

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

ЛЕПЯВКО АНДРІЙ АНДРІЙОВИЧ

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

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

14.03.04 – патологічна фізіологія

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 18 грудня 2009 р. об 11 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 12 листопада 2009 р.

В.о. вченого секретаря

спеціалізованої вченої ради

доктор біологічних наук, професор

К.С. Волков

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Патологія серця і судин є однією з головних причин смертності населення в переважній більшості країн світу, у тому числі й в Україні (Т.Л. Ехнева, В.Н. Веселова, В.М. Норинская, 2007; M. Ishihara et al., 2008). Чільне місце серед серцево-судинних захворювань посідає ішемічна хвороба серця, яку ВООЗ назвала «найбільшою епідемією людства». Протягом останнього десятиліття, незважаючи на постійний пошук нових і вдосконалення існуючих методів лікування, патологія серця, що ускладнюється некрозом міокарда, набуває все більшого розповсюдження (D. Griffith et al., 2005). Відомо, що рівень захворюваності та смертності від серцево-судинної патології зростає з віком. У той же час відсоток населення похилого віку в розвинутих країнах збільшується. Переважну кількість складають жінки, середня тривалість життя яких є більшою, ніж чоловіків, а пік смертності у них настає після 50 років, тоді як у чоловіків – уже після 40 років (S.N. Austad, 2006).

Перебіг серцево-судинних захворювань в осіб похилого віку відрізняється від їх проявів у віці молодому. Така різниця стає наочною після настання менопаузи в жінок та, меншою мірою, андропаузи – у чоловіків (L. Pilote et al., 2007). Оскільки статеві гормони, особливо естрогени, мають антиоксидантні та кардіопротекторні властивості (L. Nathan, G. Chaudhuri, 1998; Y. Dincer et al., 2007), зростання частоти і важкості некротичних уражень міокарда в жінок у старості можна пояснити, певною мірою, їхньою нестачею. Якщо в дорослому віці ймовірність розвитку інфаркту міокарда в жінок, порівняно з чоловіками, незначна (Н.А. Барбараш и др., 2003), то з настанням менопаузи така різниця зникає. Більше того, старі жінки важче переносять ішемічні та гіпоксичні пошкодження міокарда, у них спостерігається вищий рівень летальності після інфаркту міокарда (V. Vaccarino et al., 2001; P.Y. Liu, A.K. Death, D.J. Handelsman, 2003; C.M. Norris et al., 2004).

При старінні та віковому погіршенні життєдіяльності організму морфофункціональний стан серця характеризується низкою особливостей (D.F. Forman et al., 1997; R.P. Xiao et al., 1998; Z. Mallat et al., 2001; Z.R. Struzik et al., 2006). У процесі старіння організму зменшуються його адаптаційні можливості, збільшується чутливість до факторів стресу, а патологічні зміни, що розвиваються внаслідок цього в тканинах, у свою чергу, посилюють процес старіння. Окрім того, у старих особин часто спостерігається спотворена та неадекватна реакція на зовнішні подразники, що зумовлюється значними змінами нейрогуморальної регуляції. Подібність між віковими змінами і порушеннями, що розвиваються внаслідок дії стресорних факторів, дозволяє говорити про розвиток у похилому віці стрес-вік синдрому (В.В. Фролькис, В.В. Безруков, О.К. Кульчицкий, 1994).

Важливим патогенетичним фактором при некротичних пошкодженнях міокарда різного генезу є зростання активності симпатичної ланки автономної нервової системи (О.О. Маркова,

1998), тоді як її парасимпатичний відділ здатний лімітувати наслідки стресу (J.F. Thayer, R.D. Lane, 2007; B. Olshansky, H.N. Sabbah, P.J. Hauptman, 2008). Відомо, що переважання активності холінергічної ланки зумовлює більш сприятливий перебіг некротичного процесу в міокарді, спровокованого ішемією, гіпоксією чи розладами метаболізму (J.R. Stratton et al., 2003; M.P. Хара, 2006). Проте, через надмірну активність блукаючого нерва й пригнічення автоматизму синусового вузла на тлі дефіциту адренергічного контролю в частині випадків можуть розвинутиися серцева недостатність та фатальні аритмії (M. Amano, E. Oida, T. Moritani, 2005).

У процесі старіння порушується вегетативний баланс регуляції діяльності серця (A. Colosimo et al., 1997; S. Lavi, et al., 2007), що, поряд із гормональними змінами, сприяє ураженню міокарда (C.S. Hayward, R.P. Kelly, P. Collins, 2000). Однак, на сьогодні не з'ясовано вплив старіння на метаболізм ацетилхоліну в міокарді залежно від статі, практично відсутні в літературних джерелах дані про статеві особливості функціонування холінорецепторів серця старих особин за умов некротичного пошкодження. Існування статевих відмінностей у перебізі серцевої патології в старих осіб зумовлює доцільність проведення комплексних досліджень, спрямованих на визначення ролі холінергічних механізмів в адаптації серця до пошкодження в статево-віковому аспекті.

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” 31 січня 2008 року (протокол № 63).

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

Завдання дослідження.

1. Вивчити вплив старіння на автономну регуляцію серцевого ритму та чутливість міокарда до холінергічних впливів у щурів різної статі.
2. Дослідити вікові особливості автономної регуляції серцевого ритму та чутливість міокарда до холінергічних впливів у самців і самок щурів за адреналінового пошкодження серцевого м'яза.
3. З'ясувати вплив старіння на метаболізм ацетилхоліну в міокарді різностатевих щурів.
4. Дослідити вікові особливості метаболізму ацетилхоліну в міокарді самців і самок щурів в динаміці розвитку некротичного процесу.
5. Вивчити вплив старіння на інтенсивність перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в серці щурів залежно від статі.

