

Міністерство охорони здоров'я України
Державний вищий навчальний заклад
“Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського”

На правах рукопису

Пелих Володимир Євгенович

УДК 618.11-089.87-06:616.12-008.1-02:616.12-001:577.175.522-085.357]-092.9

Вплив замісної гормонотерапії на холінергічну регуляцію серця
гонадектомованих самок за умов адреналінового пошкодження

14.03.04 – патологічна фізіологія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Хара Марія Романівна
доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2011

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1 НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ТА ГОРМОНАЛЬНІ ЗРУШЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗІ НЕКРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ В МІОКАРДІ (огляд літератури).....	15
1.1. Роль стрес-реалізуючих та стрес-лімітуючих систем у пошкодженні міокарда	15
1.2. Роль жіночих статевих гормонів та замісної гормонотерапії у розвитку серцево-судинної патології.....	29
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	42
РОЗДІЛ 3 ВЕГЕТАТИВНА РЕГУЛЯЦІЯ СЕРЦЯ ГОНАДЕКТОМОВАНИХ САМОК ПРИ РОЗВИТКУ НЕКРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ В МІОКАРДІ НА ТЛІ ЗАМІСНОЇ ГОРМОНОТЕРАПІЇ	53
3.1. Вплив гонадектомії та замісної гормонотерапії на показники варіаційної кардіоінтервалометрії	53
3.2. Вплив гонадектомії та замісної гормонотерапії на показники варіаційної кардіоінтервалометрії при розвитку некротичного процесу в міокарді	57
РОЗДІЛ 4 ВПЛИВ ГОНАДЕКТОМІЇ ТА ЗАМІСНОЇ ГОРМОНОТЕРАПІЇ НА ЧУТЛИВІСТЬ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ ПОШКОДЖЕНОГО АДРЕНАЛІНОМ СЕРЦЯ САМОК ЩУРІВ	70
4.1. Особливості реакції серця гонадектомованих самок на подразнення блукаючого нерва при розвитку некротичного процесу на тлі замісної гормонотерапії	70
4.2. Чутливість пошкодженого адреналіном серця гонадектомованих самок до внутрішньовенного введення	

	3
ацетилхоліну за різних типів замісної гормонотерапії	76
РОЗДІЛ 5 ВПЛИВ ЗАМІСНОЇ МОНО- ТА КОМБІНОВАНОЇ ГОРМОНОТЕРАПІЇ НА ВМІСТ ТА ІНТЕНСИВНІСТЬ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГІДРОЛІЗУ АЦЕТИЛХОЛІНУ В МІОКАРДІ ГОНАДЕКТОМОВАНИХ САМОК ПРИ РОЗВИТКУ НЕКРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ	85
5.1. Динаміка вмісту ацетилхоліну в міокарді гонадектомованих самок при розвитку адреналінового пошкодження та корекції статевими гормонами	86
5.2. Вплив гонадектомії та різних типів замісної гормональної терапії на інтенсивність ферментативного гідролізу ацетилхоліну в пошкодженному адреналіном міокарді самок щурів	95
РОЗДІЛ 6 ВПЛИВ МОНО- ТА КОМБІНОВАНОЇ ЗАМІСНОЇ ГОРМОНОТЕРАПІЇ НА СТУПІНЬ ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА АДРЕНАЛІНОМ В ГОНАДЕКТОМОВАНИХ САМОК	103
6.1. Активність перекисного окиснення ліпідів при розвитку некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок за різних типів замісної гормонотерапії	104
6.2. Активність системи антиоксидантів при розвитку некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок за різних типів замісної гормонотерапії	112
6.3. Ступінь структурного пошкодження адреналіном міокарда гонадектомованих самок за застосування різних типів замісної гормонотерапії	122
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	128
ВИСНОВКИ	146
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	149
ДОДАТКИ	183

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ
І ТЕРМІНІВ

NO	– оксид азоту (II)
ΔX	– варіаційний розмах величин кардіоінтервалів
АДР 1 год	– адреналінове пошкодження міокарда на 1-шу год експерименту
АДР 24 год	– адреналінове пошкодження міокарда на 24-ту год експерименту
АМо	– амплітуда моди
АНС	– автономна нервова система
АОС	– антиоксидантна система
АХ	– ацетилхолін
ГЕ	– гонадектомовані тварини
ГЕ+Г	– гонадектомовані тварини, які отримували замісну гормонотерапію гексестролом
ГЕ+Г+ПГ	– гонадектомовані тварини, які отримували замісну гормонотерапію гексестролом та прогестероном
ДК	– дієнові кон'югати
ЕКГ	– електрокардіограма
ІБ _{n.v.}	– інтенсивність брадикардії при подразненні блукаючого нерва
ІБ _{АХ}	– інтенсивність брадикардії при введенні ацетилхоліну
ІН	– індекс напруження
КАТ	– каталаза
Мо	– мода
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
ПС	– передсердя
СОД	– супероксиддисмутаза
ТБ _{АХ}	– тривалість брадикардії при введенні ацетилхоліну
ТБК-АП	– продукти перекисного окиснення ліпідів, які реагують з тіобарбітуровою кислотою
ЗГ	– тварини зі збереженими гонадами
ТК	– трієнові кон'югати

ХЕАпс	– загальна холінестеразна активність в міокарді передсердь
ХЕАшл	– загальна холінестеразна активність в міокарді шлуночків
ЦП	– церулоплазмін
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШЛ	– шлуночки

ВСТУП

Домінування частки захворювань серця і судин у загальній структурі захворюваності та смертності населення усіх країн світу вивело проблему серцево-судинної патології в ранг найбільш актуальної. Дуже важливим для прогнозування здоров'я населення будь якої держави є усвідомлення того, що у кожного третього пацієнта із хворобою системи кровообігу виникає первинна інвалідність, 20 % з яких – люди працездатного віку [29].

До найпоширеніших і найважчих проявів патології серця слід віднести інфаркт міокарда, який становить небезпеку в плані виживання та розвитку тяжких ускладнень. Зважаючи на те, що життя більшості людей передбачає перебування в умовах тривалого стресу, слід визнати домінуючу його роль серед факторів ризику. У самих принципах сучасної терапії гострої серцевої патології (застосування β -адреноблокаторів) закладені докази провідної ролі катехоламінів у створенні умов для реалізації їхніх негативних ефектів, які виявляються не тільки при розвитку ішемічної хвороби серця, але й при гіпоксії, феохромоцитомі, купуванні тяжких приступів бронхіальної астми [72, 78, 154, 168, 216, 239].

Визначальним у прогнозуванні наслідків дії тривалого стресу, ішемії, гіпоксії чи гіперкатехоламінемії є стан стрес-лімітуючих систем. Особлива роль в механізмах кардіопротекції відводиться холінергічній ланці автономної регуляції, помірне переважання активності якої зменшує ступінь метаболічних, функціональних та структурних порушень в міокарді при гострій гіпоксії, ішемії чи реперфузії [52, 72]. Це забезпечується здатністю ацетилхоліну збільшувати вміст цГМФ, зменшувати активність аденілатциклази та синтез цАМФ, сповільнювати накопичення іонів кальцію в кардіоміоцитах, зменшувати скоротливу активність та використання макроергів, споживання кисню міокардом, запобігати виснаженню депо норадреналіну для підтримання інотропної функції серця, збільшувати толерантність до розвитку аритмій [157, 172, 261].

Серед великого розмаїття модуляторів активності систем організму, здатних обмежувати чи потенціювати патогенні впливи, є жіночі статеві гормони. Інтерес до них викликаний відмінностями між чоловіками та жінками репродуктивного віку за показниками захворюваності та смертності від серцево-судинних порушень, постарінням населення, серед якого більшість складають жінки, та появою проблеми забезпечення якості їхнього життя. Дані ВООЗ показують, що за останні 20 років рівень захворюваності на серцево-судинну патологію суттєво зростає саме в жіночій когорті і причиною цього явища є менопауза, яка зумовлює атиповий та важчий, ніж у чоловіків аналогічного віку, перебіг ішемічної хвороби серця [33, 71, 104, 197, 200, 269]. Ця ж проблема стосується молодих осіб, яким була проведена оваріектомія, та тих, що піддавалися опроміненню [83, 104]. Саме захворювання серцево-судинної системи, які забирають щорічно життя майже у 10 разів більшої кількості жінок, ніж рак молочної залози, вважається «вбивцею жінок №1» [187]. Неусвідомлення цього створює дисбаланс між необхідною медичною допомогою та тією, яку насправді отримують жінки в період менопаузи. Останнє доводиться даними про те, що в 50 % випадків жінки менопаузального віку помирають від першого серцевого нападу, в той час, як у чоловіків ця цифра становить 30 %. З жінок, які виживають при цьому, 38 % помирає протягом першого року після дебюту гострих розладів коронарного кровотоку (чоловіки в 25 % випадків), 46 % жінок втрачають працездатність через серцеву недостатність (чоловіки в 22 % випадків) [187, 269].

Дані статистики спонукали клініцистів до усвідомлення необхідності проведення профілактики серцево-судинних захворювань та їх ускладнень у жінок менопаузального віку. Це підкріплювалося великою кількістю даних про захисні властивості естрогенів, зокрема, здатність пригнічувати розвиток атеросклерозу, регулювати функцію ендотелію через посилення утворення оксиду азоту, підсилювати продукцію простагліцину, знижуючи таким чином агрегаційну здатність тромбоцитів, нормалізувати показники системи

гемостазу, підсилювати систему антиоксидантного захисту, впливати на ацетилхолін-індуковані ефекти серця та судин, зводячи до мінімуму можливість некротичного ураження міокарда [35, 61, 83, 90, 141, 159, 178, 198]. Було проведено низку широкомасштабних рандомізованих досліджень впливу замісної гормонотерапії на показники захворюваності на ішемічну хворобу серця та смертності від неї [62, 87, 112]. Аналіз результатів виявив як позитивні, так і негативні наслідки. Зокрема, було виявлено достовірне зменшення ознак прогресування атеросклерозу, покращення функції ендотелію, позитивні зміни ліпідного профілю крові, зниження ризику розвитку інфаркту міокарда [33, 179, 194]. Ефективність короточасної замісної гормонотерапії доведена не була, незалежно від віку жінок, які приймали участь у дослідженнях [33, 194]. Більше того, було зареєстровано значне зростання випадків онкопатології, почашення приступів стенокардії, безбольових форм інфаркту міокарда та випадків раптової смерті, тромбемболічних ускладнень, повторних інфарктів міокарда [33, 48, 62, 179, 195, 229, 236, 256]. Важливо, що зупинка реалізації окремих програм та припинення вживання жінками (учасниками програм) гормональних препаратів викликало зростання частоти виникнення вазомоторних реакцій, депресії, больових симптомів [33, 169, 181, 236, 246, 256], а ризик виникнення ішемічної хвороби серця був аналогічним до групи плацебо [190]. Достовірне зниження загальної смертності в групі жінок віком 50-59 років, які отримували замісну гормонотерапію, дозволило багатьом вченим говорити про необхідність дослідження ефектів короткотермінової гормонотерапії [202, 237].

Розмаїття фактичних даних про роль жіночих статевих гормонів у розвитку серцево-судинної патології, відсутність переконливих даних про ефективність замісної гормонотерапії в профілактиці та лікуванні некротичних процесів у серці доводить необхідність подальших наукових досліджень з метою розкриття нових ланок патогенезу, зокрема тих, що передбачають вивчення ролі стрес-лімітуючих холінергічних механізмів.

Актуальність теми. На сьогодні не встановлено відмінностей у перебігу некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок залежно від типу замісної гормонотерапії. Не проведено порівняння ефективності монотерапії естрогеном та комбінації естрогену з прогестином за ступенем метаболічних та структурних порушень в серці при пошкодженні його адреналіном. Не з'ясовано вплив моно- та комбінованої замісної гормонотерапії на регуляцію серцевого ритму автономною нервовою системою у гонадектомованих самок при експериментальному відтворенні некротичного процесу в міокарді. Не досліджено чутливість холінорецепторів пошкодженого адреналіном серця гонадектомованих самок в умовах корекції гормонального фону введенням лише естрогену або комбінації естрогену з прогестином. Не з'ясовано вплив моно- та комбінованої замісної гормонотерапії на метаболізм ацетилхоліну в міокарді гонадектомованих самок за умов адреналінового пошкодження. Проведення таких досліджень допоможе розширити рамки розуміння механізмів пошкодження серця катехоламінами, визначити роль жіночих статевих гормонів в кардіопротекції, ефективність монотерапії естрогеном та комбінованої замісної гормонотерапії естрогеном та прогестином в забезпеченні меншого ступеня пошкодження міокарда адреналіном, роль жіночих статевих гормонів у реалізації стрес-лімітуючих кардіопротекторних ефектів холінергічних механізмів в умовах адреналінового пошкодження міокарда.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи навчально-наукового інституту моделювання та аналізу патологічних процесів Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського на тему „Медико-інформаційне дослідження експериментальної патології внутрішніх органів при різних функціональних умовах та її корекція” (номер державної реєстрації 0107U114462). Дисертант є співвиконавцем названої НДР. Тема дисертації затверджена Проблемною

комісією МОЗ і НАМН України „Нормальна і патологічна фізіологія” (протокол № 2 від 20 жовтня 2010 р).

Мета дослідження. Встановити закономірності холінергічної регуляції серця гонадектомованих самок в умовах адреналінового пошкодження та корекції гормонального фону замісною гормонотерапією.

Завдання дослідження:

Встановити вплив моно- (гексестрол) та комбінованої (гексестрол з прогестероном) замісної гормональної терапії на вегетативну регуляцію серцевого ритму гонадектомованих самок та чутливість серця до ендогенного та екзогенного ацетилхоліну.

2. З'ясувати особливості метаболізму ацетилхоліну в міокарді передсердь та шлуночків гонадектомованих самок при застосуванні моно- та комбінованої замісної гормональної терапії.

3. Вивчити вплив моно- та комбінованої замісної гормональної терапії на ступінь структурних та метаболічних змін у міокарді самок, викликаних гонадектомією.

4. Встановити особливості вегетативної регуляції серцевого ритму та чутливість міокардіальних холінорецепторів при відтворенні некротичного процесу в серці гонадектомованих самок на тлі моно- та комбінованої замісної гормональної терапії.

5. З'ясувати вплив моно- та комбінованої замісної гормональної терапії на метаболізм ацетилхоліну в передсердях та шлуночках гонадектомованих самок при токсичній дії адреналіну.

6. Оцінити кардіопротекторну ефективність моно- та комбінованої гормональної терапії за ступенем структурних та метаболічних змін, викликаних адреналіном, у міокарді гонадектомованих самок.

Об'єкт дослідження. Адреналінове пошкодження міокарда.

Предмет дослідження. Холінергічна регуляція серця на тлі оваріектомії та корекції гормонального фону моно- та комбінованою замісною гормонотерапією.

Методи дослідження: електрофізіологічні ((дослідження чутливості холінорецепторів синусового вузла до електричної стимуляції блукаючого нерва та внутрішньовенного введення ацетилхоліну (АХ), реєстрація кардіоінтервалограми для оцінки балансу активності адренергічної та холінергічної ланок автономної нервової системи)); біологічний (визначення концентрації ацетилхоліну в міокарді); біохімічні ((визначення концентрації дієнових (ДК) та трієнових (ТК) кон'югатів, ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), церулоплазміну (ЦП), активності супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ) в міокарді та крові, активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді)); морфометричний (дослідження ступеня структурного пошкодження міокарда); математичні (проведення математичного аналізу серцевого ритму, обробка цифрових даних методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента).

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше показано, що замісна гормонотерапія гексестролом сприяє збільшенню активності холінергічної ланки вегетативної регуляції серцевого ритму, чутливості серця гонадектомованих самок до ендogenous та зменшення до екзогенного ацетилхоліну, збільшенню вмісту ацетилхоліну в міокарді шлуночків. Ступінь структурних змін в міокарді шлуночків, викликаних гонадектомією, за такої терапії не зменшується внаслідок високої активності процесів ліпопероксидації. Корекція гормонального фону гексестролом та прогестероном відновлює вихідний баланс активності обох ланок автономної нервової системи, збільшує чутливість серця до ендogenous та екзогенного ацетилхоліну, відновлює вміст парасимпатичного медіатора та активність його ферментативного гідролізу, запобігає активації ліпопероксидації та структурним змінам в міокарді гонадектомованих самок.

Уперше встановлено, що монотерапія гексестролом суттєво не впливає на вегетативну регуляцію серця гонадектомованих самок при розвитку адреналінового пошкодження. Чутливість міокардіальних холінорецепторів, вміст ацетилхоліну в міокарді передсердь та активність ферментативного

гідролізу медіатора за таких умов залишаються меншими, ніж у самок зі збереженими гонадами. При пошкодженні міокарда адреналіном на тлі монотерапії гексестролом відбувається значне нагромадження продуктів ліпопероксидації, зменшення в міокарді шлуночків та підвищення в крові активності ферментів антиоксидантного захисту, відсоток некротизованих кардіоміоцитів за такої корекції менший, ніж за її відсутності, але більший, ніж у тварин зі збереженими гонадами.

Уперше з'ясовано, що розвиток некротичного процесу в серці гонадектомованих самок на тлі комбінованої замісної гормонотерапії гексестролом та прогестероном відбувається за аналогічної тваринам зі збереженими гонадами активності регуляторних ланок автономної нервової системи, чутливості серця до ендogenous та дещо меншої чутливості до екзогенного ацетилхоліну, ідентичної динаміки вмісту ацетилхоліну в міокарді шлуночків при відсутності такої закономірності для міокарда передсердь, аналогічної за абсолютними значеннями та динамікою активності ферментативного гідролізу медіатора. За застосування гексестролу з прогестероном реєструється мінімальна відмінність від тварин зі збереженими гонадами за вмістом продуктів ліпопероксидації в міокарді та крові, висока активність ферментів антиоксидантної системи, що сприяє аналогічному ступеню пошкодження міокарда адреналіном.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані поглиблюють знання про роль жіночих статевих гормонів та замісної гормонотерапії у патогенезі некротичного пошкодження міокарда. Результати проведених досліджень довели, що естроген та комбінація естрогену з прогестином суттєво впливають на холінергічні процеси в серці, змінюють вегетативну регуляцію серця, чутливість міокардіальних холінорецепторів та метаболізм парасимпатичного медіатора, визначають наслідки негативного впливу адреналіну на міокард. Урахування факту, що суттєвіший кардіопротекторний ефект справляє одночасне застосування з коригувальною метою естрогену та прогестину завдяки збільшенню ролі

холінергічних механізмів у пристосуванні серця до пошкоджуючої дії адреналіну, є теоретичним підґрунтям для подальших наукових досліджень пов'язаних із застосуванням замісної гормонотерапії, вивченням механізмів взаємодії статевих гормонів та холінергічної ланки автономної нервової системи з метою розробки адекватних принципів та пошуку ефективних засобів кардіопротекції.

Результати роботи впроваджено в практику наукових досліджень та навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського», Донецького Національного медичного університету імені М. Горького, Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Луганського державного медичного університету, Кримського державного медичного університету імені С. І. Георгієвського, на кафедрі загальної і клінічної патологічної фізіології імені В. В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, на кафедрі фармакології з клінічною фармакологією ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського», на кафедрі фармакології Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно здійснив пошук та аналіз вітчизняних і зарубіжних наукових джерел відповідно до теми дослідження, опанував методи запланованих досліджень, самостійно провів усі експерименти, статистичний та науковий аналіз отриманих результатів. Частина біохімічних та морфологічних досліджень було проведено на базі центральної науково-дослідної лабораторії та інституту морфології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського». Спільно з науковим керівником були сформульовані висновки. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належать результати експериментальних досліджень, їх статистичний та науковий аналіз і теоретичне узагальнення фактичного матеріалу. У тій частині актів впроваджень, що стосується науково-практичної новизни,

викладено дані, отримані автором при виконанні дисертаційного дослідження.

Апробація результатів дисертації. Результати експериментальних досліджень і основні положення дисертації оприлюднені на XIII і XIV Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих учених (Тернопіль 2009, 2010), підсумкових науково-практичних конференціях „Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 2009, 2010), Всеукраїнській науково-практичній конференції „Інноваційні технології у експериментальній медицині та біології” (Тернопіль, 2010), V пленумі наукового товариства патофізіологів України, присвяченого 110-річчю з дня народження М. М. Горєва, (Луганськ, 2010), IX читаннях імені В. В. Підвисоцького (Одеса, 2010), Всеукраїнській науково-практичній конференції „Досягнення і перспективи експериментальної і клінічної біохімії” (Тернопіль, 2009), V науково-практичній конференції „Наукові дослідження – теорія і експеримент 2010” (Полтава, 2010), 2-й науково-практичній конференції „Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм” (Тернопіль, 2009).

Публікації. Результати дисертаційного дослідження викладено в 14 наукових працях, з яких 5 опубліковано у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, і 9 – у матеріалах і тезах наукових конгресів, з’їздів і конференцій.

РОЗДІЛ 1
НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ТА ГОРМОНАЛЬНІ ЗРУШЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗИ
НЕКРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ В МІОКАРДІ
(огляд літератури)

1.1. Роль стрес-реалізуючих та стрес-лімітуючих систем у пошкодженні міокарда

Патологія системи кровообігу, посідаючи перше місце за поширеністю, зумовлює більше половини всіх випадків смерті, а зростання питомої ваги показників розповсюдження хвороб серця та судин, що становить 29,8 %, без суттєвої динаміки поширеності інших хвороб неінфекційного генезу, є характерною ознакою сьогодення [29].

Відомо, що ключова роль у виникненні основних захворювань серця, які ускладнюються незворотним пошкодженням міокарда, належить емоційному стресу, ішемії серцевого м'яза внаслідок атеросклеротичного пошкодження вінцевих судин, гіпоксії (загальній чи локальній), поєднанню цих чинників. Весь комплекс причин та факторів ризику пояснюється особливістю життя сучасної людини, яка приймає всі умови урбанізованого суспільства з метою швидкої та повноцінної самореалізації, що в свою чергу передбачає соціальне, інформаційне та емоційне перенапруження. За таких умов дія перерахованих чинників триває довго, викликаючи розвиток так званих «хвороб невідредагованих емоцій», серед яких чільне місце відводиться ішемічній хворобі серця [2, 69, 72].

