

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

ХАРА МАРІЯ РОМАНІВНА

УДК 616.127-007.17:577.175.522-092]-092.9-055

**РОЛЬ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ
В ПАТОГЕНЕЗІ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ
У ТВАРИН РІЗНОЇ СТАТІ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Тернопіль – 2006

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Тернопільському державному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор

Файфура Василь Васильович.,

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 ім. В.П. Комісаренка АМН України, провідний науковий співробітник лабораторії епідеміології цукрового діабету;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник, **Зінкович Ігор Іванович**, Донецький державний медичний університет МОЗ України, завідувач центральної науково-дослідної лабораторії

Провідна установа: Інститут фізіології імені О.О.Богомольця НАН України, м.Київ, відділ фізіології кровообігу.

Захист відбудеться 31 березня 2006 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 25 лютого 2006 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор

Боднар Я.Я.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Епідеміологічні та клінічні дослідження доводять, що патологія серцево-судинної системи залишається найважливішою медико-соціальною проблемою, а захворювання серця, що ускладнюються некрозом міокарда, набувають характеру епідемії (Меерсон Ф.З. 1997; Оганов Р.Г., 1999). Саме цим пояснюється неослабний інтерес до детальнішого вивчення причин та механізмів розвитку некротичних процесів у серці, пошуків раціональних методів їх лікування і профілактики. Гостра чи тривала гіпоксія (Луцькіна Л.Д., 1992; О.О. Маркова, 1997), стрес (Меерсон Ф.З., 2001; Lee S.Y, 2002; Singh R.B., 2002), фізичне перевантаження, особливо у спортсменів (Земцовский В.Э., 1994; Bux R., 2004; Whyte G., 2005), гіперфункція наднирників (Garg A., 2004; Guo X.Y., 2002; Brown H., 2005) викликають підвищення симпатoadреналової активності. Пошкодження міокарда за цих умов є наслідком прямого токсичного впливу катехоламінів (Киричек Л.Т., 1999; Т. Katayama, 2004), розвитку енергодефіциту (Мисула І.Р.,1996), ацидозу (Rahimi A.R., 2003), накопичення кальцію в кардіоміоцитах (X.Q. Zhang, 2002), активації ліпопероксидації (Зінкович І.І., 2002; W. de Ruijter, 2003).

Важливим фактором у розвитку патології серця є стан автономної нервової системи. Встановлено, що позитивне завершення патологічного процесу в міокарді, що виникає на ґрунті гіпоксії, ішемії чи метаболічного дисбалансу, є наслідком переважання активності холінергічної ланки автономної регуляції (Обрезчикова М.Н., 2000; Беялов Ф.И., 2001; И.В. Сергиенко, 2004; Namaad A., 2004; S. Schmitz-Spanke, 2004). Посилення парасимпатичного контролю серцевої діяльності сповільнює вивільнення норадреналіну з симпатичних терміналей (Меерсон Ф.З., 1990), активовані М-холінорецептори обмежують входження іонів кальцію в кардіоміоцити, що сприяє зменшенню їх збудливості, функціональної активності та потреби в кисні (Доліба М.М., 1996; Miura T., 2003; T. Krieg, 2004). Проте в багатьох випадках через надмірну активність блукаючого нерва і пригнічення автоматизму синусового вузла виникають серцева недостатність, фатальні аритмії (Шульман В.А., 2000; Каверина Н.В., 2004; Guinjoan S.M., 2004; Pasnoori V.R., 2004; Francis J., 2005). Все це посилює інтерес до вивчення холінергічної регуляції серця в умовах патології для пошуків надійних методів прогнозування негативних наслідків порушень вільного кровообігу (И.В. Киселева, 2002; Stein P.K., 2005).

Останніми роками для розуміння механізмів нейрогуморальної регуляції функцій серця все більшого значення набуває оцінка ролі статевих гормонів. Причина такої уваги полягає у встановленій експертами ВООЗ закономірності, яка свідчить про те, що чоловіки частіше хворіють на серцево-судинну патологію і помирають від інфаркту міокарда (Караченцев А.Н., 1998; Федорова Е.Л., 2003; Phillips G.B., 2003; Rosengren A., 2004). Завдяки експериментальним та

клінічним дослідженням встановлено істотний вплив статевих гормонів на серцево-судинну систему, а саме: кардіопротекторні (Кобрин В.И., 1996; Караченцев А.Н., 1998; Матюшин А.И., 2003; Parsons E., 2004) та антиоксидантні властивості естрогенів (Мамбетова А.Ж., 2000; Чукаев С.А., 1997; Song X., 2003), здатність андрогенів регулювати іонні канали та виступати у ролі кардіопротекторів (Фролькис В.В., 1992; Обут Т.А., 2002; Michels F. Et, G., 2004). Відомо, що більша стійкість серцево-судинної системи жінок до стресорних впливів спостерігається лише у репродуктивному віці, а після настання менопаузи вони частіше хворіють на ішемічну хворобу серця (Mc Sweeney J.C., 2001; J.E. Manson, 2003; Guthrie J.R., 2004), що має ускладнений перебіг (Федорова Е.Л., 2003; Abildstrom S.Z., 2002; Patel H., 2004).

Проте на сьогодні залишаються неузгодженими наукові дані про наявність чи відсутність холінергічних та адренергічних механізмів у кардіотропних ефектах статевих гормонів (Караченцев А.Н., 1996). Думки про властивість естрогенів виявляти кардіопротекторні властивості через модулювання холінергічних регуляторних механізмів часто є суперечливими, а участь тестостерону у цих механізмах поки що не доведена. З огляду на це, доцільним є вивчення ролі автономної нервової системи у формуванні адаптаційних реакцій організму при пошкодженні міокарда особин різної статі адреналіном, зокрема, ступеня контролю діяльності серця холінергічною ланкою, реактивність міокардіальних холінорецепторів, особливості метаболізму ацетилхоліну.

Вивчення ролі холінергічних механізмів у патогенезі адреналінового пошкодження міокарда залежно від статі дасть можливість розширити рамки розуміння механізмів пошкодження серця катехоламінами, визначити, яку лепту в патогенез некротизування міокарда вносять холінергічні процеси у чоловічому та жіночому організмі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми кафедр патологічної фізіології, патологічної анатомії, гістології з цитологією та ембріологією Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського “Особливості пошкодження та холінергічної регуляції серця тварин різної статі при адреналіновій міокардіодистрофії” (номер державної реєстрації 0100U005051). Автор був відповідальним виконавцем зазначеної науково-дослідної роботи. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією МОЗ та АМН “Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол № 15 від 25 січня 2002 року)

Мета дослідження. Встановити закономірності холінергічної регуляції серця тварин різної статі в умовах адреналінової міокардіодистрофії, вплив зміненої активності холіно- та адренорецепторів серця та зниженого рівня статевих гормонів на ступінь пошкодження серця адреналіном.

Завдання дослідження.

1. Встановити у тварин різної статі структурні та ультраструктурні зміни міокарда при реалізації кардіотоксичного ефекту адреналіну.
2. З'ясувати залежність від статі ступеня метаболічного дисбалансу при формуванні некротичних змін в серці під впливом адреналіну.
3. Встановити особливості регуляції діяльності серця самців і самок щурів автономною нервовою системою при розвитку адреналінової міокардіодистрофії.
4. Встановити реактивність міокардіальних холінорецепторів у тварин, що різняться за статтю, в умовах розвитку некротичного процесу в серці.
5. З'ясувати особливості метаболізму ацетилхоліну в серці самців і самок з адреналіновою міокардіодистрофією.
6. Встановити взаємозв'язок між ступенем структурних та метаболічних змін в серці тварин різної статі та вихідною активністю холінорецепторів міокарда.
7. З'ясувати вплив зниження функції статевих залоз на інтенсивність патологічних змін у серці самців і самок при дії кардіотоксичної дози адреналіну.
8. Встановити особливості холінергічного контролю діяльності серця та метаболізм ацетилхоліну при розвитку адреналінової міокардіодистрофії у кастрованих самців і самок щурів за різної активності міокардіальних холінорецепторів.
9. З'ясувати вплив блокади адренорецепторів на розвиток адреналінової міокардіодистрофії залежно від статі тварин та активності статевих залоз.
10. Встановити роль холінергічних механізмів у реалізації кардіопротекторного ефекту адреноблокатора у самців і самок в умовах збереженої функції статевих залоз та їх недостатності.

Об'єкт дослідження – адреналінова міокардіодистрофія.

Предмет дослідження – холінергічні механізми в патогенезі розвитку адреналінової міокардіодистрофії у самців і самок.

Методи дослідження:

- морфологічні: світлова та електронна мікроскопії для оцінки структурних змін у міокарді шлуночків, морфометричне дослідження ступеня пошкодження міокарда за відсотком некротизованих кардіоміоцитів;

- біохімічні: дослідження в міокарді активності гліколізу за вмістом молочної та піровиноградної кислот; іонного балансу за вмістом калію, натрію, кальцію, магнію; інтенсивності перекисного окиснення ліпідів за вмістом дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду; антиоксидантної системи за активністю супероксиддисмутази, каталази, вмістом сульфгідрильних груп, активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну;

- електрофізіологічні: вивчення чутливості міокардіальних холінорецепторів за реакцією серця на електричне подразнення блукаючого нерва та введення ацетилхоліну; активності ланок автономної нервової системи за показниками кардіоінтервалографії;
- біологічний метод: визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків;
- математичні: проведення математичного аналізу серцевого ритму з оцінкою показників моди, амплітуди моди, варіаційного розмаху кардіоінтервалів, індексу напруження та обробки цифрових даних методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше визначена роль холінергічних механізмів у патогенезі некротичного пошкодження серця залежно від статі. Встановлено, що адреналін викликає менш інтенсивне пошкодження серця самок, порівняно з самцями, що підтверджується нижчим ступенем структурних змін, активності процесів ліпопероксидації та гліколізу в кардіоміоцитах, меншим іонним дисбалансом. Вища резистентність міокарда самок до токсичного впливу адреналіну ґрунтується на природному домінуванні холінергічних механізмів у діяльності серця.

Доведено, що розвиток некротичного процесу в міокарді самок відбувається на тлі активної участі холінергічних процесів і незначних змін обміну ацетилхоліну, в той час як у самців – супроводжується слабкою реакцією холінергічної ланки та інтенсивнішим порушенням метаболізму ацетилхоліну.

Встановлено кардіопротекторний ефект холіноміметика карбахоліну та кардіотоксичний ефект холіноблокатора атропіну в умовах гіперадреналемії. Показано, що вища чутливість серця самок до холінергічних впливів підтверджується кращим, ніж у самців, кардіопротекторним ефектом холіноміметика, а менша чутливість холінореактивних структур серця самців сприяє меншому, порівняно з самками, прояву кардіотоксичного ефекту холіноблокатора атропіну при формуванні адреналінових некрозів.

Вперше доведено, що хірургічне видалення статевих залоз має наслідком зменшення участі холінергічних механізмів у регуляції діяльності серця. Ця залежність більше виявляється в самок, підтверджується інтенсивнішим пошкодженням серця адреналіном і зменшенням активності препаратів з холіноміметичною та холіноблокуючою дією.