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

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

Об'єкт дослідження. Адреналінове пошкодження міокарда.

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

Методи дослідження: електрофізіологічні – 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; морфологічний і морфометричний – для якісного і кількісного аналізу ступеня некротичних змін пошкодженого адреналіном міокарда; математичні – для проведення математичного аналізу серцевого ритму; статистичні – для обробки цифрових даних методом варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента й оцінки результатів дослідів.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше здійснено порівняльний аналіз вікових і статевих особливостей холінергічної регуляції серця за умов адреналінового пошкодження міокарда.

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

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

Виявлено, що старіння супроводжується аналогічними, незалежно від статі, віковими змінами у структурі міокарда щурів, активацією мембраноруйнівних процесів у міокарді шлуночків, які більшою мірою виявляються в самців, зростанням кількості летальних випадків,

спричинених гіперкатехоламінемією. Розвиток некротичного процесу в міокарді старих тварин призводить до інтенсивнішого, ніж у дорослих, зростання активності процесів ліпопероксидації на тлі депресії ферментів антиоксидантного захисту та більшого ступеня некротичного пошкодження міокарда адреналіном, встановлена закономірність є більш характерною для старих самок.

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

Отримані результати можуть бути використані при вивченні курсів патологічної фізіології, патологічної анатомії, кардіології, внутрішніх хвороб. Результати досліджень впроваджено в навчальний процес у Буковинському державному медичному університеті, Донецькому національному медичному університеті імені М. Горького, Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова, Івано-Франківському національному медичному університеті, Кримському державному медичному університеті імені С.І. Георгієвського, Луганському державному медичному університеті, Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, ДВНЗ „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”, Одеському державному медичному університеті, ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія”, Харківському національному медичному університеті.

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

Разом із науковим керівником було сформульовано мету і завдання наукових досліджень, обґрунтовано висновки. У всіх наукових працях, що містять результати дисертаційних досліджень,

у тому числі й тих, що були опубліковані в співавторстві, використано фактичний матеріал, отриманий дисертантом у процесі виконання досліджень. У тій частині актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладено дані, отримані автором при виконанні дисертаційного дослідження.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень, отримані в процесі виконання дисертаційної роботи, оприлюднені на VII з'їзді ендокринологів України (Київ, 2007), науково-практичній конференції „Роль месенджерних систем у патогенезі патологічних процесів різної етіології” (Тернопіль, 2007), XII і XIII Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2008, 2009), міжнародній науково-практичній конференції „Наукові дослідження: теорія і експеримент 2008” (Полтава, 2008), VII читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2008), LI підсумковій науково-практичній конференції „Здобутки клінічної і експериментальної медицини (Тернопіль, 2008), V Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю „Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів” (Запоріжжя, 2008), науково-практичній конференції „Безпечна фармакотерапія в Україні” (Тернопіль, 2008), I науково-практичній конференції „Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм” (Тернопіль, 2008).

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

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, семи розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків (актів впровадження). Дисертація викладена на 172 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 19 таблицями, 31 рисунком. У списку використаних джерел – 234 найменування, у тому числі 66 – кирилицею та 168 – латиницею. Бібліографічний опис літературних джерел і додатки займають 38 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Досліди проведено на 240 білих нелінійних щурах, 120 з яких – самці, і 120 – самки. Вік дорослих тварин складав 6-8 місяців, маса – 170-240 г. Вік старих тварин становив 20-21 місяць, маса – 250-335 г. Усіх тварин утримували на стандартному раціоні віварію. Дослідження виконували відповідно до „Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджених із положеннями “Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1986). Комісією з біоетики

Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол № 22 від 15 квітня 2009 року).

Адреналінове пошкодження міокарда (АПМ) моделювали шляхом одноразового внутрішньом'язового уведення 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату („Дарниця”, Україна) із розрахунку 1 мг/кг діючої речовини (О.О. Маркова, 1998; М.Р. Хара, 2006). Усі дослідження проводили на 1 та 24 год із моменту уведення адреналіну, що відповідає початку та максимуму некротизування міокарда (О.О. Маркова та ін., 1997).

Особливості регуляції серця автономною нервовою системою (АНС) вивчали методом варіаційної кардіоінтервалометрії (Р.М. Баевский, 2001). Оцінювали такі показники: моду (M_o), амплітуду моди (AM_o), варіаційний розмах кардіоінтервалів (ΔX) та індекс напруження (ІН), який визначали за формулою $ІН = AM_o / (2 \cdot \Delta X \cdot M_o)$. Чутливість міокардіальних холінорецепторів до екзогенного ацетилхоліну (АХ) оцінювали за інтенсивністю ($ІБ_{АХ}$) та тривалістю ($ТБ_{АХ}$) брадикардії, що виникала після одноразового внутрішньовенного уведення 50 мкг/кг АХ (М.Р. Хара, 2006), а до ендogenous АХ – за інтенсивністю брадикардії ($ІБ_{n.v}$), що виникала при електричному подразненні периферичного відрізка правого блукаючого нерва (А.М. Гольбер, В.И. Кандрор 1972; М.Р. Хара, 2006).

Метаболізм АХ оцінювали за його вмістом (В.В. Файфура та ін., 2004) та активністю ферментативного гідролізу (Н.Н. Пушкина и др., 1963; М.Р. Хара та ін., 2006).

Ступінь структурних порушень у міокарді оцінювали за результатами світлової оглядової мікроскопії та даними морфометричного аналізу, визначаючи відсоток некротизованих кардіоміоцитів (Г.Г. Автандилов, Т.А. Гевондян, 1984).