У структурі загальної смертності в економічно розвинених країнах питома вага померлих від хвороб системи кровообігу суттєво не зменшується. В Україні станом на 2002 рік цей показник становив 61,6 %; а за даними статистичних звітів 2006 року він зріс до 63,5 % [29]. Дуже важливим для прогнозування здоров'я населення будь якої держави є усвідомлення того, що у кожного третього пацієнта із хворобою системи

кровообігу виникає первинна інвалідність, причому 20 % з них – це хворі працездатного віку [29]. Загальний стан речей дозволяє прогнозувати потенційно високу увагу медичної науки до вивчення патогенезу ішемічних, гіпоксичних та стресорних пошкоджень міокарда з метою запобігання їх виникнення та поліпшення ефективності лікування [92].

Дані сучасних досліджень вказують, що наслідком дії на організм тривалого стресу, який до того ж супроводжує больовий синдром при інфаркті міокарда, є зростання симпато-адреналової активності, зокрема, гіперактивність адренергічної ланки автономної нервової системи, що характеризується різким підвищенням вмісту адреналіну в крові та токсичним його впливом на міокард [72, 168]. У самих принципах сучасної терапії гострої серцевої патології (застосування бета адреноблокаторів) закладені докази провідної ролі катехоламінів у створенні умов для реалізації їхніх негативних ефектів, які виявляються не тільки при розвитку ішемічної хвороби серця, але й при гіпоксії та феохромоцитомі [78, 154, 216]. Слід сказати, що катехоламіни є незамінними для купування важких приступів бронхіальної астми, провокуючи виникнення інфаркту міокарда як у дорослих, так і в дітей [220, 239]. Незважаючи на значну кількість наукових досліджень у галузі експериментальної та клінічної кардіології, вивчення тонких механізмів порушення життєдіяльності серця за таких умов не дає відповіді на всі поставлені практичною медициною питання, зокрема ті, що стосуються механізмів кардіонекрозу.

Реалізація катехоламінами своїх токсичних ефектів в умовах стресу відбувається за участі двох провідних механізмів. Перший з них передбачає надмірну активацію β -адренорецепторів, інший реалізується через безпосередній вплив на міокард продуктів метаболізму адреналіну, які є надзвичайно токсичними при умові недостатньої ефективності систем їхнього знешкодження [155].

Стимуляція β -адренорецепторів викликає активацію каскаду, який включає аденілатциклазу, протеїнкіназу А. Це забезпечує зростання в

кардіоміоцитах вмісту циклічного аденозинмонофасфату [267]. Результатом таких змін є швидке входження іонів кальцію головним чином через потенціалзалежні L-канали сарколеми. Серед відомих на сьогоднішній день 6 типів потенціалзалежних кальцієвих каналів найбільш важливими для міокарда є L- та T-типи. Останні швидко інактивуються і мають більше значення для ефективного функціонування кардіоміоцитів синусового вузла та при розвитку серцевої недостатності. Інактивація ж каналів L-типу відбувається повільно, що й забезпечує реалізацію основних ефектів деполяризації [28].

Потрапляння іонів кальцію всередину клітини здійснюється завдяки великому концентраційному та електричному градієнтам [28]. Надмірна кількість цього іона при тривалій адренергічній стимуляції запускає механізми пошкодження мембран цитолемі та органел кардіоміоцитів [2], серед яких важлива роль відводиться перевантаженню кальцієм цитоплазми та мітохондрій кардіоміоцитів. За таких умов знижується ефективність окисного фосфорування, виникає дефіцит енергії, що в свою чергу призводить до так званої «постстресорної ригідності міокарда», зниження резистентності до ішемії та гіпоксії [69].

Крім того, катехоламіни викликають зростання активності кальмодулінкінази і як наслідок – кількості активного кальмодуліну. Останній реалізує свої ефекти через активацію протеїнкінази [201]. Циклічний аденозинмонофосфат за допомогою протеїнкінази фосфорилує низку ферментів, що призводить до активації обміну речовин в тканині серця. Зокрема, відбувається зростання активності гліколітичних процесів, зниження глікогеногенезу, суттєво зростає скоротлива активність міофібрил, збільшуються витрати аденозинтрифосфату та поглинання кисню [134, 140]. При дефіциті кисню, як акцептора електронів, що є провідним для ішемії та гіпоксії, в мітохондріях кардіоміоцитів різко пригнічується окиснення субстратів циклу Кребса. За таких умов збільшується утворення НАДФ-Н⁺ та НАД-Н⁺, це в свою чергу сприяє накопиченню активних форм кисню [161].

Метаболічні зміни, які характеризують клітину за таких умов, отримали назву «відновний стрес», який робить тканину особливо чутливою до оксидативного пошкодження [101, 226].

Відомо також, що в тканині міокарда при гострій чи хронічній нестачі кисню відбувається активне протеолітичне перетворення ксантиндегідрогенази в ксантиноксидазу, яка в свою чергу окиснює пурини і сприяє утворенню великої кількості супероксидних аніон радикалів [134, 273]. За умов гіперадреналемії внаслідок підсиленого розпаду аденозинтрифосфату інтенсивно накопичується гіпоксантин, який і є субстратом для ксантиноксидазної реакції та розвитку депресії ферментів антиоксидантного захисту [206].

У нормі кальмодулін за допомогою негативного зворотного зв'язку обмежує тривалість та інтенсивність дії адреналіну. Це відбувається завдяки активації фосфодіестерази, яка забезпечує руйнування циклічного аденозинмонофосфату. Внаслідок цього знижуються активність аденілатциклази та концентрація іонів кальцію. Останній механізм передбачає перехід іонів у депо саркоплазматичного ретикулуму та сарколеми. Даний процес є особливо чутливим до запасів енергії, адже відбувається проти концентраційного градієнта і забезпечується ферментом кальцієвою аденозинтрифосфатазою за участі іонів магнію та макроергів [23].

Кальцій завдяки адреналіну підтримує потенціал дії та скорочення кардіоміоцитів, стимулює інотропний ефект, забезпечує активність водія ритму, позитивний хронотропний вплив на міокард. Проте, в патологічних умовах кальцієве перевантаження кардіоміоцитів є провідним в генезі екстрасистолій, контрактурного пошкодження, порушення окисного фосфорування через нагромадження цих іонів у мітохондріях. Це особливо характерно для гіперадреналінемії, зважаючи на здатність адреналіну підтримувати кальцієві канали у відкритому стані тривалий час [51, 136].

За умов тривалого впливу стресу та, відповідно, високої концентрації катехоламінів, за рахунок надмірного зростання ліпотропних ефектів порушується механізм самообмеження. Катехоламіни в даному випадку безпосередньо через аденілатциклазу, кальмодулін та інші регуляторні ланки провокують включення так званої «ліпідної тріади» пошкодження клітинних мембран, яка включає в себе активацію фосфоліпаз, надмірну стимуляцію перекисного окиснення ліпідів, детергентну дію надлишку вільних жирних кислот та лізофосфатидів. Останній механізм в багатьох випадках є підґрунтям для розвитку фатальних аритмій і загибелі хворих на догоспітальному етапі [238].

До характерних проявів накопичення вільних жирних кислот відносять роз'єднання окисного метаболізму в електронно-транспортному ланцюгу мітохондрій та пригнічення процесу захоплення глюкози міокардом у зв'язку з конкуренцією в процесі мітохондріального окиснення в циклі Кребса [92, 199]. Окрім пошкодження ліпідів мембран в патологічних умовах відбувається також пошкодження мембранних білків, які входять до складу ферментів, мембранних рецепторів, іонних каналів та, відповідно, порушення функції даних структур. Доведено наприклад, що в серці тварин, які зазнавали дії стресу, суттєво знижувалася активність натрій-калієвої та кальцієвої аденозинтрифосфатаз [264]. Небезпека збільшення проникності мембран за таких умов криється у запуску механізмів розвитку не тільки некрозу, але й апоптозу [17]. Цікавими є експериментальні дані про те, що накопичення кальцію в кардіоміоцитах, сприяє утворенню в мітохондріальній мембрані неселективних каналів, які були названі мітохондріальними порами. Активне відкриття цих каналів, що характерне для ішемії, гіпоксії, виникає також при відновленні кровотоку через ішемізовану ділянку міокарда. За таких станів відбувається активне окиснення сульфгідрильних груп білків, нагромаджується неорганічний фосфат, продукти вільнорадикального окиснення [162]. На сьогоднішній день доведена суттєва роль даного процесу в розвитку патологічних змін у

кардіоміоцитах, що загалом призводить до грубих розладів метаболізму, скоротливої функції та, врешті-решт, загибелі кардіоміоцитів внаслідок оксидативного стресу, утворення великої кількості вільних радикалів [195, 206]. Цьому сприяє вивільнення в цитоплазматичний простір кардіоміоцита цитохрому С, активних форм кисню, факторів індукції апоптозу [98, 99, 166, 208, 243].

Порушення натрій-калієвого балансу за зазначених вище патологічних станів, як результат недостатньої ефективності натрій-калієвої аденозинтрифосфатази, провокує зменшення активності синтази оксиду азоту [260]. Даючи оцінку наслідкам таких змін, слід зважати на те, що головний продукт даного ензиму ендотеліальний оксид азоту, дифундуючи в кардіоміоцити, контролює в нормі активність споживання мітохондріями кисню [176], чинить прямий вплив на скоротливість кардіоміоцитів: від тонкої регуляції поєднання збудження-скорочення до модулювання пре- та постсинаптичної передачі сигналу в автономній нервовій системі [9]. Порушення таких процесів є небезпечним предиктором незворотних змін в міокарді.

Вільні радикали, накопичення яких є закономірним наслідком надміру активованого перекисного окиснення ліпідів при стресі, ішемії та гіпоксії, можуть призводити до пошкодження мембран усіх органел, включаючи й ДНК в ядрі клітини, що є визначальним в плані незворотності патологічних змін в кардіоміоцитах. Досить агресивними у хімічному відношенні сполуками є активні кисневі метаболіти, зокрема супероксидний аніон радикал (O_2^-), пероксид водню (H_2O_2), гідроксильний (HO^\bullet), хлоридний ($HOCl^\bullet$) і перекисний (RO_2^\bullet) радикали [32, 249]. Генетично запрограмована участь кисневих радикалів в регуляції активності іонних каналів в умовах значного нагромадження провокує розвиток оксидативного стресу, а концентрація цих метаболітів за даними літератури суттєво визначає ступінь пошкодження міокарда [42, 129, 158, 163, 213, 221]. Закономірним можна вважати те, що до сьогодні накопичення продуктів перекисного окиснення

ліпідів визнається провідним маркером для оцінки ступеня пошкодження серця при ішемії, гіпоксії, стресі, застосуванні адреналіну з лікувальною метою чи в експерименті [30, 156, 206, 234].

Як було сказано вище, адреналін вносить вагомий внесок в патогенез деструкції кардіоміоцитів. За умов надлишку та недостатній ефективності систем елімінації цей катехоламін окиснюється в семіхінон адреналіну, який виступає донором електронів для кисню, тим самим призводячи до утворення супероксиданіон-радикалу. Цей процес, що є генетично детермінованим, через накопичення токсичних метаболітів суттєво визначає патогенні ефекти гіперадреналінемії [69, 272].

Накопичення продуктів метаболізму адреналіну та ліпопероксидації знаходиться під постійним контролем антиоксидантної системи, від активності якої залежать кінцеві ефекти катехоламіну. Діяльність цієї системи забезпечується різними ланками. Знешкодження активних форм кисню відбувається за участі супероксиддисмутази (каталізує реакцію дисмутації супероксидних радикалів з утворенням пероксиду водню і триплетного кисню), каталази (каталізує реакцію розкладу пероксиду водню і захищає від пошкодження супероксиддисмутази) і пероксидаз (діють за участі таких донаторів атомів кисню, як НАД(Ф)Н₂, аскорбінова кислота). Друга ланка пов'язана з обміном глутатіону через глутатіонпероксидазу і глутатіонредуктазу, третя забезпечується системою церулоплазмін-трансферин. Остання регулює рівень іонів Fe²⁺, які стимулюють вільнорадикальне окиснення. Церулоплазмину притаманна супероксиддисмутазна активність. Цей мідьмісний глікопротеїн на відміну від супероксиддисмутази функціонує як перехоплювач супероксидного аніон-радикала і гіпохлориту в крові. Усі компоненти цієї система здатні забезпечувати в нормі рівновагу про- та антиоксидантних реакцій в організмі та протекцію клітин від активних радикалів в патологічних умовах [9, 75, 107].

Серед представників системи антиоксидантного захисту важлива роль відводиться ферментам супероксиддисмутази та каталази. Саме недостатність цієї ланки значною мірою провокує накопичення продуктів ліпопероксидації внаслідок недостатньої нейтралізації активних метаболітів [30, 59, 77, 101, 257]. При розвитку ішемії, рівно ж як і при раптовому відновленні кровотоку в ішемізованій ділянці серця, спостерігається суттєве порушення активності супероксиддисмутази [221].

Експериментально доведено, що при прогресуванні патологічного процесу в міокарді, який виникає на ґрунті ішемії чи гіперкатехоламінемії, відбувається перевантаження кардіоміоцитів вільними радикалами. При цьому настає пригнічення активності каталази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та глутатіон-S-трансферази в серці, зниження в крові та міокарді рівнів глутатіону, вітамінів С та Е, церулоплазмину в плазмі [165, 221, 251]. Цікаво, що аналогічні зміни в міокарді виникають в процесі адаптації організму до гіпоксії, в аварійній стадії стресу, при розвитку кардіогенного шоку, в постреанімаційному періоді [95, 232].

Стійкість міокарда в умовах стресу чи гострої ішемії залежить від рівня початкового напруження системи антиоксидантів. Так встановлено, що у тварин з вродженою низькою опірністю до гіпоксії в нормі визначається висока активність ферментів антиоксидантного захисту. Ймовірно тому при відтворенні некротичного процесу в міокарді цих тварин відбувається суттєвіше, ніж в особин з високою стійкістю, накопичення продуктів ліпопероксидації. Доведено також, що швидке виснаження системи антиоксидантів має наслідком значні структурні зрушення в кардіоміоцитах, а застосування модифікованих препаратів супероксиддисмутази та каталази за умов депресії їхньої активності сприяє зменшенню площі вогнища некрозу [27, 28, 88]. Для профілактики негативних наслідків токсичного впливу активних форм кисню на сьогоднішній день пріоритетним напрямком залишається широке випробування та використання препаратів з антиоксидантними та антигіпоксичними властивостями [165, 212, 219, 240,

251, 266]. Поєднання таких ефектів сприяє не тільки максимально можливому збереженню структури та функції скоротливого міокарда, але й запобігає активації ектопічних вогнищ збудження та розвитку фатальних аритмій [111].

Окрім пошкодження скоротливого міокарда в умовах стресу суттєві зміни також спостерігаються і в провідній системі серця. Виснаження запасів глікогену, порушення функцій мітохондрій, дефіцит енергії, незворотні структурні зрушення без сумніву відіграють важливу роль у порушенні провідності, збудливості. Вони також є підґрунтям для формування ділянок з тригерною активністю внаслідок неефективності іонних помп. Це викликає порушення натрій-калієвого балансу, ускладнюється розладами натрій-кальцій обмінного механізму з наступним порушенням процесу деполяризації, виникненням фатальних аритмій, що є першим по частоті ускладненням, яке призводить до раптової смерті [72, 247, 271].

Велике розмаїття механізмів пошкодження кардіоміоцитів катехоламінами, які викликають суттєві метаболічні та функціональні порушення, зводиться до двох кінцевих негативних ефектів – некрозу та апоптозу. Експериментально підтверджено, що домінуючим в даному випадку є некроз, який носить вогнищевий, дифузний характер. Кількість некротизованих кардіоміоцитів збільшується протягом доби. Разом з тим, залежно від дози катехоламіну, використаного для відтворення патологічного процесу, та часу спостереження дистрофічні зміни можуть мати зворотний та незворотний характер. До провідних морфологічних маркерів відносять деструкцію мітохондрій, рибосом, ендоплазматичного ретикулуму, лізосом, ядра, контрактурне пошкодження скоротливого апарату. Крім того адреналін викликає грубі зміни в мікроциркуляторному руслі, що проявляється стазом, діapedезними крововиливами, периваскулярним та інтерстиціальним набряком, підсилюючи негативні наслідки на рівні кардіоміоцитів [8, 134, 155].

Попри традиційність оцінки ефектів адреналіну через призму некротичних змін, останнім часом все більше уваги приділяють явищу апоптозу, як процесу, що провокує зменшення кількості функціонуючих кардіоміоцитів. З'явилося достатньо доказів того, що токсична дія катехоламінів реалізується через пошкодження мітохондрій та формування великої кількості активних форм кисню. Це в свою чергу сприяє активації каспаз, активує запрограмовану загибель клітин. Доказом цього є висока ефективність кардіопротекторів з антиоксидантною дією [150, 153, 155].

Визначальним у прогнозуванні наслідків впливу тривалого стресу, ішемії, гіпоксії чи гіперкатехоламінемії на міокард є стан стрес-лімітуючих систем організму. До механізмів кардіопротекції відносять холінергічні, ефекти системи оксиду азоту та опіатної системи. Особлива роль в контексті сказаного відводиться холінергічній ланці автономної нервової системи [52, 72]. Відомо, що провідна система серця включає адренергічні та холінергічні волокна. Густина останніх є найбільшою в синусовому вузлі і найменшою – в апікальних відділах шлуночків. Контроль діяльності синоатріального вузла забезпечує правий блукаючий нерв, а атріовентрикулярного – лівий. Сполучення між адрен- та холінергічними волокнами в міокарді контролюють реципрокні гальмівні ефекти, які полягають у здатності ацетилхоліну діяти пресинаптично і зменшувати виділення норадреналіну симпатичними терміналами. І навпаки, нейропептид У, виділений норадренергічними волокнами, зменшує виділення ацетилхоліну. Взаємодія обох ланок забезпечує хроно- та інотропні ефекти відповідних медіаторів у серці. Порушення ж такого балансу може спровокувати розвиток гострої чи хронічної кардіальної патології [144, 225, 230]. Експериментально і клінічно доведено, що при помірному переважанні холінергічної ланки автономної нервової системи ступінь метаболічних, функціональних та структурних змін в міокарді при гострій гіпоксії, ішемії чи реперфузії є значно меншим [119, 122, 134]. Саме це сприяє активному вивченню лікувальної ефективності агоністів різного виду холінорецепторів як М-, так і Н-холінорецепторів

(α_7nAChR), з метою профілактики негативних наслідків зазначених вище патологічних станів, а також створення умов для відновлення незворотно пошкоджених кардіоміоцитів [157, 261].

Дія ацетилхоліну проявляється контролем за адекватністю серцевого ритму, екстра- та інтракардіальної гемодинаміки, скоротливої функції та метаболізму кардіоміоцитів. Структура холінорецепторів включає 5 білкових субодиниць, які оточують іонний (натрієвий) канал і проходять всю товщу ліпідної мембрани. Приєднання двох молекул ацетилхоліну до двох альфа субодиниць викликає відкриття іонного каналу і деполяризацію постсинаптичної мембрани. Холінергічні ефекти на рівні серця забезпечують M_2 -холінорецептори, стимуляція яких передбачає активацію месенджерних систем, G-білки сприяють відкриттю калієвих каналів, активації циклічного гуанозинмонофосфату. Дія ацетилхоліну є короткочасною. Постсинаптична активність медіатора контролюється багатьма компонентами. Серед них головна роль відводиться системі гідролізу за участі ацетилхолінестерази. Крім того це залежить від щільності постсинаптичних холінорецепторів на мембранах кардіоміоцитів, наявності та вмісту ендогенних блокаторів та сенсibilізаторів холінорецепторів, десенситизації функціонуючої рецепторної системи [18, 19, 31, 171]. На сьогоднішній день існують різні думки щодо сутності явища десенситизації. Вважається, що зменшення реактивності постсинаптичної мембрани внаслідок високоафінного зв'язування холінорецепторів вільним ацетилхоліном з наступним зменшенням калієвого току, є проявом механізму компенсації недостатньої активності ацетилхолінестерази, складної регуляції кінцевих ефектів стимульованих адренергічних чи опіатних рецепторів [19, 196]. Результати клінічних та експериментальних спостережень доводять, що важкі пошкодження міокарда часто виникають саме на ґрунті порушеної парасимпатичної активності внаслідок недостатності систем контролю за ефективністю холінорецепторів або розвитку нейропатії [22, 31, 204, 214].

Як відомо, позитивні метаболічні та функціональні ефекти ацетилхоліну пов'язані насамперед зі збільшенням вмісту циклічного гуанозинмонофосфату, що є результатом зростання активності гуанілатциклази [27, 82]. До того ж, активація M_2 -холінорецепторів знижує активність аденілатциклази та синтез циклічного аденозинмонофосфату. Це в кінцевому результаті також призводить до збільшення концентрації циклічного гуанозинмонофосфату [82]. Встановлено, що такі зміни сприяють сповільненню накопичення іонів кальцію в міокарді завдяки блокуванню кальцієвих каналів L-типу. А зростання активності циклічної гуанозинмонофосфат-чутливої фосфодіестерази сприяє зниженню рівня циклічного аденозинмонофосфату і зменшенню споживання кисню міокардом [27]. Ще одним із встановлених позитивів підсилення холінергічного контролю діяльності серця при дії катехоламінів є попередження пошкодження кардіоміоцитів, пов'язане зі зниженням скоротливої активності, внаслідок чого зменшується використання запасів макроергічних сполук та кисню [50, 64].

До механізмів кардіопротекції слід віднести також здатність ацетилхоліну при збільшенні його концентрації в міокарді запобігати вивільненню катехоламінів, зокрема норадреналіну, з симпатичних терміналей. Внаслідок цього зменшується трансмембранний потік кальцію в клітину та його негативні ефекти, це перешкоджає виснаженню депо даного катехоламіну, підтримуючи таким чином інотропну функцію серця. Через меншу активність вазомоторного центру та гіпосенситизацію рецепторного апарату кардіоміоцитів в патологічних умовах (ішемія, гіпоксія) зменшується відповідь серця на рефлекторні реакції системи кровообігу [63]. Це є особливо важливим при пошкодженні кардіоміоцитів провідної системи та загалом системи іннервації міокарда, для якого характерно виснаження депо норадреналіну, зменшення кількості симпатичних терміналей та створення умов для розвитку недостатності серця [191].