Встановлено, що більша чутливість серця самців до адреноблокуючих впливів в умовах гіперадреналемії проявляється кращим кардіопротекторним ефектом β -адреноблокатора тразикору, що ґрунтується на зростанні ролі холінергічних механізмів у формуванні пристосувальних реакцій серця.

Вперше доведено, що недостатність статевих залоз зменшує кардіопротекторний ефект блокатора адренорецепторів. Показано, що дана закономірність інтенсивніше виявляється у самок

і є наслідком значного обмеження активності холінергічних процесів та погіршення метаболізму ацетилхоліну в міокарді при дії кардіотоксичної дози адреналіну.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати дозволяють поглибити знання про роль холінергічної ланки автономної нервової системи в патогенезі адреналінового пошкодження міокарда у тварин різної статі та залежність адаптаційної перебудови функціональних систем серця від рівня статевих гормонів та реактивності рецепторів.

Результати проведених досліджень дозволили довести, що природне домінування холінергічних механізмів у регуляції діяльності серця самок є важливим фактором високої резистентності міокарда до токсичного впливу адреналіну. Активніший контроль діяльності серця з боку парасимпатичної ланки автономної нервової системи визначає більшу залежність процесу некрозоутворення від базової активності холінергічних процесів, що в умовах регуляторного дисбалансу сприяє розвитку патології. Функціональна активність міокардіальних холінорецепторів визначає наслідки патологічного впливу адреналіну на серце і більше залежить від рівня жіночих статевих гормонів. Зниження гормонопродукуючої функції статевих залоз, головним чином жіночих, зменшує резистентність серця до токсичного впливу адреналіну, суттєво обмежує активність адаптаційної перебудови холінергічної ланки та реалізацію кардіопротекторних властивостей речовин рецепторної дії.

Отримані результати є теоретичним підґрунтям для дослідження речовин, які здатні змінювати активність холінорецепторів, та модуляторів гормональної активності для пошуків адекватних засобів профілактики та лікування некротичного процесу в міокарді.

Результати досліджень впроваджені у практику наукових досліджень та навчальний процес кафедр патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету, Івано-Франківської державної медичної академії, Львівського державного медичного університету, Національного фармацевтичного університету, Кримського державного медичного університету, Запорізького державного медичного університету, Буковинської державної медичної академії, Української державної медичної стоматологічної академії, кафедр патологічної фізіології, нормальної фізіології, фармакології, патологічної анатомії, медицини катастроф Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведений патентний пошук, аналіз літератури з досліджуваної проблеми, постановка мети та завдань дослідження, розроблена програма наукових досліджень, здійснено відпрацювання адекватних моделей і методик. За безпосередньої участі автора проведені біохімічні та функціональні дослідження, обробка та аналіз отриманих даних, підготовка матеріалів до публікації, написання всіх розділів дисертації. Підготовка матеріалу та виконання морфологічних досліджень здійснювалися за консультативної допомоги проф. Боднара Я.Я. та проф. Волкова К.С., вивчення вмісту мікроелементів у міокарді

проводилося за сприяння проф. Федонюка Я.Я. За участі наукового консультанта підібрані засоби для модулювання перебігу патологічного процесу у серці, сформульовані висновки та практичні рекомендації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок. У тій частині актів впровадження, що стосується наукової новизни, викладено фактичний матеріал дисертації.

Апробація результатів дисертації. Результати наукових досліджень, що увійшли до дисертації, оприлюднені на: Пленумі товариства патофізіологів України (Чернівці, 1998), XV з'їзді Українського фізіологічного товариства (Донецьк, 1998), III Міжнародному конгресі з інтегративної антропології (Белгород, Росія, 2000), III Національному конгресі патофізіологів України (Одеса, 2000), Науковій конференції “Історія та сучасні досягнення фізіології в Україні” (Київ, 2001), III Національному конгресі анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України “Актуальні питання морфології” (Київ, 2002), V Міжнародному конгресі з інтегративної антропології (Вінниця, 2004), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Сучасний стан і проблеми експериментальної та клінічної біохімії” (Тернопіль, 2004), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Гістологія на сучасному етапі розвитку науки” (Тернопіль, 2004), IV Національному конгресі патофізіологів України (Чернівці, 2004), науковій конференції “IV читання ім. В.В. Підвисоцького” (Одеса, 2005), Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі “Ліки та життя” (Київ, 2005), II міжнародній науковій конференції “Гомеостаз: фізіологія, патологія, фармакологія і клініка” (Одеса, 2005), Науково-практичних конференціях “Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 1999, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 44 наукових праці, серед них 26 – у фахових виданнях (21 в моноавторстві), рекомендованих ВАК України, 17 – у матеріалах і тезах наукових конгресів, пленумів, конференцій, 1 Деклараційний патент на винахід.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 333 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, 8 розділів, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного використання здобутих результатів, списку використаних джерел, що нараховує 608 посилань, також додатків. Робота ілюстрована 38 таблицями і 32 рисунками. Бібліографічний опис літературних джерел, ілюстрації та додатки викладені на 95 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Досліди виконані на 847 статевозрілих самцях (♂) і 848 самках (♀) щурів лінії Вістар віком 6-8 місяців та масою 0,17 – 0,23 кг. Усіх тварин поділили на групи: 1 група – інтактні тварини; 2 група – тварини з АМД; 3 група - тварини з АМД, що розвивалася на тлі карбахоліну; 4 група - тварини з АМД, що розвивалася на тлі атропіну; 5 група – кастровані тварини; 6 група - кастровані тварини з АМД; 7 група – кастровані тварини з АМД,

що розвивалася на тлі карбахоліну; 8 група - кастровані тварини з АМД, що розвивалася на тлі атропіну; 9 група – тварини з АМД, що розвивалася на тлі тразикору; 10 група - кастровані тварини з АМД, що розвивалася на тлі тразикору.

Некротичний процес в міокарді моделювали внутрішньом'язовим одноразовим уведенням кардіотоксичної дози адреналіну (1 мг/кг). Дослідження проводили через 1 та 24 год після введення адреналіну, що відповідає початку та піку некрозоутворення (Мельник В.И., 1984; Хара М.Р., 1987).

Ступінь структурних порушень оцінювали за результатами світлової та електронної мікроскопії, морфометричного аналізу (Автандилов Г.Г., 1979).

Особливості метаболічних процесів у міокарді аналізували за активністю ПОЛ (вміст ДК та МДА), АОС (активність СОД, каталази, вміст сульфгідрильних груп), гліколізу (вміст пірувату і лактату), концентрацією натрію, калію, магнію, кальцію.

Особливості контролю серцевої діяльності з боку АНС вивчали шляхом проведення математичного аналізу серцевого ритму (Баевский Р.М., 1984), оцінюючи показники моди (Мо) – тривалість кардіоінтервалу, що зустрічався найчастіше; амплітуди моди (АМо) – кількість кардіоінтервалів, що мали величину Мо; варіаційний розмах кардіоінтервалів (ΔХ) – різниця між максимальним та мінімальним значеннями R-R у виборці; індекс напруження (ІН) - визначали за формулою: $ІН = АМо / (2 \cdot Мо \cdot \Delta X)$.

Чутливість міокардіальних холінорецепторів до екзогенного АХ оцінювали за інтенсивністю та тривалістю брадикардії, що виникала після одномоментного внутрішньовенного введення АХ в дозі 50 мкг/кг (Хара М.Р., 1987).

Чутливість холінорецепторів серця до ендogenous АХ вивчали за інтенсивністю брадикардії, що виникала при електричному подразненні периферичного відрізка блукаючого нерва (Гольбер А.М., 1972; Хара М.Р., 1987)

Реактивність холінорецепторів змінювали внутрішньоочеревинним одноразовим введенням 0,4 мг/кг холіноміметика карбахоліну за 5 хв до ін'єкції адреналіну (Денефіль О.В., 1993), 1 мг/кг холіноблокатора атропіну за 20 хв до ін'єкції адреналіну (Анищенко Т.Г., 1992; Денефіль О.В., 1993). Реактивність адренорецепторів змінювали внутрішньоочеревинним одноразовим введенням 0,8 мг/кг тразикору за 15 хв до ін'єкції адреналіну.

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

Для визначення впливу зниження рівня статевих гормонів на перебіг АМД та особливості холінергічних процесів у тварин видаляли статеві залози і використовували для подальших досліджень не раніше, ніж через 4 тижні після гонадектомії (Буров Ю.В., 1992; Колодийчук Е.В., 1991).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням стандартного пакету “Microsoft Office 2000” на ПК IBM. Достовірність різниці значень між середніми арифметичними величинами визначали за допомогою t-критерію Стьюдента з застосуванням методу варіаційної статистики.

Результати досліджень та їх обговорення.

В перші 30 хв після введення кардіотоксичної дози адреналіну частина тварин загинула. В когорті самок смертність була в 2,2 раза меншою, ніж у самців. Ознаки гострої АМД у вигляді пошкодження мікроциркуляторного русла, некробіозів і некрозів кардіоміоцитів з'являлися через 1 год і сягали пікової величини через 24 год після введення адреналіну. Ультрамیکроскопічне дослідження на 1 год АМД виявило значну кількість мітохондрій з ознаками деструкції. До 24 год АМД зросла кількість органел, що мали не тільки зруйновані кристи, але й зовнішню мембрану. Характерними ознаками пошкодження скоротливого апарату кардіоміоцитів були контрактири, явища міоцитолізу, що наростали до 24 год АМД. Характер структурної дезінтеграції міокарда якісно не залежав від статі, але вираженість руйнівних процесів була суттєвішою в самців. На 1 та 24 год АМД кількість некротизованих кардіоміоцитів у міокарді шлуночків самців була більшою відповідно на 54,7 % ($P < 0,001$) та 91,9 % ($P < 0,001$).

Розвиток АМД викликав у тварин обох статей активацію ПОЛ, АОС, гліколізу та розвиток іонного дисбалансу. Інтенсивніші структурні зміни в міокарді шлуночків самців супроводжувалися більшим, ніж у самок, нагромадженням ДК та МДА. Реакція АОС серця самців, на відміну від самок, відображала відносну депресію активності СОД на 1 год АМД (початок некрозоутворення), про що свідчили менший приріст даного показника та відсутність достовірних змін вмісту сульфгідрильних груп. Аналогічним було лише зростання активності каталази.

Розлади метаболізму супроводжувалися значною активацією гліколізу з наступним нагромадженням пірувату, вміст якого у міокарді самців на 1 год АМД був більший, ніж у самок. На 1 та 24 год АМД в міокарді передсердь та шлуночків самців відбувалося прогресуюче і більш інтенсивне, ніж у самок, нагромадження лактату. Такі зміни свідчать про більшу чутливість міокарда самців до токсичного впливу адреналіну.

Розвиток АМД в обох групах, незалежно від статі, супроводжувався нагромадженням в міокарді шлуночків натрію і кальцію, втратою калію і магнію. Іонний дисбаланс у самців був інтенсивнішим, ніж у самок. На 24 год АМД вміст натрію в міокарді самців був на 22,6 % більший, ніж у самок, а кальцію – на 40,5 %. За рівнем калію та магнію тварини обох статей не відрізнялися, проте відсоток їх втрати був більший в самців.