Активність пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) міокарда шлуночків аналізували за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) (В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная, 1983) та маленового діальдегіду (МДА) (Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун, 1988), антиоксидантної системи – за активністю супероксиддисмутази (СОД) (С. Чевари, И. Чаба, Й. Сокей, 1985) та каталази (КАТ) (М.А. Королюк и др., 1988).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням середнього арифметичного (M), похибки середнього арифметичного (m), критерію Ст'юдента (t). Зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$. Для розрахунків використовували комп'ютерну програму Microsoft Excel XP (США).

Результати досліджень та їх обговорення. Перш за все було проведено дослідження впливу АНС на серцевий ритм, зокрема визначення співвідношення активності її холінергічної та

адренергічної ланки методом варіаційної кардіоінтервалометрії. Встановили, що в регуляції серцевого ритму дорослих самок переважали впливи холінергічної ланки АНС, а в самців – адренергічної (табл. 1). У старих тварин обох статей спостерігали брадикардію та зміну симпто-парасимпатичного балансу. Загальним для самців і самок було посилення адренергічного та послаблення холінергічного контролю діяльності серця, про що свідчили збільшення значень АМо, ІН та зменшення ΔХ. Інтенсивність встановлених змін виявилася більшою в старих самок, що можна оцінити як негативне підґрунтя для адаптації серця в умовах гіперадреналінемії.

Таблиця 1

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

Група тварин	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Дорослі самці	5578±462	6063±448	4164±312 *
Дорослі самки	3897±318 **	4306±431 **	3306±287
Старі самці	9324±540 #	5960±412 *	5194±438 *
Старі самки	9286±508 #	10633±504 #	10708±431 * **#
Примітка. * – достовірна відмінність показників порівняно з групою контрольних тварин; ** – між групами тварин одного віку, але різної статі; # – між групами тварин різного віку в межах однієї статі.			

Розвиток некротичного процесу в міокарді тварин мав чітку залежність реакції АНС від віку та статі тварин. Пошкодження міокарда адреналіном у старих самок не спричиняло суттєвих змін показників кардіоінтервалографії, на відміну від дорослих, в яких адаптація організму до пошкодження міокарда проявилася активацією парасимпатичних впливів на діяльність серця, про що свідчило збільшення ΔХ на 24 год експерименту.

Динаміка показників кардіоінтервалографії в старих самців мала інше спрямування, ніж у дорослих. У дорослих самців переважання активності парасимпатичної ланки АНС реєструвалося лише на 24 год АПМ, а в старих – на 1 год і зберігалася до 24 год спостереження. При цьому домінуюча роль цієї стрес-лімітуючої ланки АНС була наслідком зменшення адренергічного впливу на серце через гуморальний (на 1 год АПМ) та нервовий (на 24 год АПМ) канали, що підтвердилося відповідно достовірним збільшенням Мо на 52,8 % (p<0,001) та зменшенням АМо на 23,5 % (p<0,02). За таких умов зменшення величини ІН свідчило про перехід на більш автономний рівень регуляції діяльності серця, який залежить від тонузу блукаючого нерва. Підтвердженням цьому була брадикардія на обох етапах спостереження. У цілому, можна відмітити, що в результаті старіння в самок щурів

суттєво зменшилася роль холінергічної ланки АНС в адаптації серця до пошкодження, а в самців – зросла.

Відомо, що холінореактивність міокарда значною мірою визначає ефективність функціональної адаптації серця в умовах ішемії, гіпоксії чи стресу (J.R. Stratton et al., 2003). Тому наступним етапом дослідження було вивчення чутливості холінорецепторів міокарда тварин до екзогенного (при внутрішньовенному уведенні) та ендogenous (при електричному подразненні блукаючого нерва) АХ.

Встановили, що чутливість серця до уведення АХ (табл. 2) у групі дорослих тварин була більшою в самок. Перевага над показниками самців спостерігалася як у контролі (у 2,2 раза ($p<0,001$)), так і при розвитку патологічних змін у міокарді (в 1,8 раза ($p<0,001$) на 24 год АПМ). Особливістю пристосування серця дорослих самок до пошкоджувальної дії адреналіну була зміна чутливості постсинаптичних холінорецепторів (зменшення на 1 год та відновлення – на 24 год АПМ), що не було характерним для самців.

Таблиця 2

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

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

Примітка. * – достовірна відмінність показників порівняно з групою контрольних тварин; ** – між групами тварин одного віку, але різної статі; # – між групами тварин різного віку в межах однієї статі.

Інша картина спостерігалася в старих тварин. Реакція серця на уведення АХ у старих самців була меншою, ніж у дорослих, на 78,3 % ($p<0,001$), а в самок – у 3,1 раза ($p<0,001$). У динаміці розвитку некротичного процесу чутливість холінорецепторів синусового вузла до АХ у старих самців збільшилася на 1 год АПМ на 23,9 % ($p<0,05$), на 24 год – на 56,5 % ($p<0,001$). У старих самок, на відміну від дорослих, аналізований показник не змінився, що свідчило про інертність адаптаційно-компенсаторних реакцій.

Дослідження реакції серця дорослих тварин на електричне подразнення блукаючого нерва виявило (табл. 3), що самки відповідали інтенсивнішою, ніж самці, брадикардією, і різниця становила 1,7 раза ($p<0,001$). У динаміці розвитку АПМ у самців спостерігали лише зменшення

інтенсивності брадикардії, а в самок – зростання на 1 год АПМ (в 1,9 раза, $p < 0,001$) та зменшення на 24 год спостереження (на 36,6 %, $p < 0,01$), що свідчило про різні механізми адаптації. Незважаючи на різну динаміку аналізованого показника в процесі розвитку АПМ, статеві відмінності між абсолютними значеннями даного параметру зберігалися і свідчили про більшу чутливість серця дорослих самок до холінергічних впливів.