Пошкодження міокарда, недостатня ефективність іонних каналів провокують порушення електрофізіологічних властивостей клітин провідної системи серця, що стає підґрунтям для розвитку аритмій. В експериментах на тваринах, які передбачали перерізку *nervus vagus*, було доведено суттєву роль парасимпатичної нервової системи як такої, що демонструє антиаритмічні ефекти [244]. Доведено, що при відсутності фонові активності блукаючого нерва поріг фібриляції різко зменшується, а наступна електрична його стимуляція запобігає розвитку фатальної аритмії [82]. Аналогічна закономірність була встановлено при адаптації тварин до стресу. За таких умов активація парасимпатичного контролю діяльності серця викликала збільшення толерантності міокарда до розвитку ішемічних та реперфузійних аритмій [172]. Дані експериментів знаходять своє підтвердження і в клініці. Найчастіше значне пошкодження міокарда та грубі розлади серцевого ритму виникають на ґрунті недостатньої парасимпатичної активності [31].

Одним із найрозповсюдженіших та визнаних в усьому світі методів моніторингу порушень діяльності серця та активності блукаючого нерва у регуляції серцевого ритму є оцінка варіабельності кардіоінтервалів. Аналіз абсолютних значень відповідних параметрів та їх динаміки дозволяє діагностувати порушення адренергічно-холінергічного балансу активності автономної нервової системи [188, 270]. Доведено, що зменшення варіабельності кардіоінтервалів, яке свідчить про зменшення активності холінергічних впливів на синусовий вузол, виникає при погіршенні стану пацієнта з ішемічною хворобою серця чи перенесеним інфарктом міокарда, свідчить про розвиток декомпенсації серцевої діяльності [145, 192, 193, 262]. Роль катехоламінів у розвитку дисбалансу автономної нервової системи доведено в експериментах на тваринах з різною чутливістю до стресорного впливу. Було показано, що для менш стійких особин характерною є низька варіабельність кардіоінтервалів і домінування центрального контуру регуляції в діяльності синусового вузла. В умовах катехоламінового

пошкодження міокарда це сприяло значному порушенню електричної стабільності серцевого м'яза, зниженню порогу фібриляції не тільки передсердь, а й шлуночків [16, 128].

Разом з тим, гіперактивність будь якої ланки автономної нервової системи, в тому ж числі парасимпатичної, може стати причиною важких порушень серцевого ритму. В експериментах на кролях було викликано стійку шлуночкову тахікардію шляхом електричної стимуляції *n. vagus* [263]. Окремі автори уведенням нікотину довели участь Н-холінорецепторів вегетативних гангліїв та, можливо, пресинаптичних Н-холінорецепторів адренергічних терміналей, в генезі такої аритмії [15].

Окрім холінергічної стрес-лімітуючі ефекти притаманні системі оксиду азоту. Багато наукових досліджень, присвячених вивченню даної системи, показують, що кінцеві ефекти оксиду азоту мають прояви, аналогічні ацетилхоліновим – зменшення судинного тону та активності метаболічних процесів. Це сприяє покращенню коронарного кровотоку та показників життєдіяльності кардіоміоцитів. Такі ефекти, на думку більшості дослідників, реалізуються за участі аналогічних посередників, зокрема через активацію АТФ-чутливих калієвих каналів, систему циклічних нуклеотидів [109, 110, 142, 160]. В експериментах із застосуванням глібенкламіді вдалося встановити, що покращення вінцевого кровотоку та показників життєдіяльності кардіоміоцитів, спричинене активацією холінергічного механізму за участю оксиду азоту, реалізувалося через АТФ-залежні калієві канали, що сприяло зменшенню проникнення кальцію через канали L-типу [140, 160]. Відомо також, що оксид азоту здатний зменшувати вивільнення норадреналіну та полегшувати вивільнення квантів ацетилхоліну в пресинаптичному відділі, викликаючи зміну серцевого ритму. Це пов'язано зі стимуляцією NO-розчинної гуанілатциклази та підвищенням рівня внутрішньоклітинного циклічного гуанозинмонофосфату, що спричинює пригнічення активності фосфодіестерази-3, збільшення вмісту циклічного аденозин монофосфату, протеїнкіназ-залежного (протеїнкіназа-А)

фосфорилування кальцієвих каналів N-типу [227]. Відомо, що оксид азоту здатний регулювати також стан антиоксидантної системи кардіоміоцитів через послаблення активності глутатіонпероксидази [9, 184]. Разом з тим, ендотеліальна дисфункція може порушити фізіологічні ефекти згаданих чинників. В такому випадку ацетилхолін провокує спазм вільцевих судин та порушення мікроциркуляції [94].

Вивчення опіоїдної системи показало, що регуляторні пептиди також здатні змінювати автоматизм серця. Зокрема, була доведена виражена вагусна їх ефективність, яка суттєво залежала від дози препарату і виникала при активації дельта-1 рецепторів [183]. При спостереженні за хворими на ішемічну хворобу серця було помічено погіршення стану саме при зменшенні в крові вмісту β -ендорфінів. Автори дослідження стверджують, що дефіцит опіоїдів свідчив про їхнє інтенсивне використання з метою стримування негативних ефектів катехоламінів, концентрація яких в першу добу гострої ішемії серця різко зростає [138]. Разом з тим, в еферентних волокнах блукаючого нерва ідентифікована значна кількість мю-опіатних рецепторів [80]. Окремі дослідники доводять, що кардіопротекторна властивість активаторів каппа опіоїдних рецепторів реалізується без зміни кальцієвого току [151]. Доведено також, що при ваготомії чи блокуванні холінорецепторів атропіном агоністи опіатних рецепторів не виявляють позитивних змін у роботі серця, що знову підтверджує їх взаємодію з холінергічними механізмами [13, 115].

1.2. Роль жіночих статевих гормонів та замісної гормонотерапії у розвитку серцево-судинної патології

Серед великого розмаїття модуляторів активності систем організму, що здатні обмежувати чи потенціювати різні, в тому ж числі і патогенні, впливи на організм, є жіночі статеві гормони. Функціональна ефективність естрогенів значною мірою визначає не тільки можливість відтворити собі

подібних, але й виживання в тих умовах, які диктує довкілля, через впливи на органи та тканини, які не належать до репродуктивної сфери.

Зважаючи на загальновизнану статистику ВООЗ, слід виокремити проблему серцево-судинної патології як таку, що має чітку гендерну залежність за показниками захворюваності та смертності. Встановлено, що кількість чоловіків, які страждають та помирають від гострої серцевої патології в 2-4 рази більша, ніж жінок аналогічного віку [33, 47]. На основі цих даних ішемічна хвороба серця була віднесена до групи так званих «чоловічих хвороб», якими найчастіше уражаються чоловіки середнього віку, а тому дослідження в основному проводилися у чоловічій когорті.

У результаті проведених популяційних досліджень були отримані дані про те, що вперше за всю історію людства кількість людей похилого віку до 2050 року має перевищити кількість молодих людей. У розвинутих країн така картина є ознакою сьогодення [210, 268]. Світова статистика засвідчує, що серед людей похилого віку більшість складають жінки. Саме завдяки збільшенню тривалості життя сучасної людини вдалося встановити, що за останні 20 років рівень захворюваності на серцево-судинну патологію у чоловіків відображає тенденцію до зниження, а в жіночій когорті зростає [33, 269]. Суть даної проблеми криється у функціональних особливостях гормональної сфери жінки, адже старіння викликає розвиток менопаузи та згасання функцій яєчників. Рівень естрогенів за таких умов зменшується більш, ніж удвічі [71]. При досягненні жінками періоду менопаузи відмінність між чоловіками та жінками за показником захворюваності на серцево-судинну патологію нівелюється [33, 104, 200]. Більше того, зниження функцій яєчників у жінок викликає атиповий та важчий, ніж у чоловіків, перебіг ішемічної хвороби серця [104, 197, 200].

При досягненні жінками періоду менопаузи виникає проблема якості їхнього життя. Відомо, що з кожним наступним десятиліттям частота смерті від серцево-судинних порушень різко зростає. Це стосується і молодих осіб, яким була проведена оваріектомія за медичними показами, та тих, що

піддавалися опроміненню. За даними літератури у жінок із штучною менопаузою ризик виникнення серцево-судинної патології зростає в 2-4 рази, порівняно з тими, що мають збережені яєчники [83, 104]. Саме захворювання серцево-судинної системи, які забирають щорічно життя у більш ніж 500 000 жінок США, американські дослідники вважають «вбивцею жінок №1» [187]. У той самий час від раку молочної залози помирає за рік близько 40 000 осіб. Проте, як свідчать результати опитування, лише 1 з 4-х жінок усвідомлює, що серцево-судинна патологія небезпечніша від раку. Останнє доводиться наступною статистикою. У 50 % випадків жінка може померти від першого серцевого нападу, в той час, як у чоловіків ця цифра становить 30 %. З тих жінок, що виживають при цьому, 38 % помирає протягом першого року після серцевої катастрофи. Для чоловіків цей показник становить 25 %. Через серцеву недостатність, яка виникає внаслідок перенесеного інфаркту міокарда, 46 % жінок втрачають працездатність, в когорті чоловіків це дорівнює лише 22 % [187, 269]. Небезпека розвитку патології серця різко зростає і в молодих осіб, у яких гормональний дисбаланс виникає на ґрунті гіперпродукції чи відносного переважання рівня андрогенів [66, 143].

Загалом ці дані є вагомим доказом важливої ролі статевих гормонів, зокрема естрогенів, у діяльності серця, що спонукало клініцистів до розробки методів спочатку вторинної, а згодом і первинної профілактики серцево-судинних захворювань та їх ускладнень у жінок менопаузального віку. Застосування гормональних препаратів демонструвало значне покращення загального стану хворих, нормалізацію показників системи гемостазу, зводячи до мінімуму ризик розвитку некротичного ураження міокарда [61, 83, 90]. Даний методичний підхід ґрунтувався на багатьох експериментальних даних, які відображали кардіопротекторні властивості естрогенів. Було доведено, що естрогени пригнічують розвиток атеросклерозу, який є головною причиною ішемічної хвороби серця та некрозу міокарда. За даними літератури вживання жінками групи ризику естрогенів суттєво знижувало в крові рівень холестерину ліпопротеїнів

низької густини, підвищувало рівень холестерину ліпопротеїнів високої густини без особливих змін вмісту загального холестерину [25]. Була доведена здатність естрогенів запобігати окисненню ліпопротеїнів низької густини та утворенню модифікованих атерогенних його форм [152].

Про позитивний вплив естрогенів на судини свідчать дані, які показують, що внаслідок зменшення експресії рецепторів до гормону в артеріях, уражених атеросклерозом, відбувається прогресування патологічного процесу. Слід зважати на те, що протекторні ефекти суттєво залежать від вихідного стану судини. Так як естроген регулює специфічні частини матрикс-металопротеази 9, що має негативний вплив на позаклітинну матрицю артеріальної стінки, він може в пошкоджених артеріях спровокувати руйнацію бляшки та ускладнення у вигляді гострого коронарного синдрому [231]. Дискусійними на цьому тлі виглядають дані про те, що застосування кон'югованого естрогену збільшує лише частоту інсультів, а не інфарктів міокарда [25].

До встановлених кардіо- та вазопротекторних ефектів естрогенів слід віднести їхню здатність запобігати експресії адгезивних молекул, регулювати функцію ендотелію, сприяючи виділенню ендотелій-залежного релаксуючого фактора (оксид азоту, NO). Серед протекторних ефектів варто виділити властивість естрогенів підсилювати продукцію простагліцину, знижуючи таким чином агрегаційну здатність тромбоцитів, вазоконстрикторні реакції на ендотелін-1 та ангіотензин-II, зменшувати контрактильну здатність кардіоміоцитів завдяки зменшенню трансмембранного потоку іонів кальцію [159, 198]. У досліджах з використанням ізольованого препарату серця було доведено гальмівний вплив естрадіолу на кальцієві канали L-типу, що запобігало накопиченню цих іонів в кардіоміоцитах і сприяло кардіопротекції [37, 40, 67]. Іншими ж авторами показано, що короткочасне використання естрогенів з лікувальною метою сприяло посиленню скоротливої активності міокарда у гонадектомованих тварин [180] та жінок в постменопаузі [49, 112]. Такий ефект ґрунтується на здатності естрогенів

нормалізувати рівень норадреналіну, що також запобігає перевантаженню клітин міокарда кальцієм [33, 67]. Збільшення стійкості серця оваріектомованих щурів до ішемічно-реперфузійного пошкодження в умовах замісної гормонотерапії окремі автори доводять властивістю естрогенів пригнічувати експресію альфа- та бета-адренорецепторів [228]. Таке розмаїття кінцевих ефектів жіночих статевих гормонів можна пояснити різною тропністю до мембран гідро- та ліпофільних форм препаратів, які використовуються дослідниками. Встановлено, що гідрофільні форми підсилюють, а ліпофільні пригнічують скоротливу функцію ізольованих кардіоміоцитів [108].

Зниження рівня жіночих статевих гормонів, що супроводжує менопаузу, провокує розвиток артеріальної гіпертензії – одного із найнебезпечніших факторів ризику ішемічної хвороби серця. Кількість хворих на цю недугу жінок у віці 50-59 років зростає в 3 рази [102, 104]. Важливим в патогенезі порушення судинного тону є розвиток ендотеліальної дисфункції, гіпертрофія м'язового шару судин та прогресування атеро- та артеріосклерозу. Встановлено, що вазодилітаторні ефекти естрогенів у жіночому організмі забезпечуються підсиленням синтезом ендотеліоцитами оксиду азоту через активацію ендотеліальної NO-синтази [43, 44]. Є дані про дозозалежні ефекти естрогенів в судинах, які спостерігаються при гострій гіпоксії. А таке захворювання як ідіопатична легенева гіпертензія асоціюється з жіночою статтю [259].

Окрім функціонального, естрогени зменшують і ступінь структурного дисбалансу при пошкодженні міокарда. Встановлено, що жіночі статеві гормони позитивно впливають на процеси ремоделювання в судинній стінці та серці, змінюють активність ренін-ангіотензинової системи через експресію AT-1 рецепторів, модулюють ефекти ангіотензину-2, їм притаманні антиоксидантні властивості, здатність блокувати α_2 -адренергічні пресинаптичні судинні рецептори, знижувати інсулінорезистентність [3, 33, 85, 89, 93, 102, 185, 269]. 17 β -естрадіол в експериментальних умовах

пригнічує активність апоптозу кардіоміоцитів *in vitro* та *in vivo*, даний ефект реалізується через активацію фосфор-інозитид-3-кіназа-залежного механізму [139].

Про широкий спектр ефектів жіночих статевих гормонів свідчать наступні дані. Після хірургічного видалення обох яєчників виникають більш інтенсивні зміни ліпідного профілю плазми крові, ніж при природному згасанні функцій яєчників, проте вони є менш інтенсивними, ніж за білатеральної оваріектомії поєднаної з гістеректомією [85, 89]. Частота інфаркту міокарда у молодих жінок після проведеної оваріектомії зростає в 9-10 разів, а гормонозамісна терапія зменшує смертність від гострої серцевої патології лише на 30-50 % [47]. Той факт, що у значній кількості жінок в постменопаузі під час приступів стенокардії та при інфаркті міокарда рівень сироваткових естрогенів значно зростає, свідчить про невідомі границі між адаптаційними та патологічними гормональними зсувами [71].

Гострий дефіцит статевих гормонів викликає стан загальної дизадаптації, зумовлений порушенням нейроендокринної регуляції, що проявляється багатогранною симптоматикою через втягнення в патологічний процес практично усіх систем. Різке зменшення резистентності жіночого організму до дії надзвичайних факторів при недостатності статевих гормонів може бути наслідком зменшення маси наднирників, відновлення яких настає при проведенні гормонозамісної терапії [55]. Одним із ускладнень менопаузи є розвиток остеопорозу [84, 104, 102]. Встановлено, що зниження мінеральної щільності кісткової тканини збільшує ризик передчасної смерті від серцево-судинних захворювань протягом 2-х наступних років на 40 %, сприяє кальцифікації аорти [104]. Природна чи хірургічна менопауза супроводжується також порушенням функціонування видільної системи. Зважаючи на здатність прогестерону пригнічувати канальцеву реабсорбцію натрію, можна передбачити суттєву роль іонного дисбалансу в розвитку патології серцево-судинної системи, зокрема аритмій, враховуючи, що в період менопаузи рівень прогестерону також знижується [60]. Жіночі статеві

гормони, впливаючи на роботу головного мозку, визначають стійкість жіночого організму та серця зокрема в умовах стресу. Забезпечення такої стійкості криється в їхній здатності модулювати впливи нейромедіаторів на відповідні рецептори. Це відбувається завдяки експресії генів рецепторів нейромодуляторів внутрішньоклітинними рецепторами естрогенів [11]. Було доведено, що внаслідок оварієктомії порушується дофамінергічна система, чутливість гістамінових та серотонінових рецепторів головного мозку, що мало наслідком порушення адаптаційних реакцій та збільшення чутливості міокарда до токсичного впливу адреналіну [10, 11, 56, 114, 116, 135].

Багатогранний вплив естрогенів на серцево-судинну систему реалізується через специфічні рецептори, які містяться в кардіоміоцитах, фібробластах і коронарних судинах [33]. Регуляція анаболічної та катаболічної активності міокарда забезпечується через альфа- ($ER\alpha$) та бета-естрогенові ($ER\beta$) рецептори [43]. В експериментах на щурах з використанням селективних агоністів обох класів рецепторів було доведена здатність жіночих статевих гормонів зменшувати ефекти вазоконстрикції в легенях, викликаних катехоламінами, які реалізуються через NO-залежні механізми [250]. Доведено геномний та негеномний механізми реалізації ефектів естрогенів. Геномний передбачає зв'язування зі специфічними ядерними рецепторами та появою дещо віддалених в часі ефектів (через 12-24 години). Негеномний механізм сприяє дуже швидкій відповіді клітин-мішеней (секунди) і реалізується через трансмембранні механізми. Серед них провідними є активація ендотеліальної синтази оксиду азоту та модуляція іонних каналів – кальцієвих L-типу та калієвих АТФ-залежних. Дослідження показали, що активація останніх забезпечує стійкість міокарда до ішемії/реперфузії, що було доведено з використанням глібенкламідом. У той самий час, судинні ефекти оксиду азоту реалізувалися через зменшення утворення ендотеліну-1 і не блокувалися глібенкламідом [211].

У контексті вивчення механізмів атерогенезу активно досліджуються антиоксидантні властивості естрогенів [223]. Експериментально доведено,

що серед метаболітів естрадіолу, найкраще антиатерогенна їх властивість проявляється за присутності в досліджуваному середовищі катехол- та фенолестрогенів, які (більшою мірою катехолестрогени) *in vitro* активно знешкоджують активні форми кисню, забезпечуючи таким чином захист фосфоліпідів клітинних мембран від руйнації та ліпідні компоненти ліпопротеїнів від перекисної модифікації [218, 223]. Здатність знешкоджувати активні форми кисню сприяє захисту міокарда в умовах ішемії [37, 67]. Менша чутливість жіночого серця до ішемічно-реперфузійного пошкодження пояснюється більшим рівнем протеїнкінази-C(ϵ) в крові [146], Цікаво, що *in vitro* естрадіол по відношенню до міокарда тварин різної статі проявляє себе як природній антиоксидант [33]. Саме ця властивість та здатність стабілізувати лізосомальні мембрани пояснює, чому за застосування естрадіолу зменшуються розміри ішемічного некрозу, що в серці самок виявляється суттєвіше, ніж у самців [37, 47, 67]. Жіночі статеві гормони у самок, сприяючи синтетичним процесам у міокарді, забезпечують його репарацію [46, 180].

Прогестерон також впливає на функціональну активність серцево-судинної системи. Його ефекти реалізуються через рецептори, знайдені в судинній стінці, активація яких сприяє збереженню тонуусу судин в патологічних умовах. До ймовірних механізмів слід віднести здатність прогестинів зменшувати активність естрогенових рецепторів, що суттєво визначає кардіопротекторні ефекти естрогенів (підсилення чи ослаблення) їх у жінок в менопаузальному періоді [248]. Окрім того прогестини впливають на ліпідний спектр крові жінок в періоді менопаузи, зокрема зменшують концентрацію тригліцеридів та збільшують вміст холестерину ліпопротеїнів високої густини, що визначає ефективність первинної профілактики розвитку ішемічної хвороби серця та доводить необхідність застосування не естрогено-, а естроген/прогестин-замісної гормонотерапії [253, 255]. Разом з тим, застосування з лікувальною метою синтетичних аналогів прогестерону виявило негативні андрогенні ефекти, погіршення ліпідного спектру крові,

що було зумовлено особливістю хімічної будови лікувальних середників. Для об'єктивізації оцінки кінцевих ефектів гормонозамісної терапії слід враховувати не тільки її тип (моно- чи комбінована), але й дози та хімічну структуру синтезованих препаратів [222, 255].

До багатьох встановлених ефектів жіночих статевих гормонів слід віднести здатність впливати на активність іонних каналів кардіоміоцитів, про що свідчить наявність гендерних відмінностей в частоті виникнення шлуночкової тахікардії на ґрунті подовження інтервалу QT (частіше виникає в жінок). Було доведено, що ризик медикаментозно-індукованих порушень серцевого ритму у жінок з подовженим QT змінюється протягом менструального циклу і ґрунтується на здатності естрадіолу та прогестерону впливають на процес реполяризації в кардіоміоцитах. Встановлено, що ці ефекти для обох гормонів є протилежними, хоча механізм до кінця не встановлений [167, 209].

Жіночі статеві гормони визначають ступінь активності холінергічних структур. Велика кількість робіт, присвячених дослідженню ролі естрогенів у формуванні когнітивних функцій, доводять їхню здатність збільшувати кількість холінергічних синапсів в головному мозку [174]. У міокарді та судинах естрогени збільшують густину та чутливість M-холінорецепторів [45]. Це доводиться тим, що зниження активності гонад провокує спазм судин у відповідь на ацетилхолін, а замісна монотерапія 17 β -естрадіолом та прогестинами відновлює ацетилхолініндуковану вазодилатацію та гемодинамічну відповідь на ментальний стрес [35, 178]. В експериментах на щурах показано, що холінергічні ефекти реалізуються через центральні та периферійні механізми [217]. Цікавим є повідомлення про те, що судиннорозширюючі ефекти 17 бета-естрадіолу, які вивчалися на морських свинках, не нівелювалися атропіном, проте повністю щезали при введенні L-NAME, що доводить провідну роль у цьому системи оксиду азоту [258]. При вивченні ж ролі естрадіолу в патогенезі аритмій було показано, що естрогенові ефекти реалізуються за участі холінергічних структур серця

через G(i)-протеїн-гуанілінциклазний механізм [141]. Як відомо, кардіопротекторні ефекти в патологічних умовах залежать від активності сарколемальних калієвих каналів. Встановлено, що їхня кількість з віком зменшується лише у жінок, що корелює із природнім зменшенням рівня естрогенів та більшою чутливістю до стресу [205].