При дослідженні активності ланок АНС встановлено, що для інтактних самок характерними були більші, ніж у самців, значення M_0 та ΔX , менші – $A M_0$ та $I H$, що свідчило про переважання холінергічного контролю діяльності серця. Розвиток АМД у самок не викликав змін напруженості

регуляторних механізмів, незважаючи на короткочасне (1 год АМД) зменшення ΔX , тобто обмеження холінергічних впливів на серце з боку АНС. У самців на 24 год АМД спостерігали зменшення АМо та ІН, збільшення ΔX , що відображало ослаблення адренергічних та посилення холінергічних впливів.

Інтактні самки відрізнялися від самців більшою в 2,1 раза ($P<0,001$) чутливістю міокардіальних холінорецепторів до ендogenous АХ та в 2,0 раза ($P<0,001$) – до екзогенного АХ (табл. 1). Реалізація кардіотоксичного ефекту адреналіну у самок викликала на 1 год АМД збільшення чутливості міокарда до ендogenous АХ в 2,2 раза ($P<0,001$) і зменшення чутливості до ендogenous АХ в 2,0 раза ($P<0,001$), а на 24 год АМД чутливість до ендogenous АХ була меншою за контроль в 1,7 раза ($P<0,001$), а до екзогенного – відновилося. Реакція серця самців на екзогенний АХ в динаміці АМД не змінювалася, а на ендogenous – зменшилася в 1,8 раза ($P<0,001$) і дане явище спостерігали на 24 год АМД. На обох досліджуваних етапах процесу некрозоутворення чутливість серця самок до ендogenous АХ була більшою, ніж у самців, відповідно в 4,6 та 2,1 раза ($P<0,001$). На 24 год АМД реакція холінорецепторів серця самок у вигляді брадикардії на введення екзогенного АХ була більшою, ніж у самців, в 1,9 раза ($P<0,001$) при аналогічній тривалості даного ефекту.

Таблиця 1

Показники негативних хронотропних ефектів серця самців і самок щурів при розвитку АМД

Показник	Самці			Самки		
	Контроль	АМД 1 год	АМД 24 год	Контроль	АМД 1 год	АМД 24 год
ІБ _{n.v}	n=7	n=8	n=8	n=8	n=6	n=7
	8,4±0,7 **	8,3±0,8 **	4,8±0,7 * **	17,2±1,6	37,9±5,8 *	10,2±0,8 *
ІБ _{АХ}	n=10	n=9	n=10	n=7	n=9	n=10
	10,0±1,0 **	10,9±1,0	10,1±1,1 **	20,0±1,1	10,4±0,9 *	19,0±2,3
ТБ _{АХ,с}	20,6±0,9	15,7±0,7 *	26,3±2,1	21,5±2,1	14,0±0,8 *	23,6±1,2
Примітка. В цій та наступних таблицях * - достовірна відмінність від контролю, ** - достовірна відмінність між тваринами різної статі.						

Розвиток АМД викликав зниження вмісту АХ та пригнічення активності його гідролізу в міокарді передсердь і шлуночків тварин обох статей. Дефіцит медіатора в міокарді передсердь та шлуночків самців реєструвався на 1 та 24 год АМД і мав прогресуючий характер. В самок достовірно зменшився вмісту АХ спостерігали лише на 24 год АМД. На обох досліджуваних етапах патологічного процесу рівень медіатора у міокарді самок був більший, ніж у самців, при аналогічній в передсердях та дещо меншій у шлуночках активності його гідролізу.

Таким чином, дане дослідження показало, що більша резистентність міокарда самок до пошкоджуючого впливу адреналіну зумовлена переважанням холінергічного контролю діяльності

серця з боку АНС, більшою чутливістю міокардіальних холінорецепторів до ендogenous та екзогенного АХ та більшим вмістом АХ в міокарді передсердь та шлуночків.

Периферичні ефекти АХ реалізуються через М-холінорецептори і сприяють кардіопротекції завдяки покращенню поглинання міокардом глюкози, обмеженню активованого адреналіном глікогенолізу, гліколізу і ліполізу, сповільненню нагромадження лактату, вільних жирних кислот, гальмуванню процесів ПОЛ, сповільненню входження надлишку кальцію в кардіоміоцити, зменшенню пошкодження мітохондрій.

За попереднього введення холіноміметика карбахоліну усі самки після введення адреналіну вижили, смертність в когорті самців зменшилася у 3,3 раза. За таких умов на 24 год АМД відсоток некротизованих кардіоміоцитів у шлуночках самців був в 1,9 раза менший ($P < 0,001$), у самок - в 2,4 раза ($P < 0,001$). Вміст ДК та МДА у самців збільшувався на 1 та 24 год АМД, а у самок – лише на 1 год патології. Серед метаболітів гліколізу нагромаджувався тільки лактат і лише на 24 год АМД. Максимальний кардіопротекторний ефект карбахоліну спостерігали у самок, що свідчило про більшу чутливість до холіноміметика. Це підтвердилося інтенсивнішою та тривалішою, ніж у самців, брадикардією, що виникала після введення карбахоліну інтактним тваринам.

Розвиток АМД на тлі карбахоліну у самок супроводжувався зменшенням ступеня ініціальної брадикардії, величини ΔX та M_o , збільшенням IH , що відображало обмеження холінергічного та посилення адренергічного контролю з боку АНС. Значна брадикардія, що виникала у самців в динаміці АМД, супроводжувалася зменшенням адренергічного контролю діяльності серця (зменшення $A M_o$ та збільшення M_o) з одночасним обмеженням холінергічного (зменшення ΔX).

При розвитку АМД на тлі карбахоліну вміст АХ в міокарді шлуночків самок зберігався на вихідному рівні, а у самців на 24 год АМД – знижувався в 2,6 раза. Вміст медіатора в міокарді передсердь та шлуночків самок на етапі максимальних змін у серці був більший, ніж в особин протилежної статі, відповідно в 1,9 та 1,8 раза ($P < 0,001$). ХЕА міокарда передсердь самок була більшою, ніж у самців. Показники, що відображали активність гідролізу АХ в міокарді шлуночків, не відрізнялися.

Попереднє введення атропіну сприяло збільшенню смертності тварин при розвитку АМД (у самців - в 1,7 раза, у самок - в 4,2 раза), відсотка некротизованих кардіоміоцитів (у самців - в 1,9 раза, у самок - в 5,2 раза). Інтенсивніше структурне пошкодження міокарда шлуночків самок супроводжувалося більшим, ніж у самців, нагромадженням ДК (на 26,6 %) та МДА (на 15,7 %), активацією СОД, каталази та нагромадженням сульфгідрильних груп. Серед продуктів гліколізу головний чином нагромаджувався лактат: у самців приріст становив 2,8 раза ($P < 0,001$), у самок – 3,4 раза ($P < 0,001$). Незначне збільшення вмісту пірувату не відповідало ступеню активації гліколітичної активності, що вказує на можливе залучення його до інших біохімічних реакцій, таких як синтез лактату та ацетилхоліну.

В умовах АМД, що розвивалася на тлі атропіну, у самців виникала брадикардія. Реакція АНС на розвиток патологічного процесу у них характеризувалася зменшенням АМо, збільшенням Мо, що відображало зменшення адренергічного контролю з боку АНС, збільшенням ΔX та зменшенням ІН, що свідчило про активацію холінергічних впливів. Вміст АХ в міокарді передсердь та шлуночків до 24 год АМД зріс відповідно у 2,8 раза ($P < 0,001$) та в 3,0 раза ($P < 0,001$), чому могло сприяти значне пригнічення інтенсивності його гідролізу (ХЕА міокарда зменшувалася).

При незмінній ЧСС реакція АНС самок на розвиток АМД на тлі атропіну характеризувалася зменшенням ΔX та збільшенням АМо, тобто зменшенням холінергічного та посиленням адренергічного впливу на діяльність серця, що викликало збільшення ІН в 1,7 раза ($P < 0,001$). Збільшення вмісту АХ в міокарді передсердь та шлуночків спостерігали лише на 1 год АМД, незважаючи на значне пригнічення активності його гідролізу. На 24 год АМД вміст АХ в міокарді передсердь та шлуночків самок був менший, ніж у самців, відповідно в 3,0 раза ($P < 0,001$) та в 1,4 рази ($P < 0,001$). Менша, ніж у самців, ХЕА міокарда шлуночків самок на обох етапах патології свідчила про інтенсивнішу депресію процесу гідролізу медіатора.

Таким чином, застосування карбахоліну та атропіну підтвердило більшу залежність перебігу АМД від вихідного стану холінорецепторів у самок та суттєвішу роль холінергічних механізмів у формуванні компенсаторно-приспосувальних реакцій у серці.

Введення адреналіну кастрованим самцям практично не вплинуло на показник смертності, а кількість загиблих самок зросла в 1,9 раза. Кастрація не вплинула на ступінь пошкодження адреналіном серця самців. У самок некротичний процес мав прогресуючий характер, крім того різниця між тваринами різної статі за ступенем структурних змін була відсутня. На 24 год АМД в міокарді шлуночків кастрованих самок реєструвалося інтенсивніше, ніж у кастрованих самців, нагромадження ДК (на 14,3 %) та активація СОД (на 55,8 %), накопичення пірувату (на 38,3 %) та лактату (на 12,9 %), що свідчило про зменшення резистентності міокарда кастрованих самок до токсичного впливу адреналіну.

Дослідження активності ланок АНС показало, що після гонадектомії у тварин обох статей зменшилося значення ΔX та зросла величина ІН, що відображало зменшення активності холінергічних впливів на серце. Інтенсивніші зміни виникали у самок. Реакція АНС на розвиток патології у кастрованих самок проявлялася лише на 24 год АМД зменшенням АМо, що відображало ослаблення адренергічного контролю діяльності серця. Адинамічність ΔX свідчила про відсутність адаптаційної перебудови холінергічної ланки. Розвиток АМД у кастрованих самців супроводжувався зменшенням Мо, тобто посиленням адренергічних впливів на серце через гуморальні канали, та відсутністю змін АМо, що відображало ареактивність центрального контура регуляції, що реалізує свої ефекти через нервові канали. Незначні зміни показників

кардіоінтервалографії кастрованих самців і самок, що відображали участь АНС в розвитку АМД, свідчать про обмеження пристосувальних можливостей кастрованих тварин на рівні регуляторних механізмів.

Після гонадектомії зменшилася чутливість міокардіальних холінорецепторів. У самців інтенсивність реакції серця на стимуляцію блукаючого нерва та введення АХ зменшилася відповідно на 61,5 та 61,3 % ($P < 0,001$), а у самок – в 3,1 та 4,7 раза ($P < 0,001$). Зважаючи на співвідношення естрогенів і андрогенів у самців і самок, дану закономірність можна пов'язати в першу чергу з дефіцитом естрогенів.