У результаті старіння інтенсивність брадикардії, якою відповідало серце на електричну стимуляцію блукаючого нерва, зменшилася, зокрема в самців – в 1,8 раза ($p < 0,001$), а в самок – у 3,1 раза ($p < 0,001$), що нівелювало статеву відмінність, яку встановили в дорослих тварин. У динаміці розвитку некротичного процесу чутливість серця старих самців до електричного подразнення блукаючого нерва не змінювалася, а в самок зростає, зокрема, на 1 год спостереження – на 20,0 %, а на 24 год – на 46,7 %. На відміну від дорослих особин, і на 1, і на 24 год експерименту чутливість серця старих самців і самок до стимуляції блукаючого нерва була аналогічною.

Таблиця 3

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

Група тварин	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Дорослі самці	9,1±0,9	8,7±0,7	6,1±0,4 *
Дорослі самки	15,3±0,9 **	29,5±1,5 * **	11,2±0,7 * **
Старі самці	7,1±0,5	8,3±1,0	7,1±0,6
Старі самки	6,0±0,3 #	7,2±0,3 * #	8,8±0,8 * #
Примітка. * – достовірна відмінність показників порівняно з групою контрольних тварин; ** – між групами тварин одного віку, але різної статі; # – між групами тварин різного віку в межах однієї статі.			

Через те, що максимальне вивільнення АХ із холінергічних терміналей, які контактують із кардіоміоцитами синоатріального вузла, у відповідь на електричне подразнення блукаючого нерва спостерігається протягом першої хвилини, окремо було проаналізовано максимальний ступінь брадикардії на кожному 10-секундному інтервалі від початку подразнення. Порівняння $I_{B_{n,v}}$, що спостерігалася впродовж 60-секундної електростимуляції в дорослих тварин різної статі показало, що в самців контрольної групи вона була меншою, ніж у самок, в 1,7 раза ($p < 0,002$) лише на першому 10-секундному відрізку. Надалі така відмінність між тваринами була недостовірною.

Найбільша різниця значень $I_{B_{n,v}}$ дорослих самців і самок, яких взяли для дослідження через 1 год після уведення адреналіну, реєструвалася на 10-й секунді подразнення. Більш вираженим

негативний хронотропний ефект був у самок (у 3,4 раза, $p < 0,001$). На 20-й секунді відмінність зменшилася до 2,4 раза ($p < 0,01$), на 40-й – до 1,6 раза ($p < 0,02$). На 50-й та 60-й секундах достовірної різниці порівнюваних величин не було. У тварин, яких взяли в експеримент через 24 год після уведення адреналіну, встановили аналогічну відмінність, яку виявляли, однак, лише на 10-й та 20-й секундах стимуляції нерва. Інтенсивність брадикардії в самок переважала таку в самців відповідно в 1,9 раза ($p < 0,001$) та 1,7 раза ($p < 0,05$).

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

Аналіз негативних хронотропних ефектів у різних вікових групах виявив, що в дорослих самців контрольної групи даний показник був більшим, ніж у старих, в 1,5 раза ($p < 0,02$) на 20-й секунді електростимуляції блукаючого нерва. У тварин, яких взяли в експеримент на 1 та 24 години розвитку АПМ, достовірної відмінності в інтенсивності негативних хронотропних ефектів між самцями різного віку не виявлено.

Порівняння $I_{B_{n,v}}$ у дорослих і старих самок показало, що серед контрольних тварин інтенсивність брадикардії була більшою в дорослих щурів, порівняно зі старими, протягом перших 10 секунд подразнення – у 2,6 раза ($p < 0,001$), на 20-й секунді – у 2,4 раза ($p < 0,01$), на 40-й – в 1,5 раза ($p < 0,05$), на 60-й – в 1,9 раза ($p < 0,05$). Через 1 год після уведення адреналіну більш виражені негативні хронотропні ефекти також спостерігалися в дорослих самок: на 10-й секунді – у 4 рази ($p < 0,001$), на 20-й – у 2,6 раза ($p < 0,01$), на 60-й – в 1,6 раза ($p < 0,05$). $I_{B_{n,v}}$ у дорослих самок, яких взяли в експеримент на 24 год розвитку адреналінового пошкодження міокарда, також була більшою, ніж у старих, на 10-й та 20-й секундах електростимуляції блукаючого нерва (в 1,6 раза на обох етапах, $p < 0,05$).

Отже, найістотніше сповільнення серцевого ритму, незалежно від групи тварин, спостерігалось впродовж перших 10 секунд електростимуляції периферичного відрізка блукаючого нерва внаслідок раптового та значного вивільнення АХ з пресинаптичних везикул. Протягом подальшої електростимуляції запас медіатора в нервових закінченнях зменшувався, що мало наслідком менш виражені негативні хронотропні ефекти, тривалість яких певної мірою залежить від активності гідролізу медіатора та функціональної десенситизації. У віковому аспекті суттєве зменшення чутливості серця до стимуляції блукаючого нерва було виявлено лише в самок. Розвиток некротичного процесу в міокарді старих самців відбувався за аналогічних до дорослих особин показників чутливості серця до ендogenous АХ, а в старих самок реалізація кардіонекрозогенного ефекту адреналіну відбувалася в умовах значного дефіциту запасів АХ у пресинаптичному відділі.

При визначенні концентрації АХ та загальної холінергетичної активності (ХЕА) в міокарді у тварин обох статей було виявлено, що відповідні показники зменшувалися в напрямку від передсердь до шлуночків, що відповідає щільності розташування нервових структур у даних відділах серця (V. Oberhauser et al., 2001).

У дорослих самців розвиток АПМ спричиняв значне і прогресуюче зниження концентрації АХ як в передсердях, так і в шлуночках. У самок на 1 год після уведення адреналіну вміст АХ в передсердях залишався стабільним, зменшення на 29,4 % ($p < 0,02$) реєструвалося лише на етапі максимальних патологічних змін у міокарді, а в шлуночках дефіцит медіаторної речовини розвивався не так інтенсивно. І на 1, і на 24 год АПМ в передсердях і шлуночках самок вміст ацетилхоліну був більшим, ніж у самців.