Застосування спектрального аналізу серцевого ритму довело, що патологічні процеси в серці, які супроводжуються порушенням вегетативної регуляції, найчастіше поєднуються з гормональним дисбалансом. Про зменшення парасимпатичної активності у жінок пре- та постменопаузального періоду свідчить зменшення варіабельність серцевого ритму при артеріальній гіпертензії, важкому перебігу інфаркту, пароксизмальній тахікардії [137, 149, 203]. Аналогічна закономірність підтверджується і в експерименті на гонадектомованих тваринах [128]

Зважаючи на загально визнані світові показники захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань, в багатьох країнах були розроблені програми первинної та вторинної профілактики, які передбачали пропагування та проведення гормонозамісної терапії у жінок менопаузального віку [62, 87, 112]. Аналіз результатів цих програм виявив як позитивні, так і негативні наслідки. Так, в дослідженні EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial), що включало 199 жінок періоду постменопаузи з високи рівнем холестерину було виявлено достовірне зменшення товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії на фоні лікування 17 β -естрадіолом протягом 2-х років [33]. В дослідженні PHOREA (Postmenopausal Hormone Replacement Against Atherosclerosis) комбіноване застосування естрогену з гестагеном лише 1 рік таких змін не виявило, хоча в обох цих дослідженнях (EPAT та PHOREA) монотерапія естрогенами покращила функцію ендотелію [33, 194]. Дослідження ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis), яке аналізувало вплив замісної моно- та комбінованої гормонотерапії на прогресування коронарного атеросклерозу у жінок віком 66 років, не виявило покращення стану артерій [33]. Подібні

результати були отримані і в дослідженні WELL-HART (Women's Estrogen – Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Study), де тривалість замісної гормонотерапії була в середньому на 5 років більшою, ніж в дослідженні EPAT, і досліджувалися жінки з наявною серцево-судинною патологією [33, 194].

Окрім різниці в ефектах від застосування гормональних препаратів з метою профілактики ішемічної хвороби серця, багатьох учених насторожили дані про значне зростання випадків раку молочної залози, почашення приступів стенокардії, безбольових форм інфаркту міокарда та випадків раптової смерті. У масштабному дослідженні NHS (Nurses Health Study) брало участь 121 700 жінок. Спостереження тривало 18 років. Виявилось, що при застосуванні замісної гормонотерапії більше 5 років збільшується смертність від раку молочної залози, особливо серед жінок старших 60 років [33]. В рандомізованому дослідженні HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) брало участь близько 3000 жінок, що перебували в періоді постклімаксу та мали уражені коронарні артерії. Чотирирічне спостереження виявило позитивні зміни ліпідного профілю крові без зниження ризику не смертельного інфаркту міокарда, смерті від ішемічної хвороби [179]. У цьому та інших дослідженнях виявили високий ризик виникнення тромбоемболій внаслідок прийому гормональних препаратів [33, 48, 195, 236, 256]. У дослідженні ESPRIT (Oestrogen Therapy for Prevention of Reinfarction in Postmenopausal Women), що проводилось серед 1017 жінок віком 50-69 років, виявилось що монотерапія естрадіолом не знижує загального ризику повторних коронарних ускладнень після першого інфаркту міокарда [62, 229]. Найбільш песимістичними стали результати дослідження за програмою WHI (Women's Health Initiative), в якому 16 тис. здорових жінок віком 50-79 років приймали естроген та медроксипрогестерон. Виявилось, що через 5 років прийому гормональних препаратів частота виникнення інсультів, серцево-судинної патології, тромбозів, тромбоемболії легеневої артерії, раку молочної залози, яєчників та інших гінекологічних

локалізацій, збільшилася, через що програма була зупинена [246]. Як виявилось пізніше, припинення вживання гормонів жінками, що приймали участь у цих дослідженнях, викликало зростання частоти виникнення вазомоторних реакцій, депресії, больових симптомів [33, 169, 181, 236, 246, 256]. Ще одне дослідження, яке проводилося через 2,4 роки після закінчення прийому препаратів, показало, що ризик виникнення ішемічної хвороби серця був аналогічним до групи плацебо, а ризик розвитку інсультів та раку молочної залози залишався все ще більший [190]. Цікаво, що ретроспективний аналіз даних дослідження WHI в групі жінок віком 50-59 років, які отримували замісну гормонотерапію, показав достовірне зниження загальної смертності. Це дозволило говорити про необхідність дослідження ефектів короткотермінової гормонотерапії в даній віковій категорії жінок [202, 237]. Після опублікування перших результатів WHI було зупинене ще одне дослідження – WISDOM (Women's International Study of long Duration Oestrogens after Menopause), в якому планувалось порівняти ефекти 10-річного проведення монотерапії естрогенами, комбінованої гормонотерапії та плацебо. Виявилось, що частота виникнення хвороб серцево-судинної системи та тромбоемболії була вищою в жінок, що отримували лікування, порівняно з групою плацебо [33]. Слід сказати, що в літературі описуються випадки тромбозу легневих судин та зупинки серця в жінок дітородного віку, які вживали контрацептиви [265].

Розвиток онкопатології в пре- та пост менопаузі, при проведенні замісної гормонотерапії сприяв розширенню досліджень з вивчення прооксидантних ефектів естрогенів. Встановлено, що метаболізм естрогенів передбачає утворення шляхом окиснення катехолестрогенів, які є попередниками хінонів та семихінонів. Останні можуть виступати в якості прооксидантів і, пошкоджуючи ДНК та білки, ініціювати ріст пухлин [223].

Результати експериментів на тваринах, неоднозначні дані рандомізованих досліджень змушують переглядати існуючі на сьогодні уявлення про місце довготривалої замісної гормонотерапії в профілактиці

серцево-судинних захворювань, спонукають до дослідження короточасного застосування естрогенів у лікувальних схемах, глибокий аналіз усіх ризиків та позитивних ефектів [24, 26, 36, 112, 113, 224]. До того ж, позитивні результати дослідження модуляторів естрогенових рецепторів на діяльність серця, які були синтезовані з метою лікування раку молочної залози, дозволяють по іншому ставитись до проблеми, яка виникла, та у майбутньому позбутись негативних впливів природних гормонів [106]. На сьогоднішній день встановлено позитивний вплив модулятора естрогенових рецепторів ралоксифену на ліпідний профіль, стан системи гемостазу, що суттєво зменшує частоту виникнення серцево-судинних захворювань [175, 241].

Таким чином, проблема вивчення патогенезу некротичного процесу в міокарді залишається актуальною. Це підтверджується незгасаючим інтересом науковців до вивчення даного питання, наявністю багатьох дискусійних, а тому невирішених проблем, які відображають роль стрес-реалізуючих та стрес-лімітуючих механізмів в патогенезі пошкодження міокарда. Зважаючи на розмаїття фактичних даних та думок з приводу ролі жіночих статевих гормонів у розвитку серцево-судинної патології, можна зробити висновок, що небезпечним підґрунтям для цього є гормональний дисбаланс, порушення регуляторних та метаболічних процесів в організмі. Зменшення утворення естрогенів в період менопаузи робить серце жінки незахищеним, що особливо гостро виявляється в умовах ішемії чи стресу. Відсутність переконливих даних про ефективність замісної гормонотерапії в профілактиці та лікуванні некротичних процесів у серці доводить необхідність подальших наукових досліджень даного спрямування для розкриття нових ланок патогенезу, зокрема тих, що передбачають вивчення ролі стрес-лімітуючих холінергічних механізмів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Відбір і групування тварин для дослідження

Для вивчення впливу замісної гормонотерапії на холінергічну регуляцію серця при розвитку некротичного процесу використали 171 особину білих лабораторних нелінійних самок щурів, віком 4 місяці та масою 0,17-0,21 кг, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Всі експерименти та евтаназію тварин проводили відповідно до „Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [34] та узгоджених з положеннями “Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1986) [182]. При проведенні гонадектомії наркоз викликали внутрішньом’язовим введенням кетаміну гідрохлориду (80 мг/кг), для інших експериментів (через 4 тижні після видалення яєчників) використовували 0,4 % розчин тіопенталу-натрію (40 мг/кг), приготований на дистильованій воді безпосередньо перед застосуванням, який вводили в черевну порожнину.

Усіх тварин було поділено на 4 групи, по 18 особин у кожній з них:

I група – тварини зі збереженими гонадами (ЗГ);

II група – гонадектомовані самки (ГЕ);

III група – гонадектомовані самки, яким проводилась замісна гормонотерапія гексестролом (ГЕ+Г);

IV група – гонадектомовані самки, яким проводилась замісна гормонотерапія гексестролом та прогестероном (ГЕ+Г+ПГ);

Кожна з цих груп містила 3 підгрупи (по 6 тварин у кожній). Тварин першої підгрупи кожної з 4-ох груп досліджували до введення адреналіну (контроль), другої підгрупи – через 1-ну год після введення адреналіну,

третьої підгрупи – через 24 години після введення адреналіну. Загальне число підгруп становило 12.

2.2. Моделювання адреналінового пошкодження міокарда

Адреналінове пошкодження міокарда викликали шляхом одномоментного внутрішньом'язового уведення кардіонекрозогенної дози 0,18 % розчину адреналіну гідротартрату («Дарниця», Україна) з розрахунку 1 мг/кг [69, 119]. Дослідження проводили на 1-шу та 24-ту год після ін'єкції, оскільки у ці терміни спостерігається відповідно початок та максимум некротизування кардіоміоцитів [69].

2.3. Методика проведення замісної гормонотерапії

Корекцію гормонального фону після хірургічного видалення яєчників проводили шляхом уведення в черевну порожнину гексестролу («Синестрол», Біофарма, Україна) в дозі 0,1 мг/кг (III група) [68]. Комбінована замісна гормонотерапія (IV група) передбачала введення у черевну порожнину гексестролу в аналогічній кількості та прогестерону («Прогестерон», Фармак, Україна) в дозі 5 мг/щура [68, 252]. Препарати за обох видів замісної гормонотерапії готувались на основі оливкової олії в якості розчинника з такого розрахунку, щоб об'єм олії становив 0,05 мл/кг маси тварини, і вводились щоденно протягом 4-х тижнів, починаючи з другого дня після видалення яєчників. Тваринам контрольної групи (I група) та оварієктомованим (II група) для виключення можливого впливу розчинника на результати досліджень щодня вводили в черевну порожнину оливкову олію в об'ємі 0,05 мл/кг протягом 4-х тижнів [252].

2.4. Дослідження холінергічних процесів

2.4.1. Математичний аналіз варіабельності серцевого ритму дозволяє визначити функціональний стан та співвідношення впливу адренергічної та холінергічної ланок автономної нервової системи на роботу синусового вузла [4, 5, 12]. Для його здійснення в II стандартному відведенні реєстрували електрокардіограму та аналізували за допомогою комп'ютерного комплексу «Кардіолаб-СЕ» тривалість 1000 послідовно розташованих кардіоінтервалів R-R з точністю до 0,001 секунди. Оцінювали:

- 1) частоту серцевих скорочень (ЧСС, хв^{-1});
- 2) величину моди (M_o , сек) – тривалість інтервалу R-R, який на досліджуваному відрізку електрокардіограми зустрічався найчастіше;
- 3) амплітуду моди ($A M_o$, %) – відношення кількості кардіоінтервалів, які відповідають значенню моди, до загальної кількості проаналізованих кардіоінтервалів (1000);
- 4) варіаційний розмах кардіоінтервалів (ΔX , сек) – різниця між найбільшим і найменшим значеннями тривалості R-R у виборці;
- 5) індекс напруження (ІН), який відображає ступінь централізації управління серцевим ритмом та визначається за формулою: $ІН = A M_o / (2 \cdot \Delta X \cdot M_o)$.

2.4.2. Дослідження чутливості серця до екзогенного ацетилхоліну дозволяє оцінити ступінь негативної хронотропної реакції серця у відповідь на внутрішньовенне уведення ацетилхоліну, інтенсивність якої залежить від чутливості постсинаптичних холінорецепторів та гідролізу парасимпатичного медіатора в синапсах міокарда.

Тваринам хірургічним шляхом здійснювали доступ до зовнішньої яремної вени і вводили струминно в напрямку до серця розчин ацетилхоліну хлориду („Мосмедпрепараты”, Росія), виготовлений (ex tempore) на основі 0,9 % розчину хлориду натрію з розрахунку 50 мкг/кг в об'ємі не більше 0,5 мл [121].

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

2.4.3. Вивчення чутливості серця до ендogenous ацетилхоліну полягало в аналізі негативних хронотропних реакцій серця у відповідь на електричне подразнення блукаючого нерва, інтенсивність яких залежить від резервів ацетилхоліну в холінергічних терміналях синоатріального вузла, чутливості холінорецепторів та активності гідролізу парасимпатичного медіатора в синапсах міокарда.

Методика полягає в аналізі змін частоти серцевих скорочень у відповідь на електричне подразнення периферичного відрізка правого блукаючого нерва [127]. Для цього робили розріз по середній лінії шиї і виділяли правий блукаючий нерв, перерізали його на рівні нижнього хряща гортані. Вибір правого блукаючого нерва зумовлений тим, що у щурів він здійснює переважну інервацію правого передсердя і синоатріального вузла, тому більше впливає на автоматизм серця, ніж лівий. Периферичний кінець нерва фіксували шовковою ниткою і поміщали на мідні електроди, міжполюсна відстань між якими становила 4 мм. Електричну стимуляцію проводили приладом ЭСЛ-2 протягом 60 с електричними імпульсами тривалістю 1 мс, частотою 50 Гц, амплітудою 5 В, затримка імпульсів становила 1 мс. Ефективним вважали подразнення, яке зменшувало частоту серцевих скорочень не менше, ніж на 20 ударів за 1 хв. Ефект оцінювали за інтенсивністю брадикардії ($IB_{n.v.}$), величину якої обраховувалась за формулою: $IB_{n.v.}=R-R_{\max.}/R-R_{\text{вих.}}$, де $R-R_{\text{вих.}}$ – середня величина кардіоінтервалів, реєстрованих на електрокардіограмі до електричного

подразнення блукаючого нерва, а R-R_{макс.} – максимальне значення кардіоінтервалу, що реєструвався при стимуляції блукаючого нерва.

2.4.4. Визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді.

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

Вміст ацетилхоліну визначали біологічним методом в міокарді передсердь і шлуночків [7]. Після проведеної декапітації розкривали грудну порожнину тварини, забирали серце і переносили його в чашку Петрі з охолодженим розчином Рінгер-езерину, приготованим *ex tempore*, який мав такий склад: KCl 10 % – 1,4 мл, CaCl₂ 10 % – 1,2 мл, NaHCO₃ 5 % – 4 мл, NaCl – 6,5 г, езерин саліциловокислий – 60 мг, бідистильована вода – до 1 л. В цьому розчині серце відмивали від крові, відділяли передсердя і шлуночки, просушували на фільтрувальному папері і зважували на торзійній вазі.

Гомогенати тканин виготовляли на основі охолодженого безбікарбонатного розчину Рінгера (рН 3,8) з езерином з молярною концентрацією $6 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Пропорція тканини і розчину Рінгера була такою: для передсердь – 0,4 мл розчину на 10 мг тканини, для шлуночків – 1 мл розчину на 100 мг тканини. Центрифужну пробірку з гомогенатом 5 хв витримували в киплячій водянній бані, далі охолоджували під проточною водою і 2 год екстрагували при кімнатній температурі. Екстракт центрифугували 30 хв при 3000 об./хв, відбирали надосадову рідину пастерівською піпеткою і зберігали її в холодильнику. Безпосередньо перед тестуванням екстракти розводили Рінгер-фосфатним розчином в 5 (для шлуночків) і 10 разів (для передсердь).

Тестування екстрактів проводили на прямому м'язі живота жаби не пізніше, ніж на другу добу. Для цього жабу децеребрували, руйнували спинний мозок і обережно розрізали шкіру черевної стінки, щоб не пошкодити прямий м'яз живота. Прошивали ниткою краніальний (разом з

мечовидним відростком грудної кістки) та каудальний кінці прямого м'яза живота, відрізали його разом з мечовидним відростком і переносили в чашку Петрі, заповнену Рінгер-фосфатним буфером. Цей препарат фіксували в скляній камері, заповненій Рінгер-фосфатним буфером і залишали на одну годину для розслаблення при аерації кімнатним повітрям зі швидкістю 60 пухирців повітря за 1 хвилину.

Спочатку визначали чутливість м'яза до приготованих *ex tempore* стандартних розчинів ацетилхоліну. М'яз реагував скороченням, що реєстрували у вигляді кімограми на барабані кімографа. Максимум скорочення спостерігали через 2,5 хв. Після 3 хвилинного контакту м'яза зі стандартним розчином ацетилхоліну рідину в камері заміняли свіжим розчином Рінгера для відмивання та розслаблення м'яза, що тривало 5 хв. Пробу повторювали 4-6 разів до появи постійного за амплітудою скорочення. Використовували м'яз, що був чутливий до концентрації ацетилхоліну не менше $1 \cdot 10^{-8}$ моль/л. Для визначення концентрації медіатора вимірювали величину скорочення м'яза під дією екстракту і два суміжних скорочення на стандартні концентрації ацетилхоліну за допомогою стереоскопічного мікроскопа МБС-9 з окулярною сіткою та точністю до 0,1 мм і будували графік. Досліджувана величина була проекцією на осі абсцис точки, що знаходилася на прямій, яка з'єднувала відомі величини. Кількість речовини виражали в мкмоль/кг свіжої тканин передсердь або шлуночків.

2.4.5. Визначення активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді.

Активність ферментативного гідролізу ацетилхоліну визначали в міокарді передсердь та шлуночків, оцінюючи загальну холінестеразну активність (ХЕА) [91]. Метод ґрунтується на взаємодії ацетилхоліну з лужним розчином гідроксиламінхлориду з утворенням ацетилгідроксамової кислоти, яка в кислому розчині дає з хлорним залізом кольорову реакцію. Інтенсивність забарвлення залежить від концентрації ацетилхоліну. 10 %

гомогенат, приготований на основі фосфатного буфера (рН 7,2) екстрагували 1-ну год при кімнатній температурі, 30 хв центрифугували при 3000 об./хв і використовували надосадову рідину. Контрольна і дослідна пробірки містили: по 0,8 мл бідистильованої води та 0,2 мл екстракту при дослідженні шлуночків, по 0,6 мл бідистильованої води та 0,4 мл екстракту при дослідженні передсердь. В дослідну пробірку додавали ще 1 мл 0,1 % розчин ацетилхоліну хлориду, приготованого на основі фосфатного буфера, що містив 5,5 мкмоль ацетилхоліну. Проби інкубували 1-ну год в термостаті при температурі 38 °С. Далі в дослідну пробірку для припинення реакції додавали 4 мл лужного гідроксиламіну, ретельно перемішуючи, а вміст контрольної переливали в заготовлену пробірку із сумішшю 4 мл лужного гідроксиламіну і 1 мл 0,1 % розчину ацетилхоліну хлориду. Через 3 хв послідовно водили по 2 мл HCl та FeCl₃, а ще через 10 хв фільтрат фотоколориметрували при довжині хвилі 540 нм. Контроль на колір реактивів містив усі реагенти додані у зворотному порядку. Спочатку розраховували відсоток гідролізу ацетилхоліну за формулою: $(E_K - E_D/E_K) \cdot 100$, де E_K – екстинція контролю, E_D – екстинція дослідної проби. Потім визначали кількість гідролізованого ацетилхоліну в ммоль/кг·год, що була пропорційною активності гідролізу, знаючи, що 1 мл 0,1 % розчину ацетилхоліну хлориду, приготованого на основі фосфатного буфера, містив 5,5 мкмоль ацетилхоліну.

2.5. Вивчення стану перекисного окиснення ліпідів та активності антиоксидантної системи у міокарді та сироватці крові

2.5.1. Визначення продуктів перекисного окиснення ліпідів.

Оскільки активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є одним із провідних механізмів некротизування кардіоміоцитів, у тому числі і при гострому адреналіновому пошкодженні, вираженість даного процесу дозволяє оцінити інтенсивність розвитку деструктивних змін у серцевому м'язі. В умовах патології, коли відбувається утворення метаболічно

агресивних вільних радикалів, спостерігаються зміни активності антиоксидантної системи (АОС), яка забезпечує адекватність компенсаторно-приспосувальної реакції тканини шляхом інактивації перекисних метаболітів.

Для оцінки активності перекисного окиснення ліпідів визначали вміст дієнових та трієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів в міокарді шлуночків та сироватці крові. Реакцію антиоксидантної системи оцінювали за активністю каталази в міокарді шлуночків та крові, супероксиддисмутази в міокарді шлуночків, та церулоплазміну в крові, оскільки дані ферменти відіграють провідну роль в інактивації вільних радикалів, пригніченні процесів перекисного окиснення ліпідів і протекції клітинних мембран.

2.5.1.1. Вміст дієнових та трієнових кон'югатів визначали за методом [73]. Принцип методу ґрунтується на здатності до інтенсивного поглинання кон'югованими структурами гідропероксидів ліпідів ультрафіолетових променів при довжині хвилі 233 нм (для ДК) та 275 нм (для ТК) [73]. До 0,4 мл 20 % гомогенату тканини (0,2 мл сироватки крові) додавали 4 мл гептано-ізопропанової суміші (1:1), екстрагували досліджуваний метаболіт при +20 °С протягом 15 хвилин. Після цього в пробірку додавали 2-3 краплі розчину соляної кислоти (рН 2,0) і 2 мл гептану. Інтенсивно струшували і через 30 хвилин після відстоювання та розшарування суміші відділену гептанову фазу тестували на спектрофотометрі СФ-46, вимірюючи оптичну густину при довжині хвилі 233 та 275 нм. Результати підраховували за формулою: $K = D_{233(275)} \cdot V_E / V_G$, де K – концентрація, D – оптична густина (233 нм – для ДК, 275 нм – для ТК), V_E – об'єм гептанового екстракту, V_G – об'єм гомогенату.

Оскільки об'єм гептанового екстракту був однаковим для всіх досліджень і становив 4 мл, а об'єм сироватки крові становив 0,2 мл, то підрахунки проводились за формулою: $K = D_{233(275)} \cdot 20$; об'єм розведеного в 5 разів гомогенату (20 %) становив 0,4 мл, то формула для підрахунку вмісту ДК, ТК в серці мала вигляд: $K = D_{233(275)} \cdot 2$. Отримані дані відображали вміст

даних метаболітів в умовних одиницях на 1 грам тканини шлуночків чи 1 мл сироватки крові ($\text{yo}/\text{кг} \cdot 10^{-3}$ та $\text{yo}/\text{л} \cdot 10^{-3}$ відповідно).