Таблиця 2

Показники негативних хронотропних ефектів серця кастрованих самців і самок в динаміці розвитку АМД

Показник	Самці			Самки		
	Контроль	АМД 1 год	АМД 24 год	Контроль	АМД 1 год	АМД 24 год
	n=10	n=11	n=11	n=10	n=12	n=11
ІБ _{n.v}	5,2±0,9	6,1±1,2	6,2±0,7	5,5±1,3	10,2±1,9 *	5,9±1,0
ІБ _{АХ}	6,2±0,7	13,7±2,3 *	10,5±1,0 *	4,3±0,4	13,8±1,5 *	13,4±1,5 *
ТБ _{АХ}	20,5±2,4	39,7±5,4 * **	44,4±5,8 *	19,8±2,5	27,3±1,9 *	39,9±4,5 *

В умовах АМД (табл. 2) серце кастрованих самців адаптувалося лише шляхом збільшення чутливості холінорецепторів до екзогенного АХ (на 1 год АМД – в 2,2 раза, на 24 год АМД – на 69,4 %). Серце кастрованих самок на розвиток некротичного процесу реагувало зміною чутливості до ендogenous АХ аналогічно до групи некастрованих особин, ступінь якої на 1 год АМД був менший в 3,7 раза, на 24 год АМД – в 1,7 раза. Слабка в умовах АМД реакція серця кастрованих самок на стимуляцію *n.vagus* частково компенсувалася збільшенням чутливості холінорецепторів до екзогенного АХ, про що свідчило збільшення в 3,2 раза ($P < 0,001$) ступеня брадикардії та в 2,0 раза ($P < 0,001$) тривалості даного ефекту на 24 год АМД. Чутливість холінорецепторів серця кастрованих тварин обох статей не відрізнялася, рівно ж як і ступінь структурних змін. Збільшення реакції серця на екзогенний АХ в умовах АМД не було проявом адекватного пристосування рецепторної системи серця, адже за даних умов у самців і частіше самок виникали шлуночкові екстрасистоли. Разом з тим при наступному електричному подразненні *n.vagus* у тих самих тварин розлади серцевого ритму не виникали. В даних умовах, очевидно, зменшувався внесок *n.vagus* у процес синхронізації активності кардіоміоцитів за участі M_1 - та M_3 -холінорецепторів.

На 1 год АМД рівень АХ в міокарді кастрованих самок суттєво зменшувався при одночасному пригніченні активності ферментативного гідролізу. Прогресуюча депресія ХЕА міокарда шлуночків викликала значне нагромадження медіатора на 24 год АМД. В умовах

значної структурно-функціональної гетерогенності кардіоміоцитів це створювало підґрунтя для розвитку аритмій, що і спостерігали при введенні АХ. В серці кастрованих самців при помірному пригніченні ХЕА, вміст АХ на 1 год АМД зростав, а до 24 год АМД – зменшувався, що відбувалося на тлі більшої, порівняно з кастрованими самками, активності ферментативного гідролізу. На 1 год АМД вміст АХ в міокарді шлуночків кастрованих самок був у 3,2 раза менший ($P < 0,001$), ніж у кастрованих самців, а на 24 год АМД – у 3,6 раза більший ($P < 0,001$).

Введення карбахоліну контрольним кастрованим тваринам не викликало брадикардії. Це свідчило про зменшення активності препарату і підтвердилося зростанням показника смертності в умовах АМД, особливо в самок. Кількість некротизованих кардіоміоцитів у шлуночках кастрованих самців, незважаючи на застосування карбахоліну, була більшою, ніж у некастрованих, на 1 та 24 год АМД відповідно на 33,9 % ($P < 0,01$) та 54,8 % ($P < 0,001$), в самок – в 2,3 раза ($P < 0,001$) та в 3,2 раза ($P < 0,001$). Вміст ДК, МДА, пірувату та лактату на 24 год АМД виявився значно більшим, ніж у некастрованих особин. Реалізація кардіотоксичного ефекту адреналіну в даних умовах полегшувалася, особливо в організмі кастрованих самок. На 24 год АМД різниці між самцями і самками за відсотком некротизованих кардіоміоцитів не було. Вміст ДК, активність СОД та каталази у самок були більшими, ніж у самців.

Реакція АНС кастрованих самців у вигляді зменшення адренергічних та посилення холінергічних впливів на серце з наступним зменшенням ІН (аналогічно групі некастрованих особин) виникала з запізненням, тобто лише на 24 год АМД, що свідчило про певну інертність пристосувальних реакцій. Закономірність реагування АНС кастрованих самок була іншою, ніж некастрованих (не виявлявся симпатоміметичний ефект карбахоліну). На 1 год АМД відбувалося збільшення ΔX та зменшення ІН, що відображало переважання холінергічного впливу на серце з боку АНС. Прогресування некротичного процесу (24 год АМД) відбувалося на тлі посилення впливу адренергічної ланки АНС (зменшення M_o , збільшення AM_o) та зменшення холінергічного контролю діяльності серця (зменшення ΔX , збільшення ІН).

Розвиток АМД на тлі карбахоліну у кастрованих самців супроводжувався помірним пригніченням ХЕА міокарда передсердь і шлуночків, зниженням вмісту АХ лише в міокарді передсердь на 24 год АМД (рис. 1). Незважаючи на недостатність статевих залоз, вміст медіатора в міокарді шлуночків був менший, ніж у некастрованих самців, лише на 1 год АМД при аналогічних показниках активності його гідролізу.

В міокарді шлуночків кастрованих самок рівень АХ зменшувався, незважаючи на інтенсивніше, ніж у самців, пригнічення ХЕА. Дефіцит медіатора на 24 год АМД становив 64,5 % (за даних умов різниця між показниками різностатевих особин була відсутньою). Вміст АХ на 24 год АМД в міокарді кастрованих самок був менший, ніж у некастрованих, зокрема, в передсердях

- на 49,1 % ($P<0,001$), в шлуночках - на 41,9 % ($P<0,02$). ХЕА міокарда обох відділів серця кастрованих особин також була меншою, ніж у некастрованих.

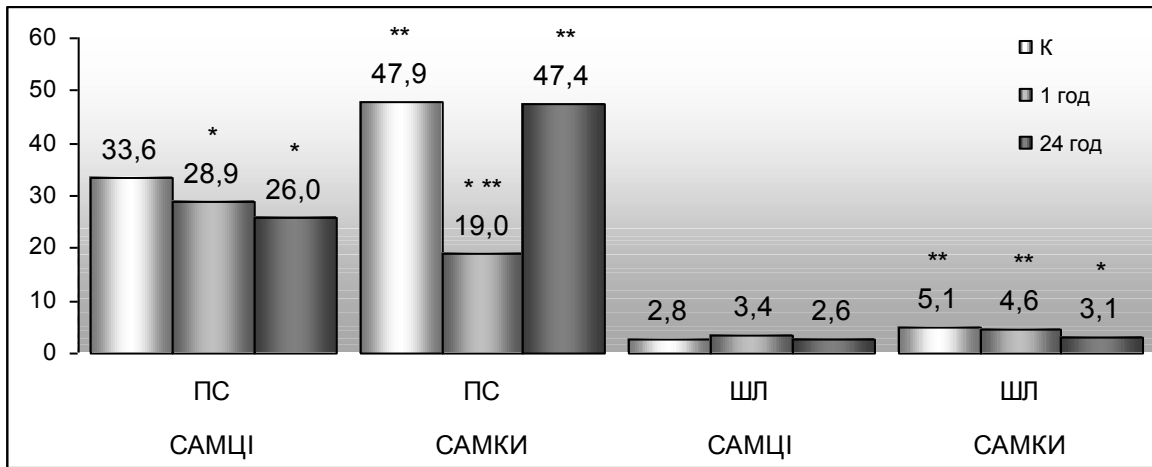


Рис. 1. Вміст ацетилхоліну в міокарді кастрованих самців і самок при розвитку адреналінової міокардіодистрофії на тлі карбахоліну, кмоль/кг. (Примітка: на цьому та інших рис. * - достовірна відмінність від контролю, ** - достовірна відмінність між тваринами різної статі).

Закономірність, що свідчила про зменшення чутливості холінорецепторів, особливо у самок, підтвердилася результатами, що реєструвалися при розвитку АМД на тлі атропіну. Смертність в когорті кастрованих самців була меншою, ніж у некастрованих, на 42,0 %, у самок - на 86,8 %. Відсоток некротизованих кардіоміоцитів в шлуночках кастрованих самців був менший на 13,0 % ($P<0,02$) лише на на 24 год АМД. У кастрованих самок на 1 год АМД відсоток некротизованих кардіоміоцитів був на 70,0 % ($P<0,001$) менший, ніж у некастрованих, а на 24 год АМД – на 32,0 % ($P<0,001$). Про зниження негативного впливу атропіну на перебіг АМД свідчило менше, порівняно з некастрованими особинами, нагромадження ДК, МДА, пірувату, лактату, активація АОС. За даних умов показники ПОЛ та гліколізу тварин різної статі відрізнялися несуттєво, а активність АОС була більшою у кастрованих самок.

Введення атропіну не викликало змін ЧСС та показників кардіоінтервалографії у контрольних кастрованих тварин. Проте при аналізі ЕКГ були зафіксовані регулярні шлуночкові екстрасистоли, які виникали частіше у самців (60,0 %), ніж у самок (41,7 %), підтверджуючи меншу чутливість холінорецепторів міокарда кастрованих самок. Реакція АНС виникала лише в умовах патології. На 1 год АМД відбувалося посилення адренергічного (збільшення АМо) та обмеження холінергічного (зменшення ΔX) впливів на діяльність серця тварин обох статей. Інтенсивніше дана закономірність виявлялася у самок. На 24 год АМД лише у особин жіночої статі відбувалося послаблення адренергічного (зменшення АМо) та посилення холінергічного (збільшення ΔX) впливів АНС на діяльність серця. У кастрованих тварин процес адаптації

організму до пошкодження міокарда адреналіном на тлі карбахоліну та атропіну не відбувався за участі центрального контура регуляції, що реалізує свої ефекти через гуморальні канали (показник Мо не змінювався), що може свідчити про зменшення участі наднирників у процесі адаптації.

Вміст АХ в міокарді кастрованих самців, незважаючи на пригнічення ХЕА, зменшувався вже на 1 год АМД (в передсердях - на 47,1 % ($P < 0,01$), в шлуночках – в 2,1 раза ($P < 0,001$)). На обох етапах патології рівень АХ в міокарді кастрованих самців був менший, ніж у некастрованих, при більшій ХЕА передсердь та аналогічній ХЕА шлуночків.

В міокарді передсердь кастрованих самок рівень АХ зменшився лише на 24 год АМД (в 2,3 раза), а в шлуночках залишався стабільним на тлі поступового і дещо інтенсивнішого, ніж у самців, пригнічення ХЕА. У порівнянні з некастрованими особинами рівень АХ був менший, а ХЕА - більшою. В передсердях різниця за вмістом АХ становила 42,6 % ($P < 0,02$) і виникала на 24 год АМД, в шлуночках відмінність на 1 год АМД становила 2,5 раза ($P < 0,001$), на 24 год АМД - 2,3 раза ($P < 0,001$). За даних умов на 1 год АМД в передсердях кастрованих самок рівень АХ був у 2,4 раза ($P < 0,001$) більший, ніж у самців, а в шлуночках достовірної різниці не було. Більша, ніж у некастрованих особин, ХЕА міокарда свідчить про меншу депресію ферментів гідролізу токсичними метаболітами. Менший, ніж у некастрованих самок, вміст АХ в шлуночках, з огляду на менший ступінь пошкодження міокарда, свідчить про те, що за даних умов мав значення не стільки вміст АХ, скільки його здатність реалізувати кардіопротекторні ефекти.

Збереження різниці між самцями і самками за різних модельованих умов, включно з різним вихідним рівнем холінергічної активності кардіоміоцитів, свідчить про те, що роль статевих гормонів полягає не тільки у корекції реактивності холінорецепторної системи міокарда, але й у формуванні іншого характеру адаптаційних змін, що можуть впливати на здатність адреналіну пошкоджувати міокард.

