of myocardium in animals of different gender with applying of opioid receptors' modulators. – Manuscript.

The dissertation for obtaining a scientific degree of candidate of medical sciences on speciality 14.03.04 – Pathological physiology. The State Higher Educational Establishment „I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University” of Ukraine’s MPH. Ternopil, 2009.

Dissertation is dedicated to the studying of peculiarities of the cholinergic processes in the heart animals of different under the action of a cardiotoxic adrenaline’s dose at activation and blockage of opioid receptors.

It was shown that dalargin in a dose of 0,01 mg/kg increases cholinergic reactivity of the heart. Development of necrotic process in myocardium during activation of opioid receptors leads to decrease of activity of parasympathetic part of the autonomic regulation of heart, sensitivity of cholinoreceptors and acetylcholine content in the atria. Dalargin diminishes the percent age of the animals’ mortality and percent age of necrotized cardiomyocytes at the action of adrenaline and also promotes the less intensive cumulation of lypoperoxydation products and activates the antioxidant system. Naloxone in a dose of 1 mg/kg limits cholinergic reactions in male-rats and increases adrenergic influences of the autonomic nervous system on a cardiac rhythm in female-rats. Blockage of opioid receptors in control animals and at development of necrotic process causes diminishing of heart sensitivity to the vagal irritation and acetylcholine injection, increasing of content and acetylcholine enzymatic hydrolysis activity in atrial myocardium, decrease of hydrolysis activity in ventricular myocardium. The heart damage by adrenaline during the blockage of opioid receptors causes less than, in absence of such influence, animal mortality, some less degree of myocardial damage, less lipid peroxidation methabolite accumulation and tension of the antioxidant system, especially in female-rats. It was found out that opioid receptors modulators effects at adrenaline cardionecrozogenic influence were more evitent at the female-rats. Thus, there are gender differences of these reactions.

Key words: adrenaline, damage of myocardium, cholinergic regulation, opioid receptors, gender differences.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

1 год АПМ	–	адреналінове пошкодження міокарда, 1 год експерименту
1 год АПМ _{ДАЛ}	–	адреналінове пошкодження міокарда, що розвивалося на тлі даларгіну, 1 год експерименту
1 год АПМ _{НАЛ}	–	адреналінове пошкодження міокарда, що розвивалося на тлі налоксону, 1 год експерименту
24 год АПМ	–	адреналінове пошкодження міокарда, 24 год експерименту
24 год АПМ _{ДАЛ}	–	адреналінове пошкодження міокарда, що розвивалося на тлі даларгіну, 24 год експерименту
24 год АПМ _{НАЛ}	–	адреналінове пошкодження міокарда, що розвивалося на тлі налоксону, 24 год експерименту
ΔX	–	варіаційний розмах величин кардіоінтервалів
АМо	–	амплітуда моди
АНС	–	автономна нервова система
АОС	–	антиоксидантна система
АПМ	–	адреналінове пошкодження міокарда
АХ	–	ацетилхолін
ДАЛ	–	даларгін
ДК	–	дієнові кон'югати
ІБ _{n.v}	–	інтенсивність брадикардії при подразненні блукаючого нерва
ІБ _{АХ}	–	інтенсивність брадикардії при уведенні ацетилхоліну
ІН	–	індекс напруження (за Р.М. Баєвським)
КАТ	–	каталаза
К _{ДАЛ}	–	контрольна група тварин, яким вводили тільки даларгін
К _{НАЛ}	–	контрольна група тварин, яким вводили тільки налоксон
МДА	–	малоновий діальдегід
Мо	–	мода
НАЛ	–	налоксон
СОД	–	супероксиддисмутаза
ОР	–	опіатні рецептори
ТБ _{АХ}	–	тривалість брадикардії, що виникає при уведенні ацетилхоліну

ХЕА	– холінестеразна активність
SH-групи	– сульфгідрильні групи
♂	– самці
♀	– самки