У групі контролю та на 1 год розвитку АПМ відмінностей у вмісті АХ в міокарді старих самців і самок не виявили. Однак, через 24 год після уведення адреналіну (пік некрозоутворення), на відміну від дорослих особин, рівень АХ у міокарді старих самок був меншим, ніж у старих самців (у передсердях – на 22,0 % ($p < 0,001$), у шлуночках – на 16,7 % ($p < 0,01$)). Вища при цьому активність гідролізу АХ у старих самців може свідчити про кращі, порівняно зі старими самками, умови його синтезу та адаптації холінергетичної системи.

Порівняння груп тварин різного віку показало, що АПМ поглиблювало дефіцит АХ, особливо його медіаторної фракції, та загальної ХЕА міокарда, що було більш характерним для дорослих самців, порівняно із самками, та для старих самок, порівняно із самцями. Пригнічення загальної ХЕА міокарда передсердь і шлуночків було адаптативним у відповідних патологічних умовах, що сприяло збереженню запасів АХ.

Порівняння інтенсивності процесів ПОЛ у міокарді дорослих і старих самців свідчило про більш виражені зміни в старих особин на всіх етапах дослідження. Зокрема, вміст ДК у міокарді старих самців у групі контролю на 1 і на 24 год АПМ був більшим, ніж у дорослих, відповідно на 12,0 % ($p < 0,002$), 26,2 % ($p < 0,001$) і 23,9 % ($p < 0,001$). Серед самок відмінність за даним показником була значно більшою, проте вона спостерігалася лише в умовах розвитку некротичного процесу. Так, у старих особин вміст ДК достовірно перевищував показник дорослих тварин на 1 год АПМ на 46,9 % ($p < 0,001$) і на 37,0 % ($p < 0,001$) – на 24 год спостереження. Вміст МДА в старих самців був більшим, ніж у дорослих особин, у контролі – на 40,0 % ($p < 0,001$), на 1 год розвитку некротичного процесу – на 57,3 % ($p < 0,001$), на 24 год – на 42,3 % ($p < 0,001$). У старих самок також спостерігалася переважання за даним показником порівнюваної групи. Відмінність за вмістом МДА між дорослими і старими особинами в групі контролю становила 24,0 % ($p < 0,001$). При уведенні токсичної дози адреналіну вміст МДА в старих самок був більший, ніж у дорослих: на 1 год АПМ – на 66,2 % ($p < 0,001$), на 24 год – на 86,5 % ($p < 0,001$).

Активність ферментів АОС міокарда в старих тварин була меншою, ніж у дорослих, і в контрольній групі, і за умов адреналінового пошкодження. СОД міокарда контрольних старих самців була менш активною, ніж в аналогічній групі дорослих, на 10,8 % ($p < 0,001$). На 1 год АПМ відмінність збільшилася до 33,3 % ($p < 0,001$), на 24 год модельованого процесу вона становила 38,4 % ($p < 0,001$). У старих самок контрольної групи активність СОД була меншою за порівнювану величину дорослих особин на 9,7 % ($p < 0,01$), на 1 год некротичного процесу – на 41,1 % ($p < 0,001$), на 24 год після уведення адреналіну – на 49,3 % ($p < 0,001$). Відмінності за активністю КАТ між контрольними старими і дорослими особинами не спостерігали ні у самців, ні у самок. Однак, на 1 і 24 год АПМ у старих самців активність КАТ була нижчою, ніж у дорослих, відповідно на 28,2 % ($p < 0,001$) і 47,4 % ($p < 0,001$), а в старих самок – на 47,5 % ($p < 0,001$) та 53,3 % ($p < 0,001$).

Реалізація кардіонекрозогенного ефекту адреналіну через активацію ПОЛ мала більш негативні наслідки в серці старих самок, про що свідчило інтенсивніше нагромадження продуктів ліпопероксидації та депресія системи антиоксидантів. Суттєвішу, ніж у самців, депресію СОД у старих самок можна пояснити недостатньою активністю КАТ на етапі гіперадреналінемії (1 год АПМ), що мало наслідком інтенсивніше накопичення ДК і МДА.

Порівняння інтенсивності мембраноруйнівних процесів у віковому аспекті показало, що уведення адреналіну у токсичній дозі спричиняє більш суттєву активацію ПОЛ у міокарді дорослих самців, порівняно з самками, та старих самок, порівняно з самцями, а реакція АОС в умовах накопичення продуктів ліпопероксидації теж мала чітку вікову залежність. Краща захищеність міокарда дорослих самок в умовах гіперадреналінемії була наслідком більшої активності СОД та КАТ, а значна депресія цієї ланки антиоксидантного захисту міокарда в старих самок, на нашу думку, суттєво сприяла процесам ліпопероксидації, про що свідчило накопичення ДК та МДА.

Як відомо, активність ферментів антиоксидантного захисту залежить від нейро-ендокринної регуляції (M. Valko et al., 2007), тому отримані нами результати корелюють із попередніми даними щодо зниження вираженості стрес-лімітуючих холінергічних впливів на міокард у старих самок. Останнє було підтверджено результатами варіаційної кардіоінтервалометрії, визначенням чутливості серця до ендо- та екзогенного АХ, вмісту АХ і загальної холінергічної активності у міокарді тварин. Усі перераховані вище показники відображали суттєве зменшення ролі холінергічних механізмів у життєдіяльності міокарда старих самок.