Попереднє введення β -адреноблокатора тразикору запобігало загибелі тварин в умовах гіперадреналемії. Ступінь некрозоутворення у самців зменшився в 3,5 раза ($P < 0,001$), у самок – в 2,6 раза ($P < 0,001$). Кардіопротекторний ефект тразикору проявився незначним приростом ДК, МДА, лактату, пірувату на обох етапах патології. Відмінність між тваринами різної статі виникала на 24 год АМД, відсоток некротизованих кардіоміоцитів у шлуночках самців був лише на 46,4 % більший, ніж у самок, і зумовлювався дещо більшим нагромадженням МДА (на 17,0 %) та лактату (на 64,1 %). У самців тразикор краще запобігав пошкодженню серця адреналіном, ніж карбахолін. А у самок на 1 год АМД менший відсоток некротизованих кардіоміоцитів був за використання тразикору (в 1,7 раза), а на 24 год захисні ефекти карбахоліну і тразикору були аналогічними.

Про більшу адренореактивність міокарда самців свідчила триваліша брадикардія, що виникала у інтактних особин після ін'єкції тразикору. Зменшення ЧСС у тварин обох статей

супроводжувалося ослабленням адренергічних впливів на серце з боку АНС (зменшення АМо та збільшення Мо) та активацією холінергічних (збільшення ΔХ та зменшення ІН).

Розвиток некротичного процесу в серці самців і самок супроводжувався вираженою брадикардією, що виникала на 1 год АМД. У самців ЧСС зменшувалася на 23,5 %, у самок – на 29,5 %. Зміни ритму супроводжувалися зменшенням ІН (суттєвішим у самців), що свідчило про переважання холінергічного контролю діяльності серця з боку АНС. Такого результату організм самців досягав шляхом зменшення адренергічних впливів через гуморальні та нервові канали (збільшення Мо та зменшення АМо) та посилення холінергічних (збільшення ΔХ). У самок значне зниження ЧСС на 1 год АМД супроводжувалося обмеженням адренергічних впливів на серце через гуморальні канали (збільшення Мо) при одночасному посиленні через нервові (збільшення АМо), а також зменшенням холінергічних впливів (зменшення ΔХ). Суттєве зменшення ступеня структурних та метаболічних змін у серці тварин обох статей свідчить про адекватність використаних пристосувальних реакцій. На 24 год АМД основою адаптації організму самців було посилення ролі холінергічної ланки АНС у діяльності серця (збільшувався ΔХ), а у самок – зменшення адренергічних впливів на серце через гуморальні канали, про що свідчило збільшення Мо.

Розвиток АМД на тлі тразикору у самок викликав значне і прогресуюче підсилення холінореактивності міокарда (табл. 3). На 24 год АМД чутливість до ендogenous АХ зросла в 2,2 раза ($P<0,001$), а до екзогенного АХ – в 5,6 раза ($P<0,001$).

Таблиця 3

Інтенсивність негативних хронотропних ефектів серця самців і самок при розвитку адреналінової міокардіодистрофії на тлі тразикору

Показ- ник	Самці			Самки		
	К _{Тр}	АМД 1 год	АМД 24 год	К _{Тр}	АМД 1 год	АМД 24 год
	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10	n=10
І _{н.в}	7,9±1,3	17,0±2,5*	12,5±1,8	9,5±1,5	14,0±1,9	21,3±3,6* **
І _{АХ}	4,0±0,3	14,7±2,1*	23,1±3,6*	5,8±0,5**	16,5±3,0*	32,7±2,9* **
Т _{АХ, с}	28,5±4,3	33,4±3,9	30,0±4,3	22,6±1,3	44,1±4,1*	77,8±15,7* **

У самців збільшення чутливості міокарда до ендogenous АХ в 2,2 раза ($P<0,001$) мало виражений характер на 1 год АМД. Реакція серця на екзогенний АХ збільшилася на 1 год АМД в 3,7 раза ($P<0,001$), на 24 год АМД – в 5,8 раза ($P<0,001$). За застосування тразикору чутливість холінорецепторів міокарда самок була більшою, ніж у самців, до ендogenous АХ - в 1,7 раза ($P<0,05$), до екзогенного АХ - на 41,6 % ($P<0,05$).

Вміст АХ в серці самців при розвитку АМД збільшувався (рис. 2). В передсердях достовірний приріст (27,1 %; $P<0,02$) реєструвався на 24 год АМД, а в шлуночках - на 1 та 24 год

АМД (відповідно 17,2 % ($P<0,05$) та 2,4 раза ($P<0,001$)). В передсердях самок на 24 год АМД вміст АХ зменшився в 2,5 раза, що на тлі наростаючої чутливості холінорецепторів могло носити адаптаційних характер. Рівень АХ в міокарді шлуночків в умовах патології був стабільний.

Завдяки застосуванню тразикору вміст АХ в передсердях самців на 24 год АМД був більший, ніж у особин, де моделювання АМД не передбачало використання препарату, на 59,6 % ($P<0,001$). В шлуночках перевага становила 2,2 раза ($P<0,001$) при аналогічній ХЕА міокарда даного відділу. У самок на даному етапі патології рівень АХ в передсердях був нижчий на 60,7 % ($P<0,001$), а в шлуночках – на 50,0 % ($P<0,001$) при більшій ХЕА (в міокарді передсердь - на 11,1 % ($P<0,05$), шлуночків - на 29,7 % ($P<0,01$)), що могло відображати адаптацію процесу синтезу до умов можливої реалізації кінцевих ефектів АХ.

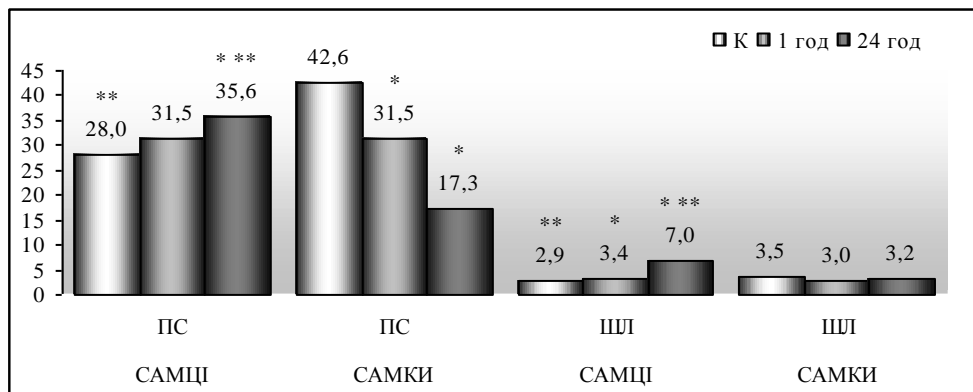


Рис. 2. Вміст ацетилхоліну в міокарді самців і самок при розвитку адреналінової міокардіодистрофії на тлі тразикору, кмоль/кг.

Як показали результати досліджень, кардіопротекторний ефект тразикору ґрунтується на створенні адекватних умов для реалізації холінергічних реакцій в організмі тварин обох статей. Але, якщо аналогічний за ступенем захист міокарда самок забезпечувався М-холіноміметиком і β -адреноблокатором, то організм самців максимально використовував холінергічні кардіопротекторні механізми лише в умовах пригнічення реактивності β -адренорецепторів. Така закономірність свідчить про провідну роль адренергічної ланки АНС у формуванні адаптаційно-приспосувальних реакцій серця самців до надзвичайних умов.

Дослідження кастрованих тварин показало, що незважаючи на застосування тразикору, після введення адреналіну загинуло 16,7 % самців та 20,7 % самок. Відсоток некротизованих кардіоміоцитів (рис. 3) в міокарді шлуночків кастрованих самців на 1 та 24 год АМД був більший, ніж у некастрованих, відповідно у 2,7 ($P<0,001$) та 2,0 раза ($P<0,001$), у міокарді кастрованих самок - у 3,4 раза ($P<0,001$) та у 2,5 раза ($P<0,001$). На обох етапах дослідження показники самців і самок достовірно не відрізнялися ($P>0,05$).

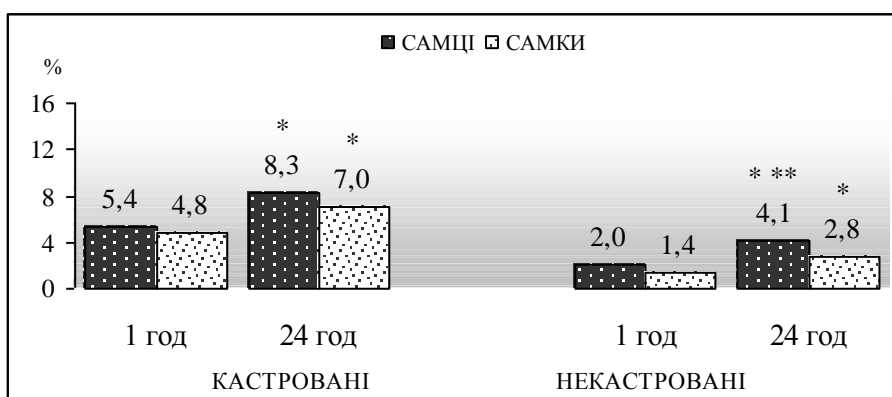


Рис. 3. Відсоток некротизованих кардіоміоцитів у міокарді шлуночків тварин при розвитку АМД на тлі тразикору.

Про зменшення захисних властивостей тразикору свідчила більша, ніж у некастрованих особин, активність ПОЛ та гліколізу. За даних умов розлади метаболізму в міокарді самок були глибші, ніж у самців, що підтверджувалося інтенсивнішим накопиченням лактату, пірувату, ДК, МДА та активнішою реакцією ферментативної ланки АОС.

На введення тразикору контрольні кастровані самці реагували суттєвішим, ніж некастровані особини, зменшенням ЧСС. Реакція АНС цієї групи тварин на розвиток АМД на тлі ініційованої тразикором значної брадикардії проявлялася активацією адренергічних (зменшення M_o) та пригніченням холінергічних регуляторних впливів (зменшення ΔX), що загалом сприяло відновленню ЧСС та ІН.

Реакція серця контрольних кастрованих самок на тразикор відрізнялася від реакції некастрованих особин лише збільшенням тривалості брадикардії. В умовах АМД, що розвивалася на тлі значної брадикардії, реакція АНС кастрованих самок виявлялася лише обмеженням адренергічного контролю діяльності серця, про що свідчили зменшення AM_o та збільшення M_o при абсолютній інертності адаптаційної перебудови холінергічної ланки (ΔX залишався незмінним).

Враховуючи зменшення кардіопротекторного ефекту тразикору, можна сумніватися в абсолютній адекватності регуляторних змін діяльності серця тварин обох статей, адже кількість некротизованих кардіоміоцитів та метаболічні розлади за даних умов були більшими, ніж у некастрованих тварин. Це особливо стосувалося самок. Незважаючи на попереднє введення тразикору, в міокарді шлуночків цих тварин вміст ДК, МДА, лактату та пірувату був більший, ніж у самців. Це може бути свідченням більшого ступеня гіпоксії міокарда і підтверджується значним напруженням АОС та нагромадженням продуктів гліколізу, що за інтенсивністю практично не відрізнялося від показників кастрованих самок, яким тразикор не вводили.