2.5.1.2. Визначення вмісту ТБК-АП проводили за методом, що ґрунтується на здатності цих речовин взаємодіяти у кислому середовищі з тіобарбітуровою кислотою [74]. При цьому утворюється забарвлений триметиновий комплекс із максимумом поглинання при довжині хвилі 535 нм. Фотоколориметрували відділену верхню фазу проти контролю, яким слугував розчин, що складався з 2,0 мл дистильованої води, 2,0 мл 30 % трихлороцтової кислоти та 2,0 мл 0,8 % тіобарбітурової кислоти. Вміст продукту розраховували за формулами: 1) в сироватці крові – $K=64,1 \cdot E_d$ (мкмоль/л); 2) в міокарді шлуночків – $K=85,67 \cdot E_d \cdot 0,1$ (мкмоль/кг), де K – концентрація, E_d – екстинкція дослідної проби, коефіцієнт 0,1 – для 10 % гомогенату тканини.

2.5.1.3. Для визначення активності супероксиддисмутази використовували метод, що ґрунтується на здатності фермента конкурувати з нітротетразолієм синім за супероксидні аніони, які утворюються внаслідок аеробної взаємодії відновленої форми нікотинамідаденіннуклеотиду та феназинметасульфату [97]. У результаті реакції нітротетразолій синій відновлюється з утворенням гідразин-тетразолію. У присутності ферменту відсоток відновлення нітротетразолію синього зменшується. Досліджували 1 мл 10 % гомогенату, приготованого на фосфатному буфері (рН 7,4). У контрольну пробу замість гомогенату брали 0,2 мл фосфатного буферу. Досліджувану суміш фотоколориметрували при довжині хвилі 540 нм. Підрахунки активності ферменту проводили за формулою: $A=(E_K-E_D) \cdot 100/E_K$, де A – активність ферменту, E_K – екстинкція контрольної проби, E_D – екстинкція дослідної проби. Кількість ферменту, що викликала інгібування відновлення нітротетразолію синього на 50 %, приймали за 1 умовну одиницю активності (УО).

2.5.1.4. Активність каталази визначали за методом, який ґрунтується на здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс [58]. Досліджували 10 % гомогенат шлуночків на основі тріс-буфера (рН 7,8) з молярною концентрацією 0,05 ммоль/л та плазму крові. Реакцію запускали додаванням 0,1 мл плазми або гомогенату до 2,0 мл 0,03 % розчину пероксиду водню. Паралельно готували холосту пробу, в яку замість досліджуваного матеріалу вносили 0,1 мл дистильованої води. Через 10 хв реакцію зупиняли додаванням 1,0 мл 4 % молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби, в яку замість пероксиду водню додавали 2,0 мл води. Каталазну активність визначали за формулами $A=(E_x-E_d)/V \cdot t \cdot K$ (для сироватки крові) та $A=(E_x-E_d)/V \cdot t \cdot K \cdot 10$ (для 10 % гомогенату міокарда), де A – активність каталази в кат/л (кат/кг), E_x – екстинкція холостої проби, E_d – екстинкція дослідної проби, V – об'єм проби (0,1 мл), t – тривалість інкубації (600 секунд), K – коефіцієнт молярної екстинкції пероксиду водню ($22,2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), 10 – коефіцієнт для 10 % гомогенату тканини.

2.5.1.5. Активність церулоплазміну визначали за методом, який ґрунтується на здатності окиснення *p*-фенілендіаміну в присутності церулоплазміну, що призводить до утворення забарвлених продуктів пропорційно до активності останнього [57]. Для цього до 0,1 мл сироватки додавали 8,0 мл 0,4 М ацетатного буферу (рН 5,5) та 1,0 мл *p*-фенілендіаміну, пробірку щільно закривали та інкубували при температурі 37 °С одну годину. Для припинення реакції в пробірку додавали 1,0 мл 0,5 % солянокислого гідроксиламіну, добре перемішували та залишали в холодильнику при $t^\circ 4 \text{ }^\circ\text{C}$ на 30 хв. Після цього визначали оптичну густину проти контролю при довжині хвилі 530 нм. Контроль готували змішуючи реактиви у зворотньому порядку. Активність церулоплазміну (мг/л)

обраховували за формулою $A=E \cdot 87,5$, де E – оптична густина дослідної проби.

2.6. Морфометричне дослідження

Для кількісної оцінки ступеня структурних змін в міокарді застосували морфометричне дослідження. Після декапітації тварини, серце промивали у фізіологічному розчині від крові і фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну. Матеріал заливали в парафінові блоки. На мікротомі виготовляли поперечні зрізи товщиною 5-6 мкм через обидва шлуночки на рівні папілярних м'язів, що відповідає ділянці найбільшої активності скоротливих клітинних елементів. Отримані зрізи фарбували за Гейденгайном.

У 20 випадково вибраних полях зору мікропрепарату (збільшення $\times 160$) підраховували кількість кардіоміоцитів, забарвлених в чорний колір. При проведенні підрахунків використовували окулярну вимірювальну вставку із десятьма рівномірно віддаленими вертикальними і горизонтальними лініями. Суму обрахованих клітин ділили на 20, визначаючи відсоток незворотно ушкоджених (некротизованих) кардіоміоцитів [1].

2.7. Статистичний аналіз результатів досліджень

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики [20], визначаючи середнє арифметичне (M), стандартну похибку середнього арифметичного (m), критерій Ст'юдента (t) та показник достовірності різниці між середніми величинами за таблицею Вебера (p). Відмінність між середніми арифметичними величинами вважали достовірною при значенні $p \leq 0,05$. Для розрахунків використовували комп'ютерну програму Microsoft Excel 2007 (США).

РОЗДІЛ 3

ВЕГЕТАТИВНА РЕГУЛЯЦІЯ СЕРЦЯ ГОНАДЕКТОМОВАНИХ САМОК ПРИ РОЗВИТКУ НЕКРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ В МІОКАРДІ НА ТЛІ ЗАМІСНОЇ ГОРМОНОТЕРАПІЇ

При реалізації кардіонекрозогенного ефекту адреналіну в організмі включається цілий комплекс компенсаторно-приспосувальних змін, спрямованих на обмеження негативного впливу катехоламіну. До таких механізмів слід віднести реакцію автономної нервової системи у регуляції серцевим ритмом шляхом зміни активності адренергічної та холінергічної ланок. Відомо, що статеві гормони є одним із факторів, які захищають жіноче серце від надмірних стресорних впливів. Невідомим залишається механізм взаємозв'язку згаданих вище компонентів в умовах пошкодження міокарда, яким чином вони доповнюють, чи, можливо, й обмежують ефекти один одного. Для з'ясування цього питання було вирішено провести математичний аналіз кардіоінтервалограм гонадектомованих самок при моделюванні некротичного процесу в міокарді та застосуванні різних типів замісної гормонотерапії. Тварин, яким видаляли статеві залози, використовували для подальших досліджень не раніше, ніж через 4 тижні після оперативного втручання.

3.1. Вплив гонадектомії та замісної гормонотерапії на показники варіаційної кардіоінтервалометрії

Вплив гонадектомії на функціональний стан серця самок проявився достовірним збільшенням частоти серцевих скорочень, що становило 11,7 % (табл. 3.1).

Про реакцію автономної нервової системи на відсутність гормонопродукуючої функції яєчників свідчила достовірна динаміка усіх показників кардіоінтервалометрії. Величина моди зазнала зменшення,

динаміка була достовірною і становила 9,7 %. Амплітуда моди при цьому збільшилася на 28,2 %, а показник варіаційного розмаху кардіоінтервалів зменшився на 33,3 %.

Таблиця 3.1

Частота серцевих скорочень та показники варіаційної кардіоінтервалометрії у гонадектомованих самок щурів при застосування замісної гормонотерапії (n=6, M±m)

Показник	Групи спостереження			
	ЗГ	ГЕ	ГЕ+Г	ГЕ+Г+ПГ
ЧСС, хв ⁻¹	410±4	458±5 ***	421±5	381±10 *
Мо, · 10 ⁻³ сек	145±2	131±1 ***	143±2	158±4 **
АМо, %	24,5±0,4	31,4±0,4 ***	28,2±0,6 ***	25,4±1,5
ΔХ, · 10 ⁻³ сек	7,5±0,2	5,0±0,3 ***	6,5±0,2 **	8,8±0,3 **
ІН, абс. число	11346±446	24775±2175 ***	15288±658 ***	9350±897
Примітка. * – достовірна відмінність відносно показника тварин зі збереженими гонадами (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001;				

Сукупність описаних змін відображала обмеження холінергічних впливів з боку автономної нервової системи на діяльність синусового вузла та активацію адренергічних. Це в свою чергу сприяло збільшенню напруження регуляторних механізмів, про що свідчило збільшення величини індексу напруження в 2,2 раза.

Щоденне протягом 4-х тижнів введення гексестролу мало значний вплив на досліджувані показники. За таких умов частота серцевих скорочень стала на 8,8 % меншою, а значення моди – на 9,2 % більшим за попередні показники. Описані зміни сприяли відновленню зазначених параметрів кардіоінтервалограми, про що свідчила відсутність достовірної різниці між показниками тварин аналізованої групи, та тієї, що включала особин зі збереженими гонадами (інтактними).

Разом з тим, замісна естрогенотерапія не викликала повного відновлення вихідного балансу активності обох ланок регуляції серця з боку автономної нервової системи. По при зменшення, яке становило 11,3 %, величина

амплітуди моди залишалася на 15,1 % більшою, ніж у тварин зі збереженими гонадами.

Значення варіаційного розмаху кардіоінтервалів за такої корекції достовірно зросло в 1,3 раза, проте залишалося на 13,3 % меншим за аналогічний показник інтактних тварин. Індекс напруження також суттєво зменшився. Різниця між показником гонадектомованих тварин та особин аналізованої групи становила 62,7 %.

Порівняння з інтактними тваринами показало, що, незважаючи на проведення замісної монотерапії та описану динаміку, в гонадектомованих особин зберігалася домінуюча роль адренергічної ланки автономної регуляції в контролі діяльності серця та напруження регуляторних механізмів. Останнє підтверджувалося тим, що значення індексу напруження залишалося на 34,7 % більшим за показник інтактних тварин.

Наступний етап дослідження, який передбачав проведення комбінованої замісної терапії, показав, що одночасне введення гексестролу та прогестерону справило суттєвіший, ніж монотерапія, коригуючий вплив на здатність автономної нервової системи контролювати діяльність серця. За зазначеної схеми величина моди була на 20,6 % більшою, у порівнянні з гонадектомованими особинами, та на 9,0 % переважала показник інтактних. Значення амплітуди моди стало меншим, ніж у гонадектомованих самок, на 23,6 %, але достовірно не відрізнялося від такого у тварин зі збереженими гонадами. Величина варіаційного розмаху кардіоінтервалів при проведенні комбінованої гормонотерапії була достовірно більшою, порівняно з показниками усіх експериментальних груп, зокрема, порівняно з гонадектомованими особинами – на 76,0 %, тими, що отримували гесестрол, – на 35,4 % та інтактними – на 17,3 %.

Вказані зміни, сприяли зменшенню величини інтегрального показника – індексу напруження. Він став меншим, ніж у гонадектомованих, в 2,6 раза, ніж за застосування монотерапії – на 63,5 %, та аналогічним до того, що реєстрували в інтактних тварин.

Збільшення значення моди та зменшення амплітуди моди при застосуванні двох гормональних препаратів відображало ослаблення адренергічного контролю діяльності серця через гуморальний та нервовий канали. Паралельне збільшення варіабельності кардіоінтервалів характеризувало посилення активності блукаючого нерва в регуляції серцевого ритму. Це підтверджувалося розвитком брадикардії. Частота серцевих скорочень у гонадектомованих самок, яким проводилася корекція гексестролом та прогестероном, була на 7,1 % меншою, ніж в інтактних. Разом з тим, це не викликало напруження регуляторних механізмів, про що свідчила відсутність достовірної відмінності індексу напруження, порівняно з інтактними особинами.

Отримані результати показали, що гонадектомія викликає зміни активності обох ланок автономної нервової системи, які характеризуються зростанням ролі адренергічної та зменшення холінергічної ланок в регуляції ритму серця.

Замісна монотерапія гексестролом сприяє відновленню лише частоти серцевих скорочень та величини моди, що доводиться порівнянням з аналогічними параметрами самок зі збереженими гонадами. Про недостатню ефективність монотерапії свідчить збереження домінуючої ролі адренергічної ланки в контролі за діяльністю серця та напруження регуляторних механізмів.

Комбінована замісна гормонотерапія гексестролом та прогестероном сприяє відновленню вихідного балансу активності обох регуляторних ланок автономної нервової системи завдяки зменшенню активності адренергічних та суттєвому збільшенню холінергічних впливів на синусовий вузол, що підтверджується розвитком брадикардії.

3.2. Вплив гонадектомії та замісної гормонотерапії на показники варіаційної кардіоінтервалометрії при розвитку некротичного процесу в міокарді

Наступний етап досліджень включав вивчення особливостей впливу автономної нервової системи на ритмічну діяльність серця при відтворенні некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок введенням кардіотоксичної дози адреналіну. Отримані результати представлені в таблиці 3.2.

Аналіз частоти серцевих скорочень показав, що через 1-ну год після введення адреналіну виникала синусова брадикардія, про що свідчило достовірне зменшення показника на 27,2 %.

При проведенні математичного аналізу кардіоінтервалограм тварин динаміка показників була наступною. Значення моди в гонадектомованих самок на 1-шу годину експерименту збільшилося на 28,2 %, амплітуди моди – на 23,2 %, варіаційного розмаху кардіоінтервалів – на 30,0 %. Зміни, що відбувалися, свідчили про посилення адренергічного контролю діяльності серця з боку автономної нервової системи через нервовий канал та зменшення – через гуморальний, активацію холінергічних впливів. Це призвело до зменшення напруження регуляторних механізмів, про що свідчило зменшення індексу напруження на 32,5 %.

Через 24 год після введення адреналіну частота серцевих скорочень залишалася меншою за показник контролю в даній групі на 18,0 %. Величина моди, незважаючи на тенденцію до зменшення, залишалася більшою на 18,3 %. Амплітуда моди суттєво зменшилася проти попереднього етапу дослідження майже удвічі і стала меншою за вихідне значення на 55,4 %. Показник варіаційного розмаху кардіоінтервалів на даному етапі експерименту переважав попередній на 76,9 % і вихідне значення – в 2,3 рази. Індекс напруження став меншим за контроль в 4,2 рази.

**Частота серцевих скорочень та показники варіаційної
кардіоінтервалометрії у гонадектомованих самок щурів при розвитку
адреналінового пошкодження міокарда (n=6, M±m)**

Період спостереження	Групи спостереження			
	ЗГ	ГЕ	ГЕ+Г	ГЕ+Г+ПГ
ЧСС, хв ⁻¹				
Контроль	410±4	458±5 ^{***}	421±5	381±10 [*]
АДР 1 год	446±5 [#]	360±16 ^{**###}	380±8 ^{**##}	416±11 [#]
АДР 24 год	437±12	388±18 ^{*##}	418±19	445±9 ^{###}
Мо, · 10 ⁻³ сек				
Контроль	145±2	131±1 ^{***}	143±2	158±4 ^{**}
АДР 1 год	135±5	168±8 ^{**##}	159±4 ^{**##}	145±4 ^{**#}
АДР 24 год	138±4	155±8 ^{##}	144±6	134±3 ^{###}
АМо, %				
Контроль	24,5±0,4	31,4±0,4 ^{***}	28,2±0,6 ^{***}	25,4±1,5
АДР 1 год	34,2±1,4 ^{###}	38,7±1,2 ^{*###}	28,8±1,0 [*]	33,2±0,9 ^{##}
АДР 24 год	27,2±0,6 ^{##}	20,2±0,8 ^{***###}	33,8±1,4 ^{**##}	27,0±2,0
ΔX, · 10 ⁻³ сек				
Контроль	7,5±0,2	5,0±0,3 ^{***}	6,5±0,2 ^{**}	8,8±0,3 ^{**}
АДР 1 год	5,5±0,6 [#]	6,5±0,5 [#]	8,3±0,6 ^{**#}	6,5±0,6 ^{##}
АДР 24 год	8,2±0,5 [#]	11,5±0,8 ^{**###}	6,0±0,3 ^{**}	6,8±0,5 ^{##}
ІН, абс. число				
Контроль	11346±446	24775±2175 ^{***}	15288±658 ^{***}	9350±897
АДР 1 год	24030±2129 ^{###}	18692±1856	11621±1481 ^{***#}	18102±1121 ^{*###}
АДР 24 год	12366±851	5952±713 ^{***###}	20432±1884 ^{**#}	15183±1930 [#]
Примітка: * – достовірна відмінність відносно показника тварин зі збереженими гонадами, в межах аналогічного періоду спостереження (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; по горизонталі); # – достовірна відмінність відносно контрольного показника в межах однієї групи (# – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001; по вертикалі)				

У гонадектомованих тварин, яким проводили замісну монотерапію гексестролом, через 1-ну год після введення адреналіну частота серцевих скорочень також зменшилася, це становило 10,8 %. Величина моди зросла на 11,2 %, амплітуди моди – не змінилася, варіаційного розмаху

кардіоінтервалів – збільшилася на 27,7 %, а індексу напруження – зменшилася на 31,6 %.

Через 24 год після введення адреналіну частота серцевих скорочень, значення моди та варіаційного розмаху кардіоінтервалів відновилися, що відбулося завдяки збільшенню першого з них та зменшенню двох останніх. Величина амплітуди моди за таких умов зросла на 19,9 %, а індексу напруження – на 34,3 %.

Порівняно з тваринами, у яких були збережені гонади, більшість показників були достовірно відмінними. При застосуванні гексестролу на 1-шу год розвитку некротичного процесу частота серцевих скорочень, амплітуда моди та індекс напруження були достовірно меншими, що становило, відповідно, 7,2 та 18,8 % і 2,1 раза. Величини моди та варіаційного розмаху кардіоінтервалів переважали порівнювані значення, відповідно, на 17,8 та 50,9 %.

На 24 год експерименту відмінність від тварин, які мали збережені гонади, залишалася суттєвою. Значення амплітуди моди та індексу напруження були більшими на 24,3 та 65,2 % відповідно, а варіаційного розмаху кардіоінтервалів – меншим на 36,6 %.

Така відмінність показувала, що розвиток некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок, які отримували гексестрол, викликав іншого характеру та інтенсивності реакцію автономної нервової системи. На відміну від особин, які мали яєчники, ця група тварин на 1-шу год пошкодження міокарда адаптувалася шляхом зменшення активності адренергічних впливів автономної нервової системи через гуморальні канали, посиленням холінергічних на тлі зменшення напруження регуляторних систем, а на 24 год – посиленням адренергічного контролю та зменшенням холінергічного, що викликало суттєве напруження регуляторних механізмів.

Розвиток некротичного процесу в міокарді на тлі комбінованої замісної гормонотерапії показав наступну динаміку досліджуваних параметрів. Через 1-ну год після введення адреналіну частота серцевих скорочень зросла на

9,2 %, значення моди зменшилося на 9,0 %, амплітуди моди – зросло на 30,7 %, варіаційного розмаху кардіоінтервалів – зменшилося на 35,4 %, а індексу напруження – збільшилося на 93,6 %.

За умов комбінованої замісної гормонотерапії на 24 год після введення адреналіну частота серцевих скорочень була більшою за вихідний показник на 16,8 %, значення моди зменшилося на 17,9 %, а варіаційного розмаху кардіоінтервалів – на 29,4 %. Величина амплітуди моди зросла на 19,9 %, а індексу напруження – на 34,3 %.

Тварини цієї групи відрізнялися від тих, що мали збережені гонади, лише за окремими показниками. Ця відмінність стосувалася абсолютних значень моди та індексу напруження, які реєструвалися на 1-шу год розвитку некротичного процесу. Перше з них було на 7,4 % більшим, а друге – на 32,7 % меншим, ніж у тварин зі збереженими гонадами. На 24 год розвитку некротичного процесу достовірної відмінності абсолютних значень порівнюваних груп тварин не було.

Цікаво, що на 1-шу годину розвитку некротичного процесу частота серцевих скорочень за застосування комбінованої гормонотерапії була на 8,6 % більшою, ніж при проведенні замісної монотерапії. Відповідно до цього значення моди було на 8,8 % меншим. Амплітуда моди була на 15,3 % більшою за порівнюване значення, значення варіаційного розмаху кардіоінтервалів – не відрізнялося, а індексу напруження – на 55,8 % більшим.

На 24 год експерименту відмінність між групами порівняння збереглася лише за величиною амплітуди моди, яка за застосування лише гексестролу з метою заміщення гормонопродукуючої функції гонад була на 20,1 % більшою, що свідчило про значний ступінь централізації управління ритмом серця з боку автономної нервової системи.

Для того, щоб оцінити значення різних видів гормонозамісної терапії в патогенезі розвитку некротичного процесу в міокарді, провели аналіз закономірностей змін описаних показників різних груп.

Динаміка частоти серцевих скорочень, що зображено на рисунку 3.1., у тварин, яким вводили лише гексестрол, була аналогічною тій, що реєструвалася в гонадектомованих самок. В обох випадках закономірність демонструвала розвиток брадикардії на 1-шу год розвитку некротичного процесу та збільшення частоти серцевих скорочень через 24 год після введення адреналіну.

Максимально подібною виявилася закономірність динаміки частоти серцевих скорочень при порівнянні тварин, які мали збережені яєчники та гонадектомованих, які отримували комбіновану замісну гормонотерапію. Незважаючи на достовірну відмінність у контролі, завдяки збільшенню на 1-шу годину реалізації адреналіном кардіотоксичного ефекту цей параметр був статистично аналогічний в порівнюваних групах на обох етапах дослідження.