Потрібно зауважити, що після уведення адреналіну в дозі 1 мг/кг частина щурів загинула протягом 10-20 хвилин. У когорті дорослих тварин частіше гинули самці, а серед старих – самки. Результати дослідження структури міокарда шлуночків показали, що після уведення токсичної дози адреналіну виникали ознаки пошкодження судин мікроциркуляторного русла,

периваскулярний та інтерстиціальний набряки, порушення структури саркоплазми і ядра кардіоміоцитів, некротичні та некробіотичні зміни кардіоміоцитів, явища еозинофілії. Описані патологічні зміни виявлялися вже через 1 год після уведення адреналіну й наростали до 24 год спостереження, що можна пояснити прогресуванням метаболічних порушень у серцевому м'язі. Характер структурних змін міокарда був аналогічним і не залежав від статі та віку. Проте, кількість некротизованих кардіоміоцитів була більшою в дорослих самців, порівняно із самками (на 32,9 % ($p<0,02$) і 80,9 % ($p<0,001$) відповідно), та у старих самок, порівняно із старими самцями (на 18,0 % ($p<0,05$) і 17,2 % ($p<0,02$) відповідно) (табл. 4).

Порівняння тварин різного віку показало, що інтенсивніше пошкодження міокарда адреналіном спостерігали в старих щурів. Так, на 1 год АПМ у старих самок відсоток некротизованих кардіоміоцитів був у 2,3 раза більшим, ніж у дорослих ($p<0,001$), у самців – на 48,5 % ($p<0,001$), а на 24 год – у 2,5 раза ($p<0,001$) та на 15,5 % ($p<0,05$) відповідно.

Таблиця 4

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

Група тварин	АПМ 1 год	АПМ 24 год
Дорослі самці	10,1±0,7	16,1±0,8 *
Дорослі самки	7,6±0,5 **	8,9±0,6 **
Старі самці	15,0±0,7 #	18,6±0,7 * #
Старі самки	17,7±0,8 ** #	21,8±0,8 * ** #

Примітка. * – достовірна відмінність показника порівняно з групою тварин з АПМ 1 год; ** – між групами тварин одного віку і різної статі; # – між групами тварин різного віку і однієї статі.

Таким чином, отримані результати показали статеві та вікові відмінності в адаптаційних змінах діяльності серця і метаболізмі міокарда після уведення токсичної дози адреналіну, які існують у дорослих та старих щурів. Ступінь некротичного пошкодження міокарда шлуночків адреналіном також залежав від віку та статі тварин. Така різниця зумовлена не тільки рівнем статевих гормонів, але й особливостями холінергічної регуляції серцевої діяльності, яка суттєво змінюється в процесі старіння і ставить самок щурів у найбільш невідгідне положення щодо можливостей адаптуватися в умовах різкого збільшення концентрації адреналіну в крові. Переважання холінергічних впливів у регуляції серцевої діяльності дорослих самок автономною нервовою системою сприяє кращій, порівняно із самцями, кардіопротекції. У старих тварин, за зменшеного вмісту статевих гормонів, спостерігається значне зниження ролі холінергічних

механізмів у протекції міокарда від токсичної дії надлишку адреналіну, що є більш вираженим у самок. Останнє є черговим доказом важливої ролі статевих гормонів, насамперед, естрогенів, у модулюванні компенсаторно-адаптаційних реакцій за участі холінергічних механізмів, що формуються в умовах пошкодження міокарда.

ВИСНОВКИ

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

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

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

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

4. Спричинене старінням зменшення чутливості серця до електричної стимуляції блукаючого нерва характерне лише для самок (у 2,6 раза, $p < 0,001$). Розвиток некротичного процесу в міокарді старих самців відбувається за аналогічної до дорослих особин реакції серця на активацію блукаючого нерва, а в старих самок – за зниженої.

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

відображають метаболізм ацетилхоліну при розвитку некротичного процесу в міокарді, є аналогічною в дорослих та старих особин незалежно від статі.

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

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

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лепявко А. А. Порівняльна характеристика автономної регуляції серця, пошкодженого адреналіном, у різностатевих щурів при старінні / А. А. Лепявко, М. Р. Хара // Здобутки клін. і експер. мед. – 2008. – № 1. – С. 44–47. (Здобувачем самостійно виконано пошук і аналіз літературних джерел, експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано найважливіші положення, підготовлено статтю до друку).

2. Лепявко А. А. Вікові особливості змін активності про- та антиоксидантної систем у міокарді щурів різної статі за його адреналінового пошкодження / А. А. Лепявко, М. Р. Хара // Мед. хімія. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 100–104. (Здобувачем самостійно виконано пошук і аналіз літературних джерел, експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано найважливіші положення, підготовлено статтю до друку).

3. Хара М. Р. Особливості холінергічних реакцій ушкодженого адреналіном серця у різностатевих щурів залежно від віку / М. Р. Хара, А. А. Лепявко // Патологія. – 2008. – Т. 5, № 2. – С. 103. (Здобувачем самостійно виконано експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано найважливіші положення, підготовлено матеріал до друку).

4. Лепявко А. А. Вміст ацетилхоліну та активність холінестерази в міокарді щурів різного віку і статі при адреналіновому пошкодженні серцевого м'яза / А. А. Лепявко // Вісн. наук. досл. – 2009. – № 1. – С. 58–61.

5. Лепявко А. А. Морфометричний аналіз ступеня структурного пошкодження міокарда у щурів різного віку і статі при дії токсичної дози адреналіну / А. А. Лепявко, М. Р. Хара

// Клін. та експер. патол. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 29–31. (Здобувачем самостійно виконано пошук і аналіз літературних джерел, експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано найважливіші положення, підготовлено статтю до друку).

6. 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. (Здобувачем виконано дослідження контрольних тварин, систематизовано та проаналізовано результати, підготовлено матеріал до друку).