В умовах патології холінорецепторна система міокарда кастрованих тварин демонструвала іншу, ніж до кастрації, схему адаптації. Зокрема, у самців на 1 год АМД (табл. 4) спостерігали зменшення чутливості серця до ендogenous АХ (83,9 %; $P < 0,01$) та екзогенного АХ (77,1 %; $P < 0,001$). Ці зміни узгоджуються з динамікою показників кардіоінтервалографії, що відображали зменшення ролі холінергічної ланки АНС у регуляції ритму серця. На 24 год АМД виникало значне збільшення чутливості серця до ендogenous АХ (в 2,4 раза; $P < 0,001$) та екзогенного АХ (в 2,3 раза; $P < 0,001$). Зважаючи на те, що така ж реакція виникала у некастрованих самців, щоправда на 1 год АМД, можна думати про вмикання механізму відновлення регуляторного балансу. З огляду на присутність кардіопротекторного ефекту тразикору, хоча й у редукованому вигляді, слід оцінити такі зміни як позитивні, але запізнili.

Таблиця 4

Негативні хронотропні реакції серця кастрованих тварин при розвитку адреналінової міокардіодистрофії на тлі тразикору

Показ- ник	Самці			Самки		
	К _{ГР}	АМД 1 год	АМД 24 год	К _{ГР}	АМД 1 год	АМД 24 год
	n=10	n=9	n=10	n=10	n=10	n=10
І _{н, V}	5,7±0,8	3,1±0,3*	7,3±0,7*	12,5±1,3**	4,3±0,4**	4,8±0,4* **
І _{БАХ}	8,5±0,6	4,8±0,4*	10,8±0,9	14,0±1,1**	15,0±0,8**	14,3±1,4**
Т _{БАХ, с}	21,1±1,9	23,1±2,5	22,1±0,9	36,3±2,7**	48,1±3,2* **	38,4±2,6**

Чутливість холінорецепторів серця кастрованих самок до екзогенного АХ залишалася незмінною на обох етапах розвитку АМД, що свідчить про адаптаційну інертність холінореактивних структур в патологічних умовах і узгоджується з показниками математичного аналізу серцевого ритму. В умовах

АМД чутливість серця до ендogenous АХ зменшилася. Зокрема, на 1 АМД - в 2,9 раза ($P < 0,001$), а на 24 год АМД – в 2,6 раза ($P < 0,001$), що при наростаючій брадикардії могло бути проявом адаптації. Порівняно з некастрованими особинами на 1 год АМД лише чутливість серця до ендogenous АХ у кастрованих самок була в 3,3 раза меншою ($P < 0,001$). Проте на 24 год АМД у кастрованих особин усі показники були суттєво нижчими, ніж у некастрованих: чутливість до ендogenous АХ - в 4,4 раза ($P < 0,001$), до екзогенного АХ - в 2,3 раза ($P < 0,001$). Незважаючи на кастрацію, зберігалася відмінність між самцями і самками у використанні холінергічних реакцій у комплексі пристосувальних змін.

Вміст АХ в міокарді передсердь кастрованих самців на 1 год АМД зріс на 34,9 % ($P < 0,02$) і зберігався на такому ж рівні до 24 год патології. В міокарді шлуночків збільшення вмісту АХ відбувалося лише на 1 год АМД з наступним зменшенням до рівня контролю. Динаміка ХЕА була синергічною зміні рівня медіатора в обох відділах серця. На відміну від некастрованих самців, на

24 год АМД вміст АХ в міокарді шлуночків кастрованих особин був нижчий у 2,0 раза ($P < 0,001$), що, з огляду на аналогічну ХЕА, може бути наслідком меншого синтезу.

Рівень АХ в міокарді передсердь кастрованих самок, незважаючи на зниження ХЕА, поступово зменшувався, зокрема на 1 год АМД – в 3,0 раза ($P < 0,001$), а на 24 год АМД – в 4,7 раза ($P < 0,001$). Такі зміни, що виникали на тлі наростаючої брадикардії, могли бути проявом адаптації для збереження ефективної діяльності синусового вузла. У шлуночках на 1 год АМД відбувалося збільшення вмісту АХ (в 2,1 раза; $P < 0,001$) та ХЕА (в 2,1 раза; $P < 0,001$). Проте на 24 год АМД, незважаючи на значне пригнічення активності гідролізу, рівень АХ різко зменшився (в 3,6 раза; $P < 0,001$). Негативні наслідки цього дисбалансу відобразилися прогресуванням метаболічних та структурних розладів. Про погіршення метаболізму АХ свідчив той факт, що на 24 год АМД в передсердях кастрованих самок вміст АХ був менший, ніж у некастрованих особин за аналогічних умов, на 88,0 % ($P < 0,001$), а в шлуночках - в 2,0 раза ($P < 0,001$). При цьому ХЕА міокарда передсердь кастрованих тварин була меншою на 20,9 % ($P < 0,002$), а шлуночків - аналогічною. Така відмінність показала, що посткастраційний стан створив негативне тло для прояву позитивних ефектів адреноблокатора.

Метаболізм АХ у міокарді кастрованих самців за даних умов був більш адекватним, ніж у самок. На етапі максимальних змін в міокарді (24 год АМД) вміст АХ в передсердях самців був більший, ніж у самок, у 3,5 раза ($P < 0,001$), а в шлуночках - у 2,2 раза ($P < 0,001$), незважаючи на більшу активність його ферментативного гідролізу. Інтенсивніші розлади, що виявилися у кастрованих самок, є черговим доказом значної ролі естрогенів у реалізації холінергічних адаптаційних реакцій.

Таким чином, проведені дослідження показали, що однією з переваг самок в умовах гіперадреналінемії, що сприяє максимальній кардіопротекції, є домінуюча роль холінергічних процесів у механізмах адаптації, вчасна та достатня активація яких забезпечує високу ефективність та надійність компенсаторно-приспосувальних змін та відіграє позитивну роль у підвищенні резистентності міокарда. Менша активність холінергічних реакцій в організмі самців є тим фактором, що сприяє пошкодженню серця адреналіном. Зниження за умов гонадектомії активності холінергічних механізмів адаптації, що негативно позначається головним чином на організмі самок та має наслідком інтенсивніше руйнування міокарда адреналіном, є вагомим доказом ключової ролі естрогенів у реалізації кардіопротекторних ефектів холінергічного медіатора ацетилхоліну.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової проблеми, що полягає у встановленні особливостей холінергічної регуляції серця тварин різної статі в умовах

адреналінової міокардіодистрофії, впливу зміненої активності холіно- та адренорецепторів серця і зниженого рівня статевих гормонів на ступінь пошкодження серця адреналіном на підставі дослідження інтенсивності структурних та метаболічних змін, активності ланок автономної нервової системи, чутливості холінорецепторів, вмісту та ферментативного гідролізу ацетилхоліну у міокарді.

1. Кардіотоксична доза адреналіну викликає якісно аналогічне пошкодження міокарда шлуночків у самців і самок щурів. Більша кількість некротизованих кардіоміоцитів у шлуночках самців є наслідком інсивнішого нагромадження пірувату, лактату, подуктів ліпопероксидації, іонів натрію, кальцію, дефіциту калію та магнію.

2. Вища резистентність серця самок до пошкоджуючого впливу адреналіну зумовлена переважанням холінергічного контролю діяльності серця з боку автономної нервової системи, більшою, ніж у самців, чутливістю холінорецепторів (в 1,9 раза; $P < 0,001$) та вмістом ацетилхоліну в міокарді шлуночків (в 1,5 раза; $P < 0,001$).

3. Попереднє застосування карбахоліну сприяє виживанню самок, зменшенню смертності самців в умовах гіперадреналемії, зменшує ступінь структурних та метаболічних змін у міокарді. Кардіопротекторна властивість препарату яскравіше виявляється у самок, вміст ацетилхоліну в серці яких при реалізації токсичного ефекту адреналіну залишається стабільним, незважаючи на обмеження холінергічних впливів на серце з боку автономної нервової системи. Розвиток некротичного процесу в серці самців на тлі активованих холінорецепторів та посилення холінергічного контролю діяльності серця з боку автономної нервової системи супроводжується зменшенням вмісту та активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну.

4. Попереднє введення атропіну сприяє пошкодуючій дії адреналіну, що виявляється зростанням смертності, ступеня некротизування міокарда, більш інтенсивного у самок (відсоток некрозів у самок зростає в 5,2 раза ($P < 0,001$), у самців – в 1,9 раза ($P < 0,001$)), та розладами метаболізму. Реалізація кардіотоксичного ефекту адреналіну в організмі самок відбувається за умов обмеження холінергічних та посилення адренергічних впливів автономної нервової системи на серце, на тлі меншого, ніж у самців, вмісту ацетилхоліну та значного пригнічення активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну.

5. Гонадектомія у самців не впливає на ступінь структурних та метаболічних розладів у міокарді, зумовлених адреналіном, а у самок - сприяє збільшенню смертності та ступеня некрозоутворення (на 87,8 %; $P < 0,001$) внаслідок значного нагромадження продуктів ліпопероксидації та гліколізу. Кастрація нівелює відмінність між самцями і самками у ступені пошкодження серця адреналіном.

6. У самок кастрація викликає інтенсивніше, ніж у самців, обмеження холінергічного контролю діяльності серця з боку автономної нервової системи, зменшення чутливості міокардіальних

холінорецепторів до ендogenous (самці - на 61,5 % ($P<0,001$), самки - в 3,1 раза ($P<0,001$)) та екзогенного ацетилхоліну (самці - на 61,3 % ($P<0,001$), самки - в 4,7 раза ($P<0,001$)). Зниження резистентності серця кастрованих самок до токсичної дії адреналіну є наслідком інертності холінергічної ланки автономної регуляції серця у пристосуванні до патологічних умов. Нагромадження ацетилхоліну в міокарді та збільшення чутливості холінорецепторів в умовах некротизування не компенсують дефіцит холінергічного компонента адаптації гонадектомованих самок.

7. Гонадектомія зменшує здатність холіноміметика карбахоліну та холіноблокатора атропіну модулювати ступінь пошкодження серця адреналіном. Зменшення активності препаратів, що виявляється головним чином у кастрованих самок, є наслідком зниження ролі холінергічних реакцій у пристосуванні серця до пошкодження і свідчить про більшу залежність їхньої реалізації від рівня естрогенів.

8. Попереднє застосування β -адреноблокатора тразикору сприяє виживанню тварин в умовах гіперадреналінемії, зменшує розлади метаболізму та структури міокарда (у самців відсоток некрозів зменшується в 3,5 раза ($P<0,001$), в самок – у 2,6 раза ($P<0,001$)). Обмеження адренергічних та посилення холінергічних впливів на серце самців з боку автономної нервової системи, зростання чутливості холінорецепторів, збільшення вмісту ацетилхоліну у міокарді доводять активну участь холінергічних механізмів у адаптації, що виявляється лише за умов низької вихідної активності β -адренорецепторів.

9. Посткастраційний стан зменшує кардіопротекторний ефект β -адреноблокатора, особливо у самок. Обмеження участі холінореактивних структур серця самок у формуванні адаптаційних реакцій та значний дефіцит ацетилхоліну сприяють пошкодженню міокарда адреналіном, незважаючи на застосування тразикору, і свідчить про контроль естрогенами холінергічних механізмів адаптації серця.