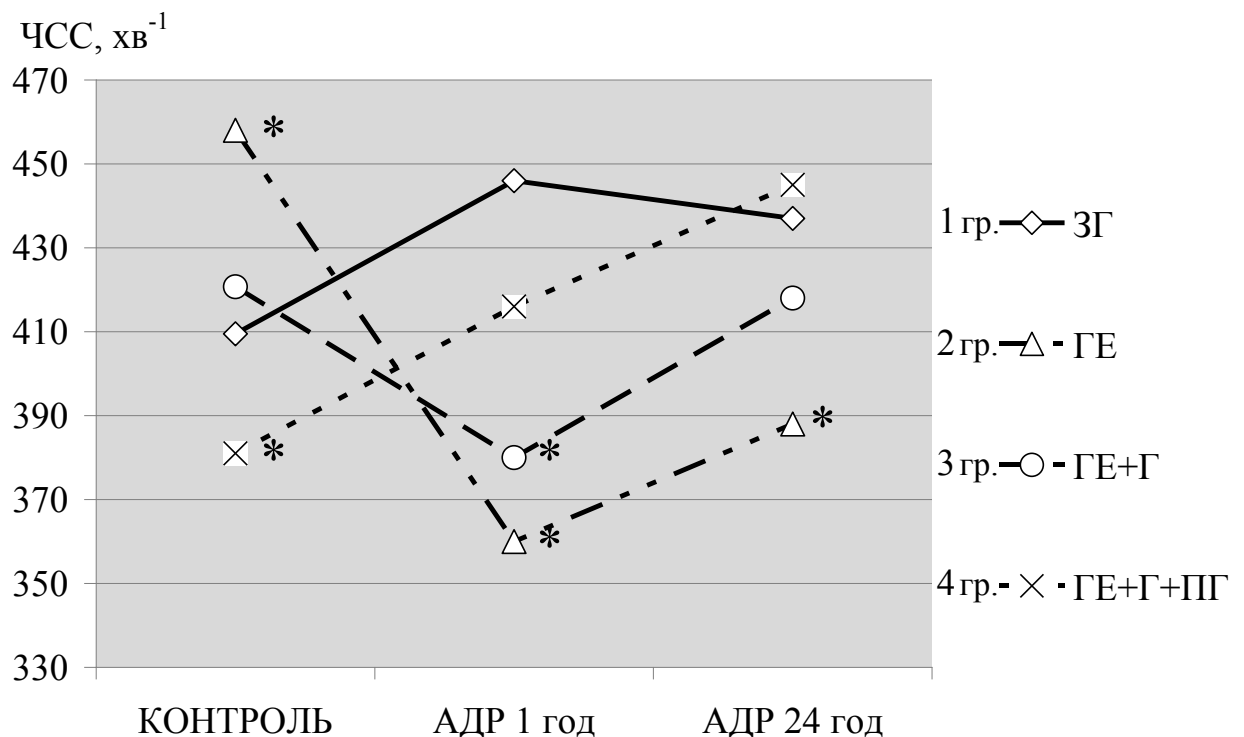


Рис. 3.1. Закономірність змін частоти серцевих скорочень в гонадектомованих самок при розвитку адреналінового пошкодження міокарда на тлі замісної моно- та комбінованої гормонотерапії ((Примітка. На

цьому та наступних рисунках * – достовірна ($p < 0,05$) відмінність величин відносно показників тварин зі збереженими гонадами))

За застосування комбінованої гормонотерапії частота серцевих скорочень на 1-шу год розвитку патологічного процесу в міокарді була достовірно більшою, ніж за введення гексестролу, на 8,6 % ($p < 0,05$). На 24 год модельованої патології за обох видів замісної гормонотерапії частота серцевих скорочень була аналогічною.

Аналіз динаміки значень моди, зображений на рисунку 3.2, показав, що відповідно до величин частоти серцевих скорочень, тип кривої, що відображала зміни в процесі розвитку некротичного процесу в міокарді, був, з одного боку, максимально подібним в гонадектомованих самок та тих, що отримували замісну монотерапію, з іншого – подібним у тварин зі збереженими гонадами та тих, що отримували комбіновану гормонотерапію.

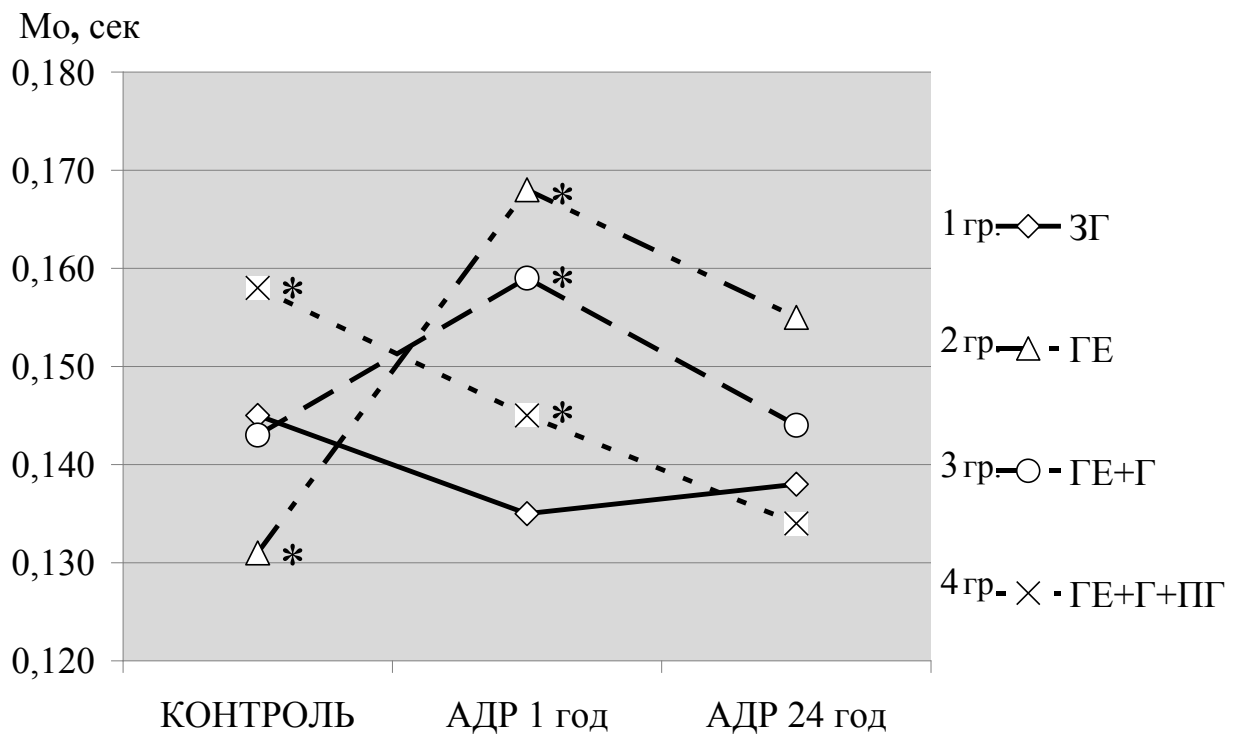


Рис. 3.2. Закономірність змін значень моди в гонадектомованих самок при розвитку адреналінового пошкодження міокарда на тлі замісної моно- та комбінованої гормонотерапії

У першому випадку на 1-шу год експерименту відбувалося суттєве збільшення показника (на 28,2 та 11,2 % відповідно), а в другому – зменшення (на 8,8 та 9,2 % відповідно). Як видно з порівняння, ступінь змін значень моди на 1-шу год розвитку некротичного процесу в двох останніх групах порівняння був майже аналогічним. На 24 год після введення адреналіну в першій групі порівняння динаміка показника демонструвала зменшення значень моди (на 7,8 та 10,0 % проти попереднього етапу спостереження), а в другій – зміни відбувалися лише в гонадектомованих тварин, які отримували комбіновану замісну гормонотерапію.

Важливо, що на 1-шу год розвитку некротичних змін в міокарді значення моди за застосування гексестролу було на 9,7 % ($p < 0,05$) більшим, ніж за застосування комбінованої замісної гормонотерапії. На 24 год експерименту, незважаючи на різноспрямованість змін, показник у цих двох групах достовірно не відрізнявся. Описані вище зміни показали, що залучення гуморального каналу в регуляції діяльності серця автономною нервовою системою суттєво різниться залежно від гормонального фону самок. На 1-шу год модельованої патології він найактивніше залучався за відсутності гонад та проведенні замісної монотерапії, а на 24 год експерименту – в усіх групах, які включали гонадектомованих особин (2, 3 та 4) .

Динаміка величин амплітуди моди показала наступну закономірність (рис. 3.3).

Тип кривої, яка відображала зміни показника у тварин зі збереженими гонадами був аналогічним до такого, що реєструвався в гонадектомованих та особин, які отримували замісну комбіновану гормонотерапію. Так на 1-шу год розвитку некротичного процесу в міокарді цих тварин аналізований показник зріс, щоправда більш інтенсивно у гонадектомованих. Для порівняння це становило відносно контролю 39,6, 23,2 та 30,7 %, відповідно 1, 2 та 4 групи. На 24 год експерименту аналізовані зміни відображали зменшення значень відносно попереднього етапу спостереження, що також

найінтенсивніше відбувалося в гонадектомованих самок. Динаміка становила, відповідно, 25,7 % (1 група), 91,9 % (2 група) та 23,0 % (4 група).

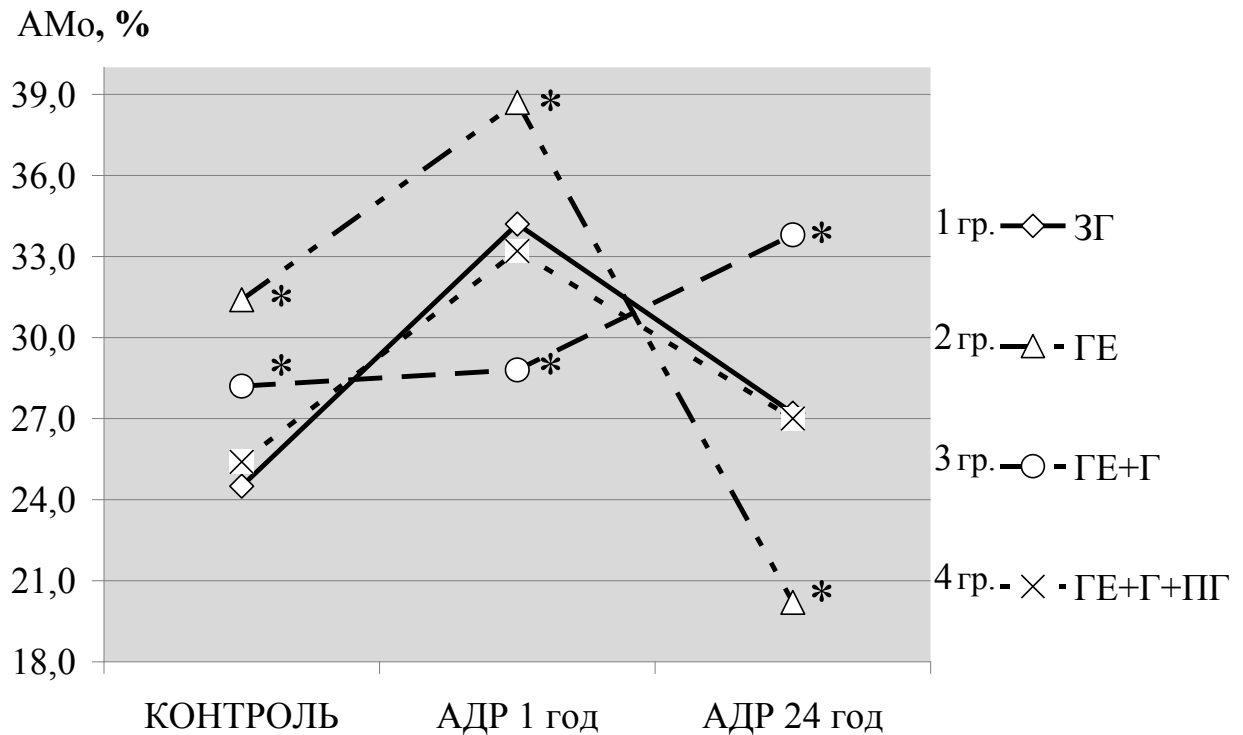


Рис. 3.3. Закономірність змін величини амплітуди моди в гонадектомованих самок при розвитку адреналінового пошкодження міокарда на тлі замісної моно- та комбінованої гормонотерапії

Уведення гексестролу змінило закономірність реакції даного показника як у порівнянні з гонадектомованими, так і відносно тварин зі збереженими гонадами. На 1-шу годину пошкодження міокарда адреналіном амплітуда моди у цих тварин не змінилася, а до 24 год спостереження достовірно зросла, що свідчило про активне залучення нервового каналу в регуляції серця з боку автономної нервової системи та централізації управління ритмом серця.

Важливо, що за даним показником в обидва періоди спостереження була статистично достовірна відмінність між тваринами, які отримували різного виду замісну гормональну терапію. Якщо на 1-шу годину розвитку

некротичного процесу в міокарді значення амплітуди моди було на 15,3 % ($p < 0,05$) більшим у тварин, які отримували гексестрол з прогестероном, то на 24 год даний показник тварин, які отримували комбіновану замісну гормонотерапію, був на 25,2 % ($p < 0,05$) більшим, ніж в особин, яким проводилася замісна гормонотерапія гексестролом. Така закономірність показувала, що за застосування лише гексестролу відбувалася потужна централізація управління серцевим ритмом з боку автономної нервової системи з посиленням адренергічних впливів в період максимальних некротичних змін в міокарді. Уведення ж гексестролу та прогестерону сприяло зменшенню адренергічного контролю діяльності серця на даному етапі розвитку патології.

Динаміка величин варіаційного розмаху кардіоінтервалів, зміни якого демонструють активність блукаючого нерва у регуляції ритмом серця, зображена на рисунку 3.4.

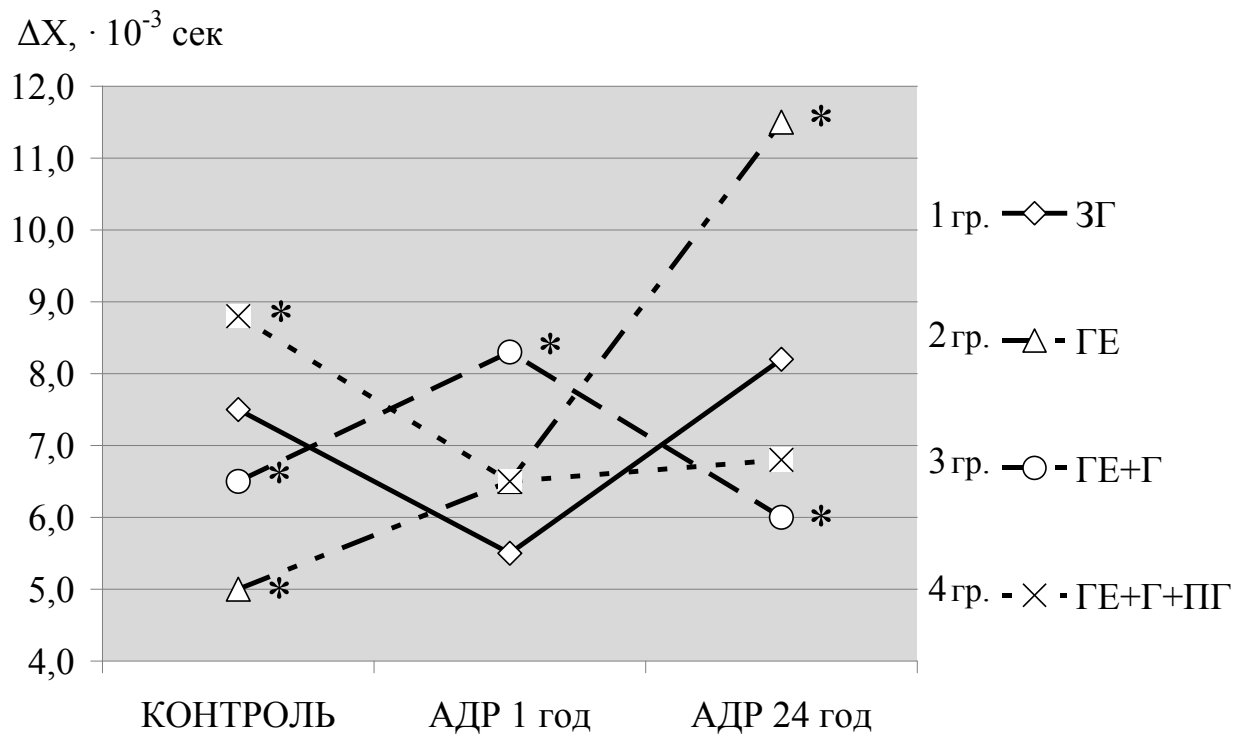


Рис. 3.4. Закономірність змін варіаційного розмаху кардіоінтервалів ΔX в гонадектомованих самок при розвитку адреналінового пошкодження міокарда на тлі замісної моно- та комбінованої гормонотерапії

Встановили, що на 1-шу годину розвитку патологічного процесу в міокарді закономірність змін, зокрема достовірне зменшення даного показника, спостерігали в тварин зі збереженими гонадами (на 36,4 %) та за застосування комбінованої замісної гормонотерапії. Натомість, його достовірне збільшення відбувалося в гонадектомованих та при введенні гексестролу. Достовірної різниці за абсолютними значеннями цього показника між тваринами, які отримували моно- та комбіновану замісну гормонотерапію, не виявили.

На 24 годину експерименту в жодній з груп зміни величини варіаційного розмаху кардіоінтервалів не були подібними за спрямуванням. У тварин зі збереженими гонадами даний показник зріс проти попереднього етапу спостереження на 49,1 % ($p < 0,05$), в гонадектомованих збільшився на 76,9 % ($p < 0,05$), при застосуванні гексестролу зменшився на 38,3 % ($p < 0,05$), при проведенні комбінованої замісної гормонотерапії не змінився. На етапі максимального некротизування міокарда даний показник у тварин незалежно від виду замісної гормонотерапії був аналогічним. Описана вище динаміка показала, що вид замісної гормонотерапії суттєво впливав на ступінь та закономірність реакції холінергічної ланки автономної нервової системи в регуляції ритмом серця при розвитку у ньому некротичного процесу.

Інтегральний показник, яким є індекс напруження, також змінювався залежно від виду замісної гормонотерапії (рис. 3.5).

Проведений аналіз показав подібність графічної кривої у тварин зі збереженими гонадами та особинами, які отримували комбіновану замісну гормонотерапію. На 1-шу годину розвитку некротичного процесу в міокарді даний показник при збережених гонадах збільшувався в 2,2 раза, а при проведенні комплексної замісної гормонотерапії – в 1,9 раза. Разом з тим, на 24 год спостереження у тварин зі збереженими гонадами індекс напруження зменшився проти попереднього рівня в 1,9 раза ($p < 0,001$), а в тих, що отримували гексестрол з прогестероном – достовірно не змінився.

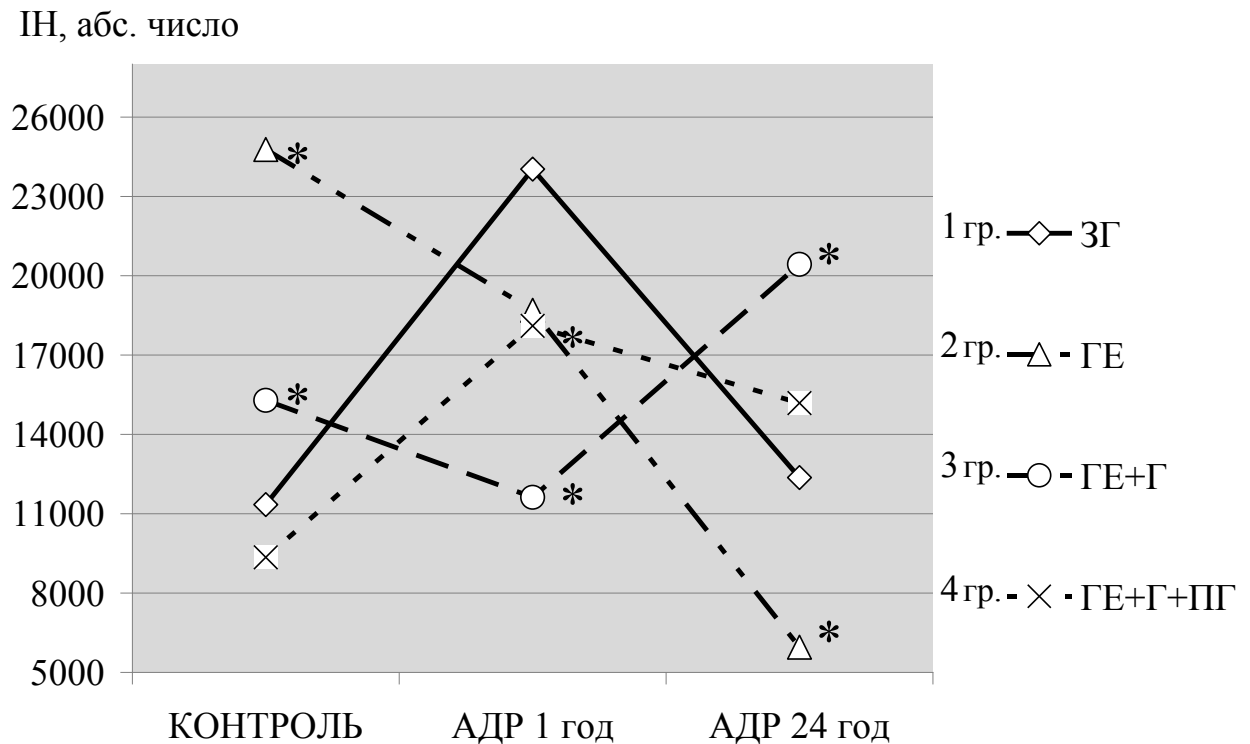


Рис. 3.5. Закономірність змін індексу напруження в гонадектомованих самок при розвитку адреналінового пошкодження міокарда на тлі замісної моно- та комбінованої гормонотерапії

У гонадектомованих тварин індекс напруження зменшувався на обох етапах розвитку некротичного процесу в міокарді, що могло відобразити дисфункцію автономної нервової системи, а при застосуванні гексестролу – зменшення на 1-шу годину експерименту та збільшення на 24 год в 1,8 раза ($p < 0,05$) проти попереднього терміну дослідження.

Значення індексу напруження на 1-шу годину адреналінового пошкодження міокарда при застосуванні лише гексестролу було на 55,8 % ($p < 0,05$) меншим, ніж при застосуванні гексестролу з прогестероном. На 24-ту годину експерименту достовірної відмінності між показниками порівнюваних груп не встановили.