7. Хара М. Р. Порівняльний аналіз вираження метаболічних змін та активності системи оксиду азоту в пошкодженому адреналіном серці старих щурів різної статі / М. Р. Хара, А. А. Лепявко // Мед. хімія / Роль месенджерних систем : наук.-практ. конф., Тернопіль, 12-13 листопада 2007 р. : матеріали конф. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 89. (Здобувачем самостійно виконано дослідження, систематизовано матеріал, проаналізовано результати, підготовлено матеріал до друку).

8. Лепявко А. Статеві відмінності варіаційних пульсограм старих щурів за адреналінового пошкодження міокарда / Андрій Лепявко, Ганна Сатурська // XII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 31 березня – 2 квітня 2008 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 179. (Здобувачем виконано дослідження, статистично опрацьовано, проаналізовано і узагальнено отримані результати).

9. Сметюх Л. Вивчення впливу кардіотоксичної дози адреналіну на процеси ліпопероксидації та антиоксидантний захист міокарда тварин різної статі за застосування даларгіну / Лариса Сметюх, Ганна Сатурська, Андрій Лепявко // XII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 31 березня – 2 квітня 2008 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 188. (Здобувачем виконано дослідження, пов'язані з моделюванням адреналінового пошкодження міокарда у тварин, статистично опрацьовано, проаналізовано і узагальнено отримані результати).

10. Хара М. Р. Гендерні та вікові особливості метаболізму міокарда за умов дії адреналіну та даларгіну / М. Р. Хара, Г. С. Сатурська, А. А. Лепявко // Наукові дослідження – теорія та експеримент 2008 : IV Міжнародна наук.-практ. конф., 19-21 травня 2008 р. : матеріали конф. – Полтава : Інтерграфіка, 2008. – Т. 5. – С. 76–78. (Здобувачем виконано дослідження на дорослих та старих тваринах, статистично опрацьовано та проаналізовано їх результати).

11. Хара М. Р. Чутливість серця старих щурів різної статі до ендогенного та екзогенного ацетилхоліну в умовах адреналінового пошкодження міокарда / М. Р. Хара, А. А. Лепявко //

Бюлетень VII читань ім. В. В. Підвисоцького : наукова конференція, 22-23 травня 2008 р. : матеріали конф. – Одеса : Одеський державний медичний університет, 2008. – С. 94–95. (Здобувачем самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано та проаналізовано їх результати, підготовлено матеріал до друку).

12. Хара М. Р. Особливості метаболізму та холінергічної регуляції міокарда за його адреналінового пошкодження у старих щурів різної статі / М. Р. Хара, А. А. Лепявко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : підсумкова наук.-практ. конф., 13 червня 2008 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 129. (Здобувачем самостійно виконано дослідження, статистично опрацьовано отримані результати, підготовлено матеріал до друку).

13. 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. (Здобувачем виконано дослідження на дорослих та старих тваринах, статистично опрацьовано та проаналізовано їх результати).

14. Лепявко А. А. Гендерні відмінності метаболізму та холінергічних реакцій серця старих щурів в умовах адреналінового пошкодження // А. А. Лепявко, М. Р. Хара // Здобутки клініч. і експер. мед. / Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : І наук.-практ. конф., Тернопіль, 6-7 листопада 2008 р. : матеріали конф. – 2008. – № 2. – С. 132. (Здобувачем самостійно виконано експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано найважливіші положення, підготовлено матеріал до друку).

15. Лепявко А. Вікові і статеві особливості ступеню структурних змін міокарда при його адреналіновому пошкодженні за даними морфометричного аналізу / Андрій Лепявко // XIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, ТДМУ імені І.Я. Горбачевського, 27-29 квітня 2009 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 245.

16. Лепявко А. Вміст та активність ферментативного гідролізу ацетилхоліну в серці старих тварин різної статі за розвитку адреналінового пошкодження / Андрій Лепявко // XIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, ТДМУ імені І.Я. Горбачевського, 27-29 квітня 2009 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 246.

АНОТАЦІЯ

Лепявко А.А. Вікові особливості холінергічної регуляції серця при адреналіновому пошкодженні. – 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 автономної регуляції серцевого ритму, чутливості холінорецепторів, вмісту та активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну, метаболічних та структурних змін в міокарді у щурів при пошкодженні адреналіном залежно від віку і статі тварин.

Встановлено, що при старінні щурів посилюється вплив адренергічної ланки автономної нервової системи на діяльність серця та ослаблюється – холінергічної, знижується чутливість холінорецепторів, вміст та активність ферментативного гідролізу ацетилхоліну. Інтенсивність таких змін більша в самок. Пошкодження міокарда старих щурів адреналіном лише в самців спричиняє реакцію автономної нервової системи на розвиток патології, яка характеризується обмеженням адренергічних впливів. Реалізація кардіотоксичного ефекту адреналіну в старих щурів відбувається за значно нижчої, ніж у дорослих, чутливості холінорецепторів, наростаючого дефіциту ацетилхоліну в міокарді на тлі пригнічення активності його ферментативного гідролізу, особливо в самок. Встановлено, що розвиток некротичного процесу в міокарді старих тварин призводить до інтенсивнішого, ніж у дорослих, зростання активності процесів ліпопероксидації на тлі депресії ферментів антиоксидантного захисту та більшого ступеня некротичного пошкодження міокарда адреналіном, що є більш характерним для старих самок.

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

АННОТАЦИЯ

Лепявко А.А. Возрастные особенности холинергической регуляции сердца при адреналиновом повреждении. – 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 автономной регуляции сердечного ритма, чувствительности холинорецепторов, содержания и активности ферментативного гидролиза ацетилхолина, метаболических и структурных изменений в миокарде у крыс при повреждении адреналином в зависимости от возраста и пола животных.