10. Отримані експериментальні дані є обґрунтуванням провідної ролі холінергічних механізмів у життєдіяльності серця самок, та адренергічних – у самців. Головна роль естрогенів у формуванні та ефективній реалізації компенсаторно-пристосувальних реакцій за участю холінергічних механізмів є підґрунтям для значної переваги самок в умовах гіперадреналінемії, що сприяє максимальній кардіопротекції та виживанню.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Хара М.Р. Стаття визначає особливості холінергічних реакцій серця при некротичному його ураженні // Науковий вісник Волинського державного університету імені Л.Українки. – 1998. - № 4. – С. 106-109.

2. Особливості структурного пошкодження серця при адреналіновій міокардіодистрофії у щурів з різними типами реактивності / М.Р. Хара, О.В. Денефіль, Я.Я. Боднар, В.В. Файфура // Український медичний альманах. – 2000. – Т.3, № 3. – С. 168-171. (Автор самостійно виконав дослідження, що стосувалися підготовки тварин, створення експериментальної моделі адреналінової міокардіодистрофії, проведення морфометричного аналізу міокарда шлуночків самців і самок щурів, статистично опрацював отримані результати, сформулював положення і висновки).
3. Вагусні реакції серця різностатевих тварин з міокардіодистрофіями різного генезу / В.В. Файфура, М.Р. Хара, Л.М. Сас, Кіндрацька В.Б., Коляда Н.С. // Вісник наукових досліджень. – 2001. - № 3. – С. 75-76. (Дисертант самостійно виконав дослідження, що передбачали вивчення реактивності серця до ендо- і екзогенного ацетилхоліну у самців і самок щурів з адреналіновою міокардіодистрофією, статистично опрацював отримані результати, сформулював положення і висновки).
4. Хара М.Р. Динаміка показників гліколізу, ПОЛ та АОС у самців і самок щурів з адреналіновою міокардіодистрофією // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 4. – С.73-75.
5. Хара М.Р., Боднар Я.Я. Гістохімічні зміни в міокарді самців і самок щурів з адреналіновою міокардіодистрофією // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія “Медицина” – 2002. – Вип. 18. – С. 137-139. (Автором самостійно було проведено підготовку тварин для досліджень, здійснено забір матеріалу, сформульовано положення і висновки).
6. Хара М.Р., Волков К.С., Кібук А.М. Особливості ультраструктури міокарда самців і самок щурів за умов дії кардіонекрозогенної дози адреналіну та протекції серця карбахоліном // Вісник морфології. – 2003. - № 1. – С. 10-12. (Дисертант самостійно виконав дослідження, що стосувалися підготовки тварин, створення експериментальної моделі, забору матеріалу для дослідження, статистично опрацював отримані результати, сформулював положення і висновки).
7. Хара М.Р. Вміст макро- і мікроелементів у міокарді різностатевих тварин за умов адреналінової міокардіодистрофії та попередження її розвитку карбахоліном // Медична хімія. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 83-85.
8. Хара М.Р. Вплив карбахоліну на частоту серцевих скорочень і показники пульсографії інтактних і кастрованих щурів // Експериментальна і клінічна медицина. – 2003. - № 2. – С. 106-109.
9. Хара М.Р. Зміни рівня ацетилхоліну та холінергичної активності міокарда за умов адреналінового ушкодження у тварин різної статі та уродженої резистентності до гіпоксії // Вісник наукових досліджень. – 2003. - № 2. – С. 88-89.

10. Хара М.Р. Модулюючий вплив карбахоліну та кастрації на холінергічну регуляцію серцевого ритму щурів різної статі в умовах пошкодження міокарда адреналіном // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2003. – Т. 3, Вип. 2. – С. 13-15.
11. Хара М.Р. Вплив тразикору на частоту серцевих скорочень і показники кардіоінтервалографії некастрованих та кастрованих самців і самок щурів // Одеський медичний журнал. – 2003. - № 6. – С. 42-44.
12. Хара М.Р. Вплив кастрації на холінергічні реакції серця щурів різної статі в умовах розвитку адреналінової міокардіодистрофії // Вісник наукових досліджень. – 2004. - № 1. – С. 91-93.
13. Хара М.Р. Особливості холінергічної регуляції серця інтактних і кастрованих самців та самок щурів // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 153-155.
14. Хара М.Р. Вплив тразикору на холінергічні реакції серця тварин різної статі з адреналіновою міокардіодистрофією // Галицький лікарський вісник. – 2004. – Т. 11, № 1. – С.110-112.
15. Хара М.Р. Холінергічні реакції серця щурів різної статі в умовах адреналінової міокардіодистрофії // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. 3, № 2, Ч. 1. – С. 39-40.
16. Хара М.Р. Вплив кастрації на вміст та ферментативний гідроліз ацетилхоліну при адреналінової міокардіодистрофії у щурів різної статі // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 65-67.
17. Хара М.Р. Зміни метаболізму міокарда кастрованих щурів з адреналіновою міокардіодистрофією під впливом атропіну // Вісник наукових досліджень. – 2004. - № 4. – С. 87-88.
18. Хара М.Р. Вплив тразикору на холінергічні реакції серця кастрованих самців і самок щурів з адреналіновою міокардіодистрофією // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 80-82.
19. Хара М.Р. Вплив карбахоліну та кастрації на гліколіз, перекисне окиснення ліпідів та антиоксидантну систему міокарда щурів самців і самок при адреналіновому пошкодженні // Медична хімія. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 102-104.
20. Хара М.Р. Вплив карбахоліну на метаболізм ацетилхоліну в міокарді різностатевих тварин при адреналіновому пошкодженні міокарда // Галицький лікарський вісник. – 2004. – Т. 11, № 4. – С. 75-77.
21. Морфометричний аналіз пошкодження міокарда адреналіном у тварин різної статі за умов зміни активності адрено- та холінорецепторів / М.Р.Хара, І.М.Кліщ, Я.Я.Боднар, К.С.Волков // Вісник морфології. – 2004. - № 10 (2). – С. 342-345. (Дисертант самостійно

- виконав дослідження, що передбачали підготовку тварин, створення експериментальної моделі, забору матеріалу та проведення морфометричних досліджень, статистично опрацював отримані результати, сформулював положення і висновки.
22. Хара М.Р. Вплив кастрації та тразикору на холінергічні реакції серця тварин різної статі // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія “Медицина” – 2004. – Вип. 23. – С. 37-39.
 23. Хара М.Р. Вплив атропіну на холінергічну регуляцію серця некастрованих і кастрованих щурів різної статі // Вісник наукових досліджень. – 2005. - № 1. – С. 149-150.
 24. Хара М.Р. Зміни гліколізу, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в серці різностатевих щурів з адреналіновою міокардіодистрофією на тлі блокади холінорецепторів // Медична хімія. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 21-24.
 25. Хара М.Р. Вплив атропіну на метаболізм ацетилхоліну в міокарді різностатевих щурів при дії кардіотоксичної дози адреналіну // Медична хімія. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 24-27.
 26. Хара М.Р. Вплив тразикору на вміст та гідроліз ацетилхоліну у різностатевих щурів в умовах адреналінової міокардіодистрофії // Вісник наукових досліджень. – 2005. - № 3. – С. 138-140.
 27. Деклараційний патент на винахід 40297 А Україна, МКИ 7 B01D37/00, B01D49/00 (UA). Спосіб активації паперового фільтра / М.Р. Хара, В.В. Файфура. – № 20000116691; Заяв. 27.11.2000; Опубл. 16.07.2001, Бюл. № 6. (Дисертантом самостійно сформульовано ідею та виконано дослідження з оптимізації умов проведення спектрофотометрії, статистично опрацювано отримані результати, сформульовано висновки і практичні рекомендації).
 28. Хара М.Р. Особливості холінергічної регуляції серця у щурів різної статі при адреналіновій міокардіодистрофії // Фізіологічний журнал / Матер. XV з'їзду Укр. фізіол. тов-ва. — 1998. – Т. 44, № 3. – С. 123.
 29. Хара М.Р., Мисула І.Р., Бондаренко Ю.І. Реактивність визначає особливості перебігу адреналінового ураження міокарда у щурів // Фізіологічний журнал / Матер. плен. тов-ва патофіз. Укр. - 1998. – Т. 44, № 4. – С. 122. (Дисертант самостійно виконав дослідження, що стосувалися створення експериментальної моделі адреналінової міокардіодистрофії та дослідження тварин різної статі, статистично опрацював отримані результати, сформулював положення і висновки).
 30. Хара М.Р., Отченашенко А.І. Статеві відмінності холінергічних реакцій серця при адреналіновій міокардіодистрофії // Матер. XLII підс. наук. конф. "Здобутки клінічної та експериментальної медицини". – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – С. 445-449. (Автор самостійно виконав дослідження, що стосувалися визначення холінореактивності серця, статистично опрацював отримані результати, сформулював положення і висновки).

31. Хара М.Р., Боднар Я.Я., Файфура В.В. Особливості структурних змін серця тварин різної статі при моделюванні адреналінової міокардіодистрофії // Российские морфологические ведомости / Матер. Всеросс. научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов. – 2000. - № 1-2. – С. 289-290. (Дисертант самостійно виконав дослідження, що передбачали підготовку тварин, провів забір матеріалу та морфометричні дослідження, статистично опрацював отримані результати, сформулював положення і висновки).
32. Хара М.Р., Кіндрацька В.Б. Холінергічні реакції серця самців і самок щурів з міокардіодистрофією // Фізіологічний журнал / Матер. III Нац. конгр. патофіз. Укр. — 2000. – Т. 46, № 2. – С. 18-19. (Автор самостійно виконав дослідження, що стосувалися підготовки тварин, створення експериментальної моделі адреналінової міокардіодистрофії, визначення холінореактивності серця, статистично опрацював отримані результати, сформулював положення і висновки).
33. Хара М.Р. Холінергічні реакції серця щурів різної статі за умов активації холінорецепторів та блокади адренорецепторів / Матер. наук. конф. присв. 160-ти річчю Нац. мед унів-ту “Історія та сучасні досягнення фізіології в Україні”. – Київ, 2001. – С. 116-117.
34. Структурні зміни серця самців і самок щурів з адреналіновою міокардіодистрофією / М.Р.Хара, Я.Я.Боднар, В.В. Файфура К.С.Волков, Ю.І.Бондаренко, Т.В.Дацко // Матер. XLIV наук.-практ. конф. “Здобутки клінічної та експериментальної медицини”.– Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – С. 91. (Автор самостійно виконав дослідження, що передбачали підготовку тварин, провів забір матеріалу та морфометричні дослідження, статистично опрацював отримані результати, сформулював положення і висновки).
35. Хара М.Р. Динаміка вмісту натрію, калію, кальцію і магнію в серці самців і самок щурів з адреналіновою міокардіодистрофією // Матер. XLV наук.-практ. конф. “Здобутки клінічної та експериментальної медицини”.– Тернопіль: Укрмедкнига. 2002. – С. 144.
36. Хара М.Р., Волков К.С. Особливості ультраструктури міокарда самців і самок щурів за умов гіперкатехоламінемії // Наукові праці III Нац. конгр. анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України “Актуальні питання морфології”. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 330-331. (Автор самостійно підготував тварин для дослідження, провів забір матеріалу, аналіз отриманих результатів, сформулював положення і висновки).
37. Хара М.Р. Вплив кастрації на зміну серцевої діяльності, зумовленої карбахоліном та тразикором // Матер. XLVI підс. наук.-практ. конф. “Здобутки клінічної та експериментальної медицини”. – 2003. - № 1. – С. 152.
38. Порівняльний аналіз структурних змін в міокарді некастрованих і кастрованих самців і самок за умов гіперадреналемії та зміни активності кардіальних холіно- та адренорецепторів / М.Р. Хара, Я.Я. Боднар, К.С. Волков, Г.О. Хара // Матер. наук.-практ.