Загалом спрямування змін інтегрального показника показало, що процес пристосування регуляторних систем організму експериментальних тварин до

розвитку некротичного процесу в міокарді за різних типів замісної гормонотерапії суттєво відрізнявся. Зокрема, на етапі гіперадреналінемії (1-ша година після введення адреналіну) при застосуванні комбінованої гормонотерапії виникало зростання напруження регуляторних механізмів, аналогічне до тварин зі збереженими гонадами, а при використанні лише гексестролу – зниження. На етапі максимального пошкодження міокарда (24 год спостереження) за застосування лише гексестролу з метою заміщення недостатньої гормонопродукуючої функції яєчників індекс напруження різко зростав, а за проведення комбінованої гормонотерапії – практично не змінювався при наявній тенденції до зниження.

Резюме

У даному розділі представлені результати дослідження особливостей регуляції серцевого ритму з боку автономної нервової системи при розвитку некротичного процесу в міокарді, викликаного адреналіном, в гонадектомованих самок в умовах корекції недостатньої гормонопродукуючої функції яєчників моно- (гексестрол) чи комбінованою (гексестрол з прогестероном) замісною гормонотерапією. В якості критеріїв для оцінки балансу активності адренергічної та холінергічної ланок було взято показники, отримані шляхом математичного аналізу кардіоінтервалограми: мода, амплітуда моди, варіаційний розмах кардіоінтервалів, індекс напруження. Окремо здійснювали аналіз динаміки частоти серцевих скорочень.

За результатами проведених досліджень можна стверджувати наступне.

1. Гонадектомія самок має наслідком посилення адренергічних та зменшення холінергічних впливів з боку автономної нервової системи на діяльність серця та напруження регуляторних механізмів. Замісна монотерапія гексестролом не викликає відновлення вихідного вегетативного балансу, посилення при цьому активності холінергічної ланки автономної регуляції на тлі збереження високої активності адренергічної викликає

значне напруження регуляторних механізмів. Застосування комбінованої гормонозамісної терапії відновлює баланс активності обох ланок регуляції.

2. Розвиток некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок супроводжується суттєвим зменшенням адренергічного контролю діяльності серця з одночасним посиленням холінергічного, що викликає різке зменшення напруження регуляторних механізмів і відображає дисфункцію автономної нервової системи. Проведення замісної монотерапії гексестролом не відновлює закономірність природних механізмів регуляції діяльності серця з боку автономної нервової системи при розвитку некротичного процесу в міокарді, зберігаючи значний вплив адренергічної та обмеження холінергічної ланок. Комбінована замісна гормонотерапія сприяє максимальному при пошкодженні міокарда адреналіном наближенню абсолютних значень та характеру динаміки показників кардіоінтервалометрії до тих, які реєструються у тварин зі збереженими гонадами.

Результати досліджень, наведені в даному розділі, опубліковані в роботах [86, 123].

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ГОНАДЕКТОМІЇ ТА ЗАМІСНОЇ ГОРМОНОТЕРАПІЇ НА ЧУТЛИВІСТЬ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ ПОШКОДЖЕНОГО АДРЕНАЛІНОМ СЕРЦЯ САМОК ЩУРІВ

Встановлена відмінність між тваринами з різним гормональним фоном за показниками варіаційної кардіоінтервалометрії може ґрунтуватися на різній чутливості міокардіальних холінорецепторів синусового вузла. Для вивчення механізму таких змін провели дослідження чутливості серця до ендogenous та екзогенного ацетилхоліну, що дозволяє скласти орієнтовне уявлення про резерви медіатора в холінергічних терміналях, які підходять до кардіоміоцитів синоатріального вузла, чутливість постсинаптичних холінорецепторів та, опосередковано, про активність ферментативного гідролізу парасимпатичного медіатора ацетилхоліну. Чутливість холінорецепторів синусового вузла до ендogenous ацетилхоліну оцінювали за інтенсивністю брадикардії, яка виникала при електричному подразненні блукаючого нерва, а реакцію серця на екзогенний ацетилхолін – за інтенсивністю та тривалістю брадикардії, якою відповідало серце на внутрішньовенне введення ацетилхоліну.

4.1. Особливості реакції серця гонадектомованих самок на подразнення блукаючого нерва при розвитку некротичного процесу на тлі замісної гормонотерапії

Перший етап досліджень даного спрямування провели на гонадектомованих особинах з метою вивчення впливу різкого зниження гормонопродукуючої функції яєчників на здатність синусового вузла реагувати брадикардією у відповідь на електричне подразнення блукаючого нерва. Результати даного дослідження, представлені в таблиці 4.1.

Інтенсивність брадикардії при електричній стимуляції блукаючого нерва в гонадектомованих самок при моделюванні некротичного пошкодження міокарда адреналіном та проведенні замісної моно- та комбінованої гормонотерапії ($M \pm m$, абс. число; $n=6$)

Період спостереження	Групи спостереження			
	ЗГ	ГЕ	ГЕ+Г	ГЕ+Г+ПГ
Контроль	6,44±0,21 1	3,70±0,04 2	5,16±0,17 3	6,09±0,12 4
АДР 1 год	6,73±0,09 5	5,65±0,10 6	6,14±0,15 7	6,71±0,18 8
АДР 24 год	4,43±0,20 9	2,71±0,07 10	3,56±0,07 11	4,13±0,09 12

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

Встановили, що серце оваріектомованих тварин відповідало на дане втручання різким зниженням частоти серцевих скорочень. Інтенсивність брадикардії була на 42,6 % меншою, ніж у тварин зі збереженими гонадами.

Замісна гормонотерапія гексестролом призвела до достовірного збільшення цього показника на 39,5 %. Разом з тим, абсолютне значення інтенсивності брадикардії виявилось на 19,9 % меншим, ніж аналогічний показник самок, що мали збережені гонади.

Одночасне застосування гексестролу та прогестерону з метою заміщення недостатньої гормонопродукуючої функції яєчників сприяло тому, що у відповідь на електричну стимуляцію блукаючого нерва інтенсивність брадикардії підвищила на 64,6 % у порівнянні з гонадектомованими

тваринами та забезпечила на 18,0 % вищий рівень аналізованого показника ніж у самок, що отримували монотерапію (гексестрол). Слід відмітити, що за застосування комбінованої замісної гормонотерапії інтенсивність брадикардії, яка виникала при електричній стимуляції правого блукаючого достовірно не відрізнялася від такої, що реєстрували у тварин зі збереженими гонадами. Даний факт свідчив про абсолютну ефективність застосованої комбінації гормонів для відновлення холінергічних ефектів, пов'язаних із даним втручанням.

В наступному блоці досліджень провели вивчення змін реактивності синусового вузла серця самок, у яких моделювали адреналінове пошкодження міокарда.

У тварин, які мали збережені гонади, на 1-шу годину розвитку некротичного процесу аналізований показник достовірно не змінився. На 24 год після введення адреналіну відбулося достовірне зменшення інтенсивності брадикардії, яка виникала при електричній стимуляції блукаючого нерва, що становило 51,9 %.

Серце гонадектомованих самок на 1-шу годину модельованої патології відповідало на стимуляцію блукаючого нерва брадикардією, інтенсивність якої була на 52,7 % більшою за вихідний показник. Прогресування некротичного процесу мало наслідком різке зменшення чутливості синусового вузла до стимуляції блукаючого нерва. Величина інтенсивності брадикардії на даному етапі експерименту зменшилася в 2,1 раза. Важливо, що значення аналізованого показника гонадектомованих тварин було достовірно меншим за вихідне. Різниця становила 36,5 %.

На тлі проведеної замісної монотерапії гексестролом розвиток некротичного процесу в міокарді (1-на година після введення адреналіну) викликав зростання інтенсивності брадикардії, яка виникала при стимуляції блукаючого нерва. Хоча й приріст аналізованого показника на цьому етапі був незначний, він становив 19,0 %, проте зміни були достовірними. Прогресування некротично-дистрофічного процесу в серці самок на даному

тлі характеризувалося суттєвим зменшенням інтенсивності брадикардії, яка виникала при стимуляції блукаючого нерва. Динаміка показника становила 72,5 %. Слід зауважити, що абсолютне значення аналізованого показника на цьому етапі експериментального дослідження було достовірно меншим за те, що реєстрували в контролі даної групи тварин. Відмінність була достовірною і дорівнювала 44,9 %.

За застосування комбінації гормональних препаратів, що включала гексестрол та прогестерон, зміни були наступними. На 1-шу годину після введення адреналіну інтенсивність брадикардії при стимуляції блукаючого нерва незначно, проте достовірно, зростає. Різниця між даним етапом експерименту та контролем становила 10,2 %. Через 24 год після введення адреналіну ступінь реактивності синусового вузла на даний вплив зменшився. Величина інтенсивності брадикардії була достовірно меншою за попередній показник на 62,5 % та контрольне значення цієї групи тварин – на 47,5 %.

Для визначення впливу гонадектомії та ефективності різних видів замісної гормонотерапії з метою корекції перебігу некротичного процесу в міокарді був проведений порівняльний аналіз динаміки даного показника та абсолютних його значень в усіх експериментальних групах тварин на 1 та 24 год після введення кардіотоксичної дози адреналіну. Головним об'єктом при порівнянні були показники тварин, що мали збережені гонади. Графічне відображення зазначеного вище подано на рисунку 4.1.

Порівнявши спрямування змін показника, побачили певну відмінність між аналізованими групами та групою порівняння. Якщо у тварин зі збереженими гонадами розвиток некротичного процесу в міокарді на 1-шу годину не викликав достовірних змін інтенсивності брадикардії, яка виникала при електричній стимуляції блукаючого нерва, то в умовах гонадектомії та застосуванні моно- і комбінованої замісної гормонотерапії даний показник змінився. Динаміка була однотипною і демонструвала зростання даної

величини. Ступінь змін був різний у 2, 3 та 4 групах (рис. 4.1) і залежав від величини контрольного показника.

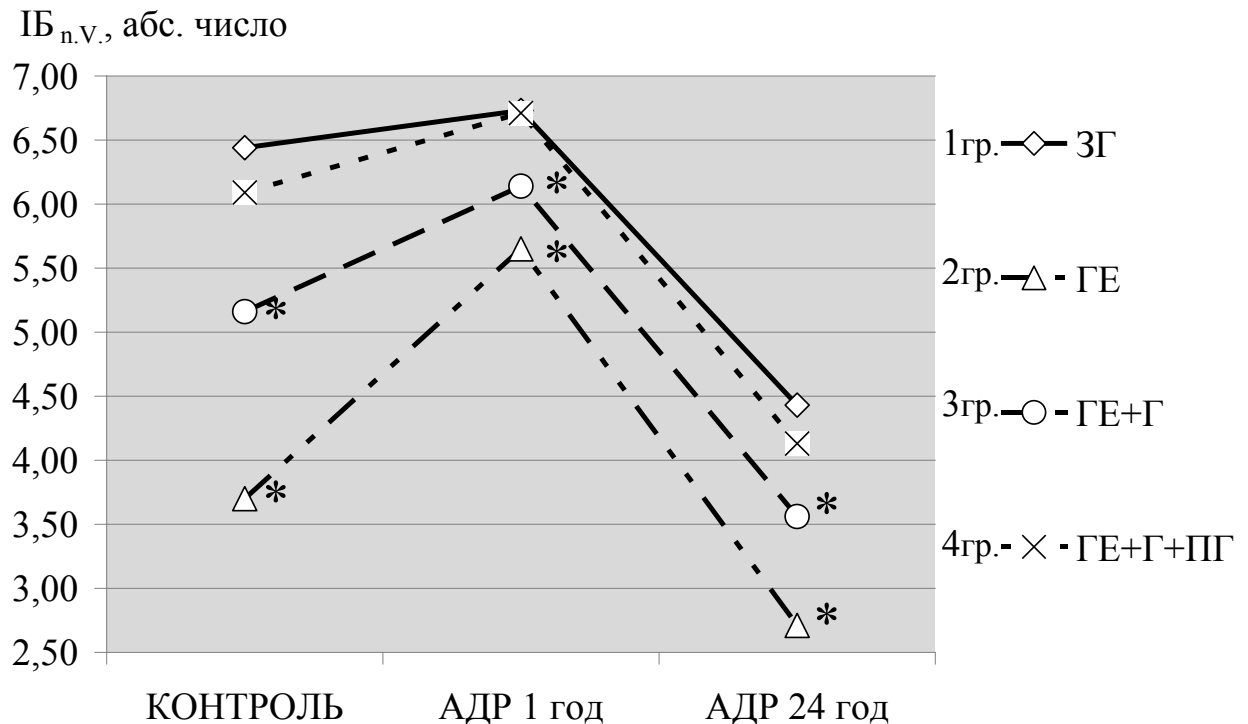


Рис. 4.1. Динаміка інтенсивності брадикардії при електричній стимуляції блукаючого нерва за умов розвитку адреналінового пошкодження міокарда, гонадектомії та замісної моно- та комбінованої гормонотерапії

На 1-шу годину адреналінового пошкодження міокарда найінтенсивніші зміни, які відображали збільшення чутливості синусового вузла до стимуляції блукаючого нерва, виникали в гонадектомованих тварин (52,7 %), меншого ступеня – при проведенні замісної монотерапії гексестролом (19,0 %), ще менші – при застосуванні комбінованої замісної гормонотерапії (10,2 %). Інтенсивність брадикардії, якою відповідало серце гонадектомованих тварин на стимуляцію блукаючого нерва, була на 19,1 % меншою, ніж у тварини зі збереженими гонадами.

За застосування замісної монотерапії гексестролом цей показник також був достовірно меншим, ніж у групи порівняння, що становило 9,6 %. Слід сказати, що на даному етапі розвитку патологічних змін в міокарді достовірної різниці за даним показником між тваринами зі збереженими

гонадами, та тими, що отримували комбіновану замісну гормонотерапію, не було.

Одночасне застосування гексестролу та прогестерону сприяло тому, що, незважаючи на суттєвішу динаміку інтенсивності брадикардії в тварин, які отримували лише гексестрол, абсолютне значення аналізованого показника при проведенні комбінованої замісної гормонотерапії було достовірно більшим, а саме на 9,3 %, що вказувало на більшу ефективність комбінованої замісної гормонотерапії і підтверджувалося відсутністю достовірної відмінності від показника тварин зі збереженими гонадами.

На 24-ій годині перебігу некротичного процесу в тварин усіх груп зміни показника були однотипними, вони демонстрували зменшення інтенсивності брадикардії у відповідь на електричну стимуляцію блукаючого нерва. Ступінь таких змін також залежав від гормонального фону.

Аналогічно до попереднього періоду спостереження найбільш вираженою була динаміка в гонадектомованих особин (2,1 раза), менш інтенсивною – за застосування замісної монотерапії гексестролом (72,5 %), ще меншою – при проведенні комбінованої замісної гормонотерапії (62,5 %). Для порівняння, у тварин зі збереженими гонадами інтенсивність змін аналогічного спрямування становила 51,9 %.

Загалом, про більшу ефективність комбінованої замісної гормонотерапії свідчив той факт, що величина інтенсивності брадикардії у тварин цієї групи була достовірно більшою, ніж у особин, які отримували лише гексестрол, на 16,0 % та гонадектомованих – на 53,4 %, при відсутності такої різниці у порівнянні з тваринами, що мали збережені гонади. Динаміка аналізованого показника в самок, яким вводили гексестрол та прогестерон мала максимально наближений за спрямуванням характер до того, що характеризував некастрованих тварин, це ж стосувалося і абсолютних значень інтенсивності брадикардії.

4.2. Чутливість пошкодженого адреналіном серця гонадектомованих самок до внутрішньовенного введення ацетилхоліну за різних типів замісної гормонотерапії

Результати досліджень інтенсивності брадикардії, яка виникала при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну, подані в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Інтенсивність брадикардії при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну в яремну вену в гонадектомованих самок при розвитку некротичного процесу на тлі замісної моно- та комбінованої гормонотерапії (M±m, абс. число; n=6)

Період спостереження	Групи спостереження			
	ЗГ	ГЕ	ГЕ+Г	ГЕ+Г+ПГ
Контроль	4,26±0,06 1	3,13±0,03 2	2,93±0,04 3	4,04±0,06 4
АДР 1 год	3,86±0,05 5	4,05±0,07 6	3,59±0,12 7	3,19±0,14 8
АДР 24 год	4,31±0,06 9	3,94±0,02 10	3,91±0,05 11	4,04±0,07 12

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

Аналіз змін, викликаних гонадектомією, показав, що різке зниження рівня естрогенів мало наслідком достовірне зменшення інтенсивності негативної хронотропної реакції серця на екзогенний ацетилхолін. Динаміка становила 36,1 %.

Проведення замісної монотерапії гексестролом не відновило чутливості серця до введеного ацетилхоліну, а навпаки, спровокувало подальше його

пригнічення. Даний показник був не тільки на 45,4 % меншим, ніж у тварин зі збереженими гонадами, але й на 6,8 % меншим, ніж у гонадектомованих особин.

За застосування комбінованої замісної гормонотерапії інтенсивність брадикардії у відповідь на введення ацетилхоліну зросла. Величина приросту показника становила 29,1 % порівняно з гонадектомованими особинами та 37,9 % відносно показника тварин, корекція гормонального фону яких передбачала введення гексестролу. Слід зазначити, що одночасне введення гексестролу та прогестерону не забезпечило відновлення вихідного значення даного параметру діяльності синусового вузла. Хоча й відмінність величин була мінімальною, показник тварин зі збереженими гонадами залишався достовірно більшим, ніж при проведенні комбінованої замісної гормонотерапії, на 5,5 %.

Порушення гормонального фону спричинило достовірні зміни показника тривалості брадикардії, що супроводжувала введення екзогенного ацетилхоліну.

Результати, представлені в таблиці 4.3., показали, що видалення статевих залоз спричинило достовірне зменшення тривалості негативного хронотропного ефекту, яким відповідало серце гонадектомованих особин на внутрішньовенне введення ацетилхоліну. Різниця абсолютних значень некастрованих та кастрованих тварин становила 33,5 %.

Застосування гексестролу з метою корекції гормонального фону не сприяло відновленню аналізованого показника. Навпаки, його абсолютне значення стало ще меншим. Відмінність від величини показника тварин зі збереженими гонадами склала 1,7 раза, а від показника гонадектомованих самок – 27,0 %. Це нагадувало закономірність, яку виявили при аналізі абсолютних значень інтенсивності брадикардії.

Одночасне застосування гексестролу та прогестерону було досить ефективним. Тривалість брадикардії за таких умов зросла. Порівняно з гонадектомованими самками дана величина була на 60,3 % більшою, а

порівняно з гонадектомованими тваринами, які отримували лише гексестрол – в 2 рази. Слід зазначити, що за даного виду корекції гормонального фону тривалість брадикардії при введенні ацетилхоліну була також на 20,1 % більшою, ніж у тварин зі збереженими гонадами.

Таблиця 4.3

Тривалість брадикардії при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну в яремну вену в гонадектомованих самок при моделюванні некротичного пошкодження міокарда адреналіном та проведенні замісної моно- та комбінованої гормонотерапії (M±m, абс. число; n=6)

Період спостереження	Групи спостереження			
	ЗГ	ГЕ	ГЕ+Г	ГЕ+Г+ПГ
Контроль	23,9±0,9 1	17,9±0,3 2	14,1±0,2 3	28,7±1,1 4
АДР 1 год	14,1±0,2 5	26,0±0,6 6	17,5±0,5 7	13,8±0,5 8
АДР 24 год	21,8±0,6 9	32,1±1,0 10	25,0±0,6 11	24,0±0,7 12

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

При розвитку некротичного процесу в міокарді обидва показники зазнавали змін.

У гонадектомованих тварин на 1-шу годину розвитку некротичного процесу в міокарді інтенсивність брадикардії, яка виникала при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну, зросла. Зміни були достовірними і становили 29,4 %. На 24 годину спостереження достовірної динаміки даного

показника не спостерігали і він залишався більшим за вихідне значення на 25,9 %.

У тварин, яким проводили замісну монотерапію гексестролом, величина інтенсивності брадикардії на 1-шу годину адреналінового пошкодження міокарда також збільшилася, зміни були достовірними, приріст становив 22,5 %. Прогресування некротичного процесу в міокарді (24 години спостереження) відбувалося на тлі подальшого зростання абсолютного значення даного показника. Різниця відносно контролю зростає до 33,5 %.

При застосуванні комбінованої замісної гормонотерапії на 1-шу годину розвитку некротичного процесу в міокарді інтенсивність брадикардії при дії екзогенного ацетилхоліну стала на 26,7 % більшою за контрольне значення цієї групи тварин. На 24 год експерименту (прогресування некротично-дистрофічних змін в міокарді) інтенсивність брадикардії, яка виникала у відповідь на дію екзогенного ацетилхоліну, стала більшою за попереднє значення. Це сприяло тому, що достовірної різниці між цим етапом дослідження та контрольним значенням показника даної групи не було.

Аналіз закономірностей динаміки отриманих величин інтенсивності брадикардії залежно від гормонального фону, графічні зображення яких наведені на рисунку 4.2, показав суттєву відмінність між експериментальними групами.

У гонадектомованих тварин, та особин, що отримували лише гексестрол, на 1-шу годину розвитку некротичного процесу в міокарді даний показник збільшувався. Інтенсивнішими зміни були в гонадектомованих щурів. На 24-ту годину спостереження за застосування замісної монотерапії гексестролом даний показник продовжував збільшуватися, а в гонадектомованих залишався без змін.

Спрямування змін аналізованого показника в тварин, які мали збережені гонади, було подібним до того, що реєстрували в особин, які отримували гексестрол з прогестероном. В обох випадках на 1-шу годину адреналінового пошкодження міокарда інтенсивність брадикардії, яка виникала при введенні

ацетилхоліну, достовірно зменшувалася (на 10,4 та 26,7 %, відповідно).