В опытах на 240 белых крысах различного пола было исследовано возрастные особенности регуляции сердечной деятельности автономной нервной системой, чувствительность холинорецепторов миокарда к экзогенному и эндогенному ацетилхолину, содержание ацетилхолина и активность его ферментативного гидролиза, изменения активности прооксидантной и антиоксидантной систем в сердце, проанализировано гибель животных, степень некротизирования миокарда желудочков.

На основании анализа и обобщения результатов проведенных исследований впервые установлено, что старение крыс сопровождается усилением влияния адренергического звена автономной нервной системы на сердечную деятельность и ослаблением холинергического, снижением чувствительности холинорецепторов миокарда, что проявляется угнетением отрицательных хронотропных эффектов сердца при введении ацетилхолина (50 мг/кг массы внутривенно, одномоментно) и при электростимуляции правого блуждающего нерва, а также уменьшением содержания ацетилхолина и активности его ферментативного гидролиза в миокарде предсердий и желудочков. Эти изменения более выражены у самок крыс.

Установлено, что повреждение миокарда старых крыс токсической дозой адреналина (1 мг/кг массы внутримышечно, одномоментно) вызывает иной, по сравнению со взрослыми, и зависимый от пола характер функциональной перестройки автономной нервной системы, который у старых самцов характеризуется ограничением адренергических влияний на сердечную деятельность и усилением брадикардии, а у старых самок, в отличие от взрослых, отсутствием адаптационной перестройки автономной регуляции работы сердечной мышцы.

Доказано, что развитие некротического процесса в миокарде старых самцов сопровождается аналогичными, по сравнению со взрослыми, показателями чувствительности сердца к эндогенному ацетилхолину, а у старых самок реализация кардионекрозогенного эффекта адреналина происходит в условиях значительного дефицита запасов ацетилхолина в пресинаптическом отделе, о чём свидетельствует резкое уменьшение интенсивности брадикардии, которая развивается в ответ на раздражение блуждающего нерва, а также её длительности в процессе минутной электрической стимуляции нерва. Адреналиновое повреждение миокарда у старых самцов сопровождается возрастанием чувствительности холинорецепторов синусного узла к экзогенному ацетилхолину, тогда как у старых самок подобные изменения не происходят, что указывает на инертность адаптационно-компенсаторных механизмов.

Показано, что уменьшение содержания ацетилхолина, которое сопровождает развитие некротического процесса в миокарде старых животных и доминирует в группе самок, нужно расценивать как следствие дефицита главным образом медиаторной фракции, о чём свидетельствует динамика показателей в предсердиях, где плотность залягания нервных

окончаний преобладает, а также соответствующие соотношения концентраций ацетилхолина в предсердиях и желудочках.

Установлено, что старение сопровождается качественно аналогичными, независимыми от пола, возрастными изменениями структуры миокарда желудочков крыс, активацией мембранодеструктивных процессов, более выраженной у самцов, а также увеличением количества летальных случаев, вызванных введением токсической дозы адреналина. Развитие некротического процесса в сердечной мышце старых крыс вызывает более интенсивное, по сравнению со взрослыми, увеличение активности процессов перекисного окисления липидов (нарастание содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) на фоне депрессии ферментов антиоксидантной защиты (каталазы и супероксиддисмутазы), а также большую в процентном отношении степень некротического повреждения миокарда токсической дозой адреналина, особенно у самок.

Сделан вывод о том, что у старых животных отмечается значительное снижение роли холинергических механизмов в адаптационно-компенсаторных реакциях сердца при повреждении адреналином, причём данная особенность является более характерной для самок.

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

SUMMARY

Lepavko A.A. Age peculiarities of cholinergic regulation of heart at the adrenaline damage. – Manuscript.

Dissertation for obtaining a scientific degree of the candidate of medical sciences in speciality 14.03.04 – Pathological physiology. State Higher Educational Establishment „I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University” MPH of Ukraine. Ternopil, 2009.

Dissertation is dedicated to the research of peculiarities of autonomous regulation of cardiac rhythm, cholinoreceptors sensitivity, content and enzymatic hydrolysis of acetylcholine, metabolic and structural changes in rats' myocardium at adrenaline damage depending on the age and gender of animals.

It is found, that ageing process in rats is characterized by increased influence of adrenergic chain of autonomous nervous system on cardiac activity. In the meantime, cholinergic influences diminish, as well as cholinoreceptors sensitivity, content and activity of enzymatic hydrolysis of acetylcholine. Such changes are more evident in female rats. Adrenaline damage of myocardium at aged animals causes reaction of autonomous nervous system only in male rats. It is characterized by limitation of adrenergic influences. Realization of cardiotoxic adrenaline effect in aged rats, comparing to adult ones, leads to more significant decrease of cholinoreceptors sensitivity, diminishes acetylcholine content in myocardium

and depresses activity of enzymatic hydrolysis of acetylcholine, especially in female rats. It is revealed, that development of necrotic process in myocardium of aged animals causes more intensive, comparing to adult ones, increase of lipid peroxidation, depression of antioxidant system enzymes, and, as result, – more significant degree of adrenaline myocardial damage, which is more typical for the aged female rats.

Key words: adrenaline, myocardial damage, cholinergic regulation of heart, age, gender.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АПМ	–	адреналінове пошкодження міокарда
АМо	–	амплітуда моди
АНС	–	автономна нервова система
АОС	–	антиоксидантна система
АХ	–	ацетилхолін
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
МДА	–	малоновий діальдегід
Мо	–	мода
СОД	–	супероксиддисмутаза
ТБ _{АХ}	–	тривалість брадикардії, що виникає при уведенні ацетилхоліну
ХЕА	–	холінестеразна активність
1 год АПМ	–	адреналінове пошкодження міокарда, 1 год експерименту
24 год АПМ	–	адреналінове пошкодження міокарда, 24 год експерименту
ΔХ	–	варіаційний розмах величин кардіоінтервалів