- конф. "Гістологія на сучасному етапі розвитку науки". – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 72-73. (Дисертант самостійно підготував тварин для дослідження, провів забір матеріалу та морфометричні дослідження, статистично опрацював отримані результати, сформулював положення і висновки).
39. Хара М.Р. Морфометричний аналіз ступеня структурного пошкодження міокарда щурів різної статі при дії токсичної дози адреналіну та кардіопротекції // Матер. V міжнар. конгр. з інтеграт. антропології. – Вінниця, 2004. – С. 90-91.
40. Хара М.Р. Вплив кастрації та бета-адреноблокатора тразикору на холінергічний контроль серцевої діяльності самців і самок щурів // Матер. міжнар. медико-фарм. конгр. "Ліки і життя". – Київ, 2005. – С. 60.
41. Хара М.Р., Москальчук О.Б. Динаміка вмісту та ферментативного гідролізу ацетилхоліну в серці тварин різної статі при адреналіновому пошкодженні міокарда // Матер. XLVII підс. наук.-практ. конф. "Здобутки клінічної та експериментальної медицини". – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 140-141. (Дисертант самостійно виконав дослідження, що передбачали підготовку тварин, забір матеріалу та виконав морфометричні дослідження, статистично опрацював отримані результати, сформулював положення і висновки).
42. Хара М.Р. Динаміка показників кардіоінтервалографії у кастрованих тварин з адреналіновою міокардіодистрофією, що розвивається на тлі тразикору // Матер. XLVIII підс. наук.-практ. конф. "Здобутки клінічної та експериментальної медицини". – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 212-213.
43. Хара М.Р., Хара Г.О. Особливості метаболізму ацетилхоліну в серці різностатевих щурів з адреналіновою міокардіодистрофією корегованою тразикором // Матер. наук. конф. - Бюлетень IV читань В.В. Підвисоцького. - Одеса, 2005. – С. 99-100. (Автор самостійно провів підготовку тварин та визначення вмісту і ферментативного гідролізу ацетилхоліну, статистично опрацював отримані результати, сформулював положення і висновки).
44. Хара М.Р., Зятковська Н.Є., Хара Г.О. Вплив кастрації та блокади холінорецепторів на вміст та ферментативний гідроліз ацетилхоліну в міокарді щурів різної статі при гіперадреналемії // Матер. II міжнар. наук. конфер. "Гомеостаз: фізіологія, патологія, фармакологія і клініка". – Одеса. – 2005. – С. 165-168. (Дисертантом було проведено моделювання патології у тварин та визначення вмісту і ферментативного гідролізу ацетилхоліну, статистично опрацьовано отримані результати, сформульовано положення і висновки).

АНОТАЦІЯ

Хара М.Р. Роль холінергічної системи в патогенезі адреналінової міокардіодистрофії у тварин різної статі. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. - Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2006 р.

Дисертація присвячена вивченню особливостей холінергічних процесів у серці тварин різної статі при дії кардіотоксичної дози адреналіну.

Доведено, що більша резистентність серця самок до адреналіну зумовлена домінуванням холінергічних механізмів у комплексі адаптаційних змін. Ця закономірність визначає більшу залежність наслідків дії катехоламіну від ініціальної активності холінорецепторів, зміненої препаратами холінорецепторної дії.

Гонадектомія суттєво зменшує резистентність міокарда до токсичного впливу адреналіну лише у самок. Така залежність зумовлена зменшенням ефективності холінергічних процесів при адаптації серця до пошкодження і підтверджується суттєвішим, ніж у самців, зменшенням активності препаратів холінорецепторної дії.

Встановлено, що організм самців використовує холінергічні кардіопротекторні механізми лише при застосуванні β -адреноблокатора. Гонадектомія зменшує кардіопротекторний ефект β -адреноблокатора головним чином у самок, що викликане зниженням ролі холінергічних процесів у комплексі пристосувальних змін. Це доводить суттєвий вплив естрогенів на формування холінергічного компонента адаптації серця і визначає більшу резистентність міокарда самок до токсичного впливу адреналіну.

Ключові слова: адреналін, пошкодження міокарда, холінергічна регуляція серця, метаболізм ацетилхоліну, стать.

АННОТАЦИЯ

Хара М.Р. Роль холинергической системы в патогенезе адреналиновой миокардиодистрофии у животных различного пола. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология – Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я.Горбачевского МЗ Украины, Тернополь, 2006 г.

Диссертация посвящена изучению особенностей холинергических процессов в сердце животных различного пола при действии кардиотоксической дозы адреналина.

В опытах на белых крысах различного пола было исследовано степень структурных и метаболических изменений в миокарде желудочков, вызванных адреналином, роль автономной

нервной системы в регуляции сердечной деятельности, чувствительность холинорецепторов миокарда, содержание и активность ферментативного гидролиза ацетилхолина.

Доказано, что более высокая резистентность самок к токсическому влиянию адреналина, которая проявляется меньшей, чем у самцов, смертностью (в 2,2 раза), степенью структурных нарушений, менее интенсивным накоплением продуктов липопероксидации (ДК, МДА) и гликолиза (ПВК, МК) в миокарде желудочков. Данное преимущество обусловлено исходным доминированием холинергического звена АНС в регуляции деятельности сердца самок, большей чувствительностью миокардиальных холинорецепторов к эндогенному и экзогенному АХ. Развитие некротического процесса в миокарде самцов вызывает более выраженный, чем у самок, дефицит АХ, несмотря на угнетение его ферментативного гидролиза, и уменьшение чувствительности холинорецепторов.

Показано, что высокая холинореактивность миокарда самок определяет существенную зависимость степени некротического повреждения сердца адреналином от предварительного использования холиномиметика карбахолина или холиноблокатора атропина. Установлено, что кардиопротекторное действие карбахолина и кардиотоксическое действие атропина, использованных в качестве модуляторов некротического процесса, активнее проявляется в организме самок. Это является важным доказательством существенной роли холинергических механизмов в комплексе адаптационно-приспособительных изменений женского организма в условиях чрезмерной активации β -адренорецепторов миокарда.

Изучение влияния гонадэктомии на степень повреждения миокарда адреналином показало, что недостаточность половых желез у самцов существенно не влияет на показатель смертности, степень структурного повреждения и нарушения метаболизма. Дефицит половых гормонов, вызванный удалением половых желез, у самок способствует проявлению кардиотоксического эффекта катехоламина. Это подтверждается увеличением показателя смертности животных в 1,9 раза, значительной активацией процессов липопероксидации, гликолиза и развитием метаболического дисбаланса в миокарде желудочков. Уменьшение резистентности кастрированных самок к адреналину нивелирует разницу между животными различного пола в степени повреждения миокарда.

Установлено, что гонадэктомия вызывает уменьшение активности холинэргического звена АНС в регуляции ритма сердца в условиях патологического процесса, что свидетельствует об ограничении адаптационных возможностей на уровне регуляторных механизмов. Существенное уменьшение резистентности миокарда кастрированных самок вызвано более интенсивным, чем у самцов, уменьшением чувствительности миокардиальных холинорецепторов к эндогенному АХ и нарушением метаболизма парасимпатического медиатора. Компенсаторное увеличение в этих условиях чувствительности холинорецепторов сердца кастрированных самок к экзогенному АХ не

компенсирует дефицит холинергического компонента адаптации, недостаточная эффективность которого (учитывая усиление токсического влияния адреналина) в условиях дефицита половых гормонов подтверждает важную роль эстрогенов в качестве модуляторов. Установленная зависимость подтверждается более существенным, чем у самцов, уменьшением активности препаратов холинорецепторного действия. Кардиопротекторное влияние карбахолина и кардиотоксическое влияние атропина на течение некротического процесса в сердце кастрированных самок значительно уменьшается, что свидетельствует о необходимости адекватного содержания эстрогенов для реализации свойственных препаратам эффектов.

Доказано, что организм самцов в условиях гиперadreналиемии способен использовать холинергические кардиопротекторные механизмы только при низкой исходной активности β -адренорецепторов, что свидетельствует о главной роли адренергических механизмов в жизнедеятельности сердца. Гонадэктомия уменьшает кардиопротекторный эффект β -адреноблокатора, особенно у самок, вследствие значительного уменьшения роли холинергических механизмов в формировании защитных реакций. Установленная связь подтверждает существенное влияние эстрогенов на формирование холинергического компонента адаптации сердца в условиях чрезмерной активации β -адренорецепторов, что определяет высокую эффективность и надежность компенсаторно-приспособительных изменений женского организма и играет положительную роль в повышении резистентности миокарда к адреналину.

Ключевые слова: адреналин, повреждение миокарда, холинергическая регуляция сердца, метаболизм ацетилхолина, пол.

SUMMARY

Khara M.R. Role of cholinergic system in adrenalin myocardial dystrophy pathogenesis of different sex animals. - Manuscript.

Dissertation for a Doctor's degree of Medical Science by speciality – 14.03.04 – Pathological Physiology. – I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University of Ukraine, Ternopil, 2006.

The dissertation contains study of the cholinergic processes peculiarities in the heart of different sex animals while using adrenalin cardiotoxic dosage.

It has been proved that greater resistance of the female's heart to adrenalin is due to cholinergic mechanisms dominance in an adaptation changes complex. This legitimacy determines greater dependence of catecholamines aftereffect upon cholinoreceptors initial action, being changed by the cholinoreceptor remedies.

Gonadectomy reduces considerably myocardial resistance to adrenalin toxic influence only in females. Such dependence is conditioned by the lowering of cholinergic processes efficiency when the

heart is adapting to damage and is proved by much more considerable, that in males, reducing of the cholinoreceptor medicines.

It has been found out that the male body makes use of cholinergic cardioprotective mechanisms only at β -adrenoblockers using. Gonadectomy reduces β -adrenoblockers cardioprotective effect mainly in females, it lowering cholinergic processes role in a complex of adaptation changes. It proves a considerable influence of estrogens on forming cholinergic component of the heart adaptation as well as determines greater resistance of the female myocardium to adrenalin toxic influence.

Key words: adrenalin, myocardium injury, cholinergic regulation of the heart, acetylcholine metabolism, sex.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМД – адреналінова міокардіодистрофія

АНС – автономна нервова система

АОС – антиоксидантна система

АХ – ацетилхолін

ДК – дієнові кон'югати

ІБ_{n.v} – чутливість серця до ендogenous ацетилхоліну

ІБ_{АХ} – чутливість серця до екзогенного ацетилхоліну

МДА – малоновий діальдегід

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів,

ПС – передсердя

СОД – супероксиддисмутаза

ХЕА – холінестеразна активність

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШЛ - шлуночки