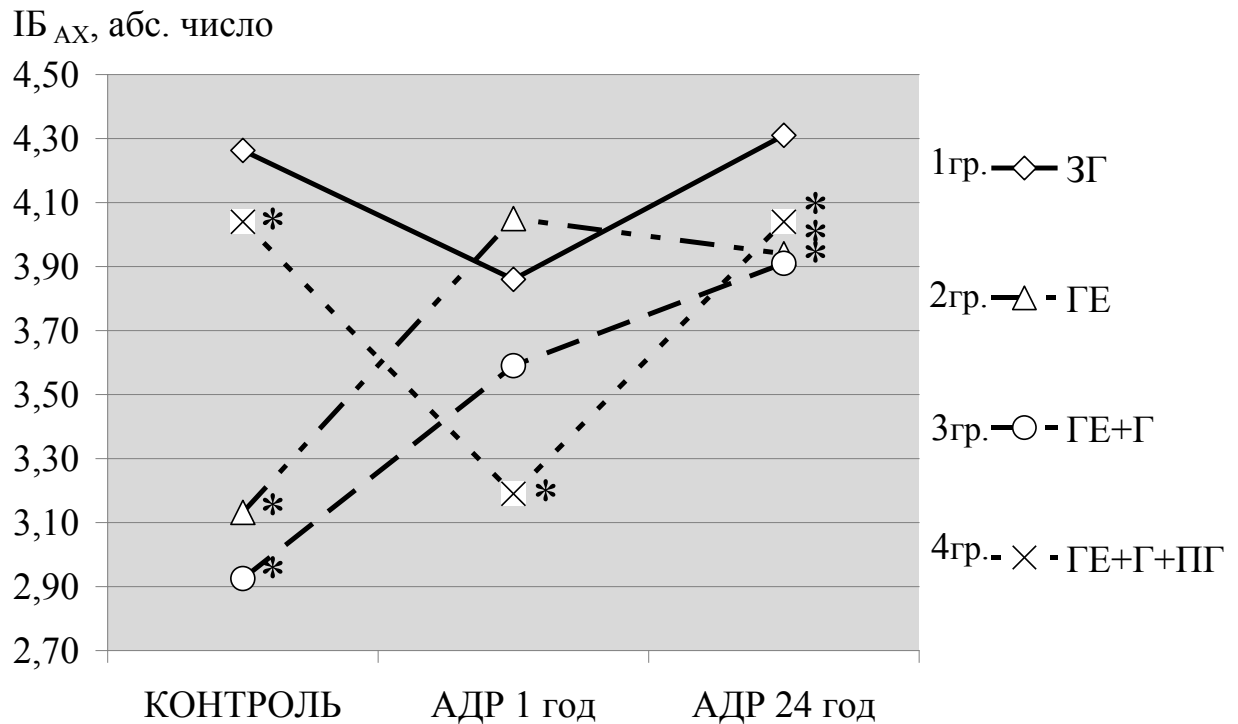


Рис. 4.2. Динаміка інтенсивності брадикардії при введенні ацетилхоліну в яремну вену за умов розвитку адреналінового пошкодження міокарда, гонадектомії та замісної гормонотерапії

Інтенсивнішими, як видно, були зміни в тварин, які отримували комбіновану замісну гормонотерапію. На 24 год модельованого патологічного процесу спостерігалася однотипне збільшення даного показника, що сприяло його відновленню. Незважаючи на подібність динаміки, абсолютні значення тварин порівнюваних груп достовірно відрізнялися. За застосування комбінованої замісної гормонотерапії на 1 та 24 год адреналінового пошкодження міокарда даний показник залишався меншим, ніж у тварин зі збереженими гонадами, відповідно на 21,0 та 6,7 %.

Аналіз значень тривалості брадикардії в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарда гонадектомованих особин показав наступне. На 1-шу годину експерименту час, протягом якого реєстрували негативний хронотропний ефект при введенні ацетилхоліну, був на 45,3 %

більшим за вихідне значення даної групи тварин (табл. 4.3). На 24-ту годину розвитку некротичного процесу в міокарді вищезгадані тенденція зберігалася і відмінність від контролю зросла до 79,3 %.

У тварин, які з метою корекції гормонального фону отримували лише гексестрол, даний показник на 1-шу годину адреналінового пошкодження міокарда достовірно збільшився, що становило 24,1 %. Через 24 години після введення адреналіну час, протягом якого спостерігали розвиток брадикардії під впливом екзогенного ацетилхоліну, переважав контрольне значення на 77,3 %.

Застосування комбінованої замісної гормонотерапії сприяло тому, що на 1-шу годину адреналінового пошкодження міокарда величина аналізованого параметру діяльності синусового вузла зменшилася в 2,1 раза. На 24-ту годину спостереження даний показник зріс на 73,9 %. Менш інтенсивний приріст показника на даному етапі розвитку патологічного процесу в міокарді не сприяв його відновленню, про що свідчило достовірно менше його значення відносно контролю (на 19,6 %)

Для більш об'єктивної оцінки ефектів, викликаних гонадектомією та застосуванням різних типів замісної гормональної терапії, було проведено порівняльний аналіз абсолютних значень та типів динаміки показників тривалості брадикардії, викликаної екзогенним ацетилхоліном, при моделюванні некротичного процесу в міокарді, що відображало особливості адаптації холінорецепторів синусового вузла і серця загалом до змодельованих умов (рис. 4.3).

Встановили, що динаміка даного показника залежала не тільки від наявності чи відсутності яєчників, але й типу замісної гормональної терапії. У гонадектомованих особин та тих, що отримували лише гексестрол, закономірність змін була подібною. В обох випадках спостерігали динамічне зростання тривалості брадикардії на 1 та 24-ту годину розвитку некротичного процесу в міокарді. Разом з тим, інтенсивність приросту показника при проведенні замісної монотерапії гексестролом і на 1, і на 24-ту годину

експерименту була меншою, ніж у гонадектомованих тварин, абсолютні значення відрізнялися, відповідно, на 48,6 та 28,4 %. В обох випадках на 1-шу годину експерименту тривалість брадикардії була достовірно більшою, ніж у тварин зі збереженими гонадами. У випадку гонадектомії це дорівнювало 84,4 %, при застосуванні замісної монотерапії – 24,1 %. На 24-ту годину експерименту аналізовані значення були більшими, ніж у тварин зі збереженими гонадами, відповідно на 47,2 та 14,7 %.

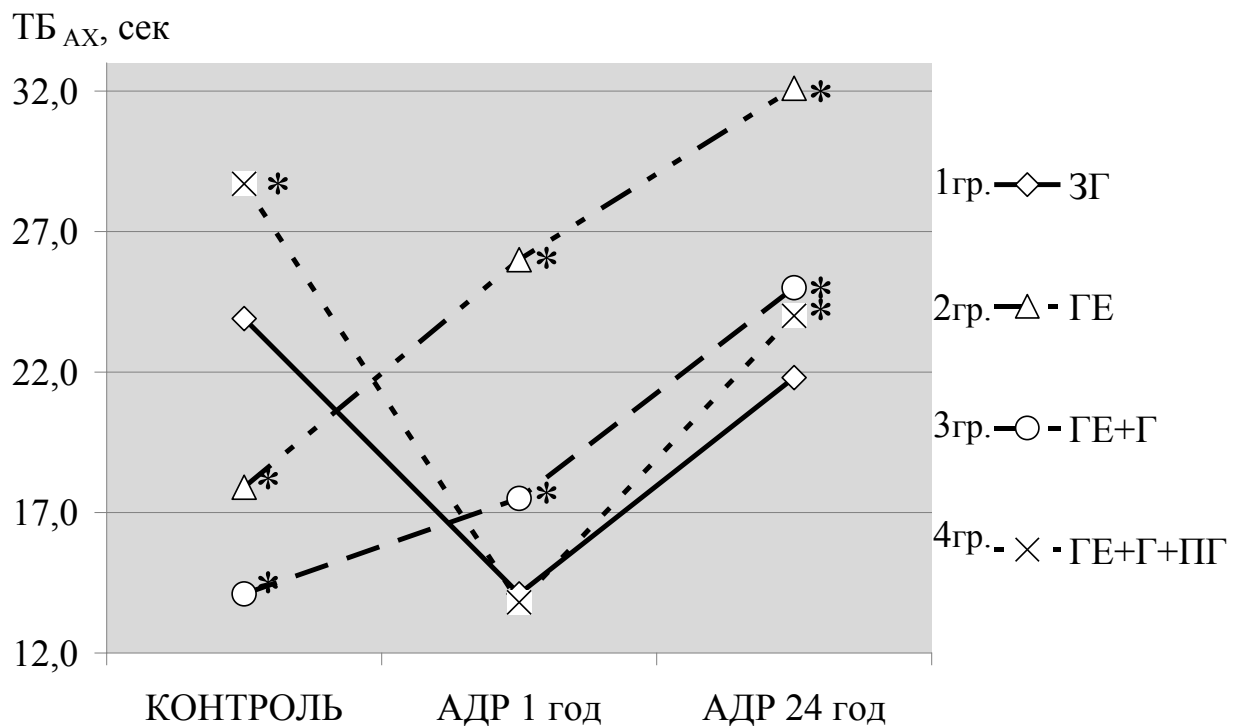


Рис. 4.3. Динаміка показника тривалості брадикардії при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну в яремну вену за умов розвитку адреналінового пошкодження міокарда, гонадектомії та замісної гормонотерапії

Динаміка показника у тварин зі збереженими гонадами була аналогічною тій, що відображала стан тварин, які отримували одночасно гексестрол та прогестерон. На 1-шу годину розвитку некротичного процесу у тварин зі збереженими гонадами реєстрували зменшення тривалості брадикардії на 69,5 %, а на 24-ту годину експерименту – збільшення на

54,6 %. Інтенсивнішими, враховуючи попередній аналіз даних таблиці, були зміни в гонадектомованих особин, які отримували комбіновану замісну гормонотерапію. Разом з тим, достовірної різниці на 1-шу годину експерименту між тваринами цих груп не було, а на 24-ту годину спостереження аналізоване значення тварин, що отримували комбіновану замісну гормонотерапію, було на 10,1 % більшим.

Порівняння абсолютних значень тривалості брадикардії у тварин, які отримували різні типи замісної гормонотерапії, показало, що на 1-шу годину розвитку некротичного процесу в міокарді при застосуванні лише гексестролу даний показник був на 26,8 % більший, ніж при застосуванні комбінованої гормонотерапії. На 24-ту год експерименту порівнювані значення достовірно не відрізнялися.

Резюме

У даному розділі представлені результати дослідження впливу гонадектомії та різних типів замісної гормонотерапії на чутливість синусового вузла до подразнення блукаючого нерва та внутрішньовенного введення ацетилхоліну в умовах відтворення некротичного процесу в міокарді самок щурів. Оцінка функціонального стану холінорецепторів синусового вузла була проведена на основі аналізу абсолютних значень та динаміки інтенсивності брадикардії та її тривалості.

На підставі отриманих результатів можна зробити наступні проміжні висновки:

1. Гонадектомія зменшує здатність серця самок реагувати брадикардією на стимуляцію блукаючого нерва та введення ацетилхоліну. Замісна монотерапія гексестролом сприяє збільшенню чутливості серця до стимуляції блукаючого нерва та послаблює інтенсивність негативного хронотропного ефекту при дії екзогенного ацетилхоліну. Корекція гормонального фону введенням гексестролу та прогестерону збільшує, але не відновлює, чутливість синусового вузла до холінергічних впливів.

2. Розвиток некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок на тлі замісної монотерапії гексестролом відбувається за аналогічної динаміки але меншої, ніж при наявності гонад, чутливості серця до електричної стимуляції блукаючого нерва. Реакція пошкодженого адреналіном серця на екзогенний ацетилхолін при застосуванні гексестролу змінюється аналогічно до такої, що реєструється в гонадектомованих особин.

3. Проведення комбінованої замісної гормонотерапії гексестролом та прогестероном не змінює закономірностей реакції серця гонадектомованих самок на стимуляцію блукаючого нерва та екзогенний ацетилхолін в динаміці розвитку некротичного процесу в міокарді, проте інтенсивність брадикардичного ефекту у відповідь на введення ацетилхоліну є меншою, ніж у тварин зі збереженими гонадами.

Результати досліджень, наведені в даному розділі, опубліковані в роботах [126, 132].

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ ЗАМІСНОЇ МОНО- ТА КОМБІНОВАНОЇ ГОРМОНОТЕРАПІЇ НА
ВМІСТ ТА ІНТЕНСИВНІСТЬ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГІДРОЛІЗУ
АЦЕТИЛХОЛІНУ В МІОКАРДІ ГОНАДЕКТОМОВАНИХ САМОК ПРИ
РОЗВИТКУ НЕКРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ

Результати, висвітлені в попередньому розділі, показали чітку залежність інтенсивності реакції холінорецепторів синусового вузла на подразнення блукаючого нерва та внутрішньовенне введення ацетилхоліну від рівня жіночих статевих гормонів у крові самок.

Відомо, що ефекти, отримані в цих дослідженнях, пов'язані з багатьма факторами, які забезпечують діяльність пейсмейкерів головного водія ритму в різних умовах функціонування міокарда. Серед них чільне місце займають вміст ацетилхоліну в пресинаптичному відділі холінергічного синапса, активність ферментативного гідролізу виділеного в синаптичну щілину медіатора. Інтенсивність даних процесів дозволяє оцінити окремі сторони функціонування холінергічних механізмів, пов'язаних з медіаторною фракцією ацетилхоліну. Разом з тим, в міокарді існує й метаболічна фракція, оцінка залучення якої до процесу адаптації міокарда в патологічних умовах є важливим і додатковим об'єктивним критерієм здатності стрес-лімітуючої ланки автономної нервової системи забезпечувати ефективну діяльність серця в патологічних умовах.

Оскільки концентрація ацетилхоліну та інтенсивність його метаболізму є різними у передсердях та шлуночках, що зумовлене функціональним призначенням кожного з вищезгаданих відділів серця, дослідження міокарда в динаміці розвитку некротичного процесу на тлі моно- та комбінованої замісної гормональної терапії є інформативним та важливим для вирішення поставленого завдання.

5.1. Динаміка вмісту ацетилхоліну в міокарді гонадектомованих самок при розвитку адреналінового пошкодження та корекції статевими гормонами

Перший етап аналізу передбачав встановлення впливу оварієктомії та різних видів замісної гормонотерапії на вміст ацетилхоліну.

Результати визначення концентрації ацетилхоліну в міокарді передсердь, подані в таблиці 5.1, показали, що через 4 тижні після видалення статевих залоз величина показника суттєво зросла, що становило 74,7 %.

Таблиця 5.1

Вміст ацетилхоліну в міокарді передсердь гонадектомованих самок щурів при розвитку некротичного процесу, викликаного адреналіном, та його корекції замісною гормонотерапією (мкмоль/кг, $M \pm m$, $n=6$)

Період спостереження	Групи спостереження			
	ЗГ	ГЕ	ГЕ+Г	ГЕ+Г+ПГ
Контроль	29,06±0,46 ₁	50,77±2,28 ₂	48,58±2,30 ₃	33,35±1,33 ₄
АДР 1 год	40,62±0,63 ₅	41,22±0,84 ₆	28,82±0,88 ₇	42,75±2,35 ₈
АДР 24 год	43,13±1,55 ₉	46,13±1,69 ₁₀	24,66±1,09 ₁₁	30,75±0,74 ₁₂

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

Проведення замісної монотерапії гексестролом не викликало достовірних змін показника, проте відмінність від контролю стало дещо меншою і становила 67,2 %. Одочасне введення гексестролу з прогестероном сприяло тому, що, порівняно з гонадектомованими самками, вміст медіатора

в міокарді передсердь був на 52,2 % меншим. Таку ж закономірність встановили при порівнянні показників тварин, які отримували різного типу замісну гормонотерапію. За застосування комбінованої замісної гормонотерапії концентрація ацетилхоліну в міокарді передсердь була достовірно меншою, ніж при проведенні монотерапії, що становило 45,7 %. Разом з тим, корекція гормонального фону гексестролом та прогестероном не викликала відновлення вмісту медіатора в міокарді передсердь. Порівняно з особинами, які мали збережені гонади, аналізований показник був достовірно більшим на 14,8 %.

Реакція міокарда передсердь на розвиток некротичного процесу, викликаного адреналіном, головною мішенню для якого в силу високої функціональної активності є шлуночки, за різного гормонального фону була різною. На 1-шу годину після введення адреналіну гонадектомованим самкам концентрація ацетилхоліну в передсердях зменшилася, що становило 23,2 %. Через 24 години від початку експерименту динаміка була зворотною. Концентрація медіатора зросла на 11,9 % і, незважаючи на невеликий приріст, достовірно не відрізнялася від показника контролю даної групи тварин.

У міокарді передсердь гонадектомованих самок, які отримували замісну монотерапію гексестролом, на 1-шу годину розвитку некротичного процесу концентрація ацетилхоліну зменшилася на 68,6 %. Через 24 години спостереження достовірних змін відносно попереднього етапу експерименту не було і при збереженні тенденції до зменшення відмінність від показника контролю даної групи збільшилася до 97,0 %, що свідчило про суттєвий дефіцит ацетилхоліну.

Застосування з коригувальною метою комбінованої замісної гормонотерапії сприяло тому, що на 1-шу годину розвитку некротичного процесу вміст ацетилхоліну в міокарді передсердь достовірно зріс. Відмінність від вихідного показника даної групи тварин становила 28,2 %. Прогресування патологічних змін в міокарді (24 година спостереження)

відбувалося на тлі зменшення концентрації ацетилхоліну на 39,0 %. Це сприяло відновленню вихідного для даної групи тварин рівню показника, про що свідчила відсутність достовірної різниці з контролем.

Проведення оцінки динаміки вмісту ацетилхоліну в міокарді передсердь при розвитку некротичного процесу в міокарді залежно від гормонального фону показало суттєву відмінність між експериментальними групами (рис. 5.1).

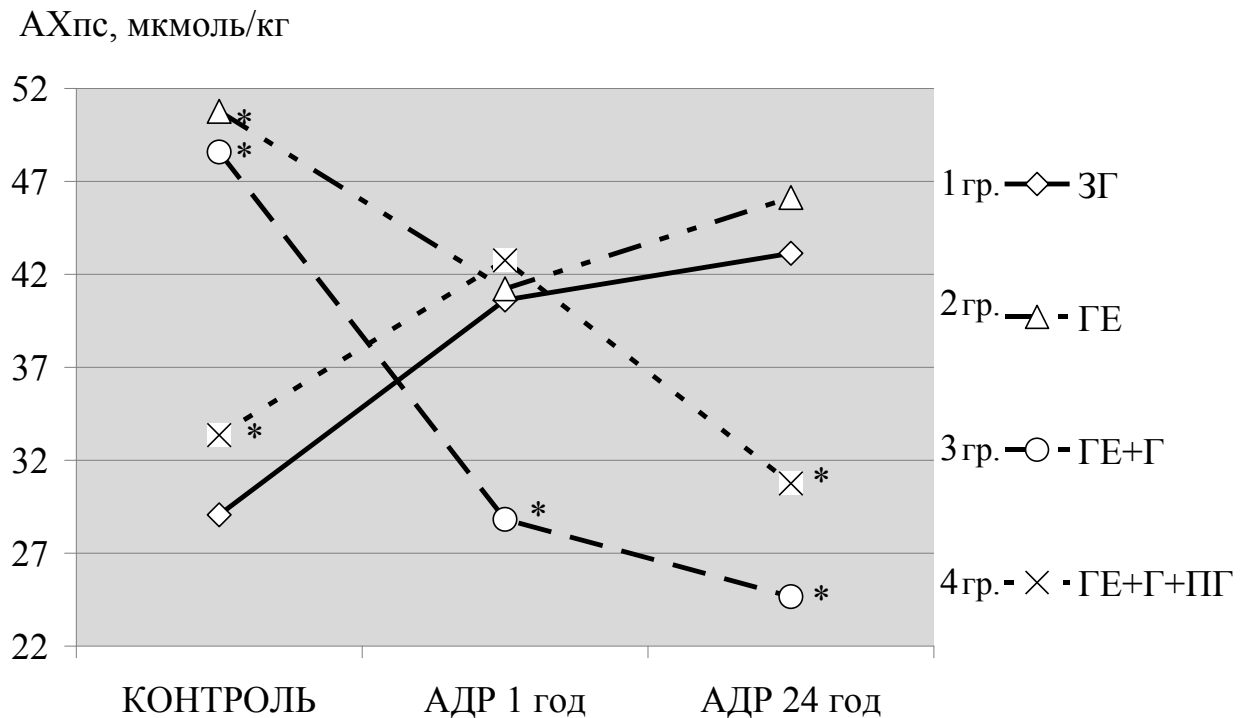


Рис. 5.1. Зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді передсердь гонадектомованих тварин в динаміці адреналінового пошкодження міокарда на тлі моно- та комбінованої замісної гормонотерапії

Аналогічного спрямування змін не було виявлено в жодній з груп тварин. Головним об'єктом для порівняння були тварин зі збереженими гонадами, в міокарді передсердь яких вміст ацетилхоліну достовірно наростав. На 1-шу годину приріст становив 39,8 %, на 24-ту годину відмінність від контролю зросла до 48,4 %.

Подібність динаміки на 1-шу годину розвитку некротичного процесу в міокарді демонстрували самки, які отримували комбіновану замісну

гормонотерапію. За таких змін достовірної різниці між показниками порівнюваних груп не було.

На цьому ж етапі розвитку некротичного процесу в гонадектомованих тварин та особин, які отримували лише гексестрол, концентрація ацетилхоліну зменшувалася. Згадана вище динаміка в гонадектомованих особин сприяла тому, що на даному етапі розвитку некротичного процесу, концентрація ацетилхоліну в міокарді передсердь була статистично аналогічною до тієї, яка визначалася у тварин основної групи порівняння (зі збереженими гонадами).

Більш інтенсивні зміни аналізованого показника у тварин, які отримували лише гексестрол, забезпечили суттєву відмінність від особин зі збереженими гонадами, дефіцит становив 40,9 %. Слід зауважити, що за застосування комбінованої замісної гормонотерапії концентрація ацетилхоліну на 1-шу годину розвитку адреналінового пошкодження міокарда була на 48,3 % більшою, ніж при застосуванні монотерапії.

На 24-ту годину розвитку некротичного процесу різноспрямованість змін в експериментальних групах не дозволила встановити спільних рис, які показували б подібність адаптаційної перебудови, що свідчило про складні механізми участі статевих гормонів, синтезованих організмом, та тих, що вводилися ззовні, в регуляції вмісту ацетилхоліну в міокарді передсердь.

Порівняння абсолютних значень показника на 24-ту годину розвитку некротичного процесу в серці показало, що концентрація ацетилхоліну в міокарді передсердь гонадектомованих самок достовірно не відрізнялася від величини показника тварин зі збереженими гонадами, а при застосуванні замісної моно- та комбінованої гормонотерапії була меншою, відповідно, на 74,9 та 40,3 %.

Результати дослідження концентрації ацетилхоліну в міокарді шлуночків експериментальних тварин наведені в таблиці 5.2.

Вміст ацетилхоліну в міокарді шлуночків гонадектомованих самок щурів при розвитку некротичного процесу, викликаного адреналіном, та його корекції замісною гормонотерапією (мкмоль/кг, $M \pm m$, $n=6$)

Період спостереження	Групи спостереження			
	ЗГ	ГЕ	ГЕ+Г	ГЕ+Г+ПГ
Контроль	5,46±0,21 ₁	4,26±0,14 ₂	13,59±0,50 ₃	5,45±0,21 ₄
АДР 1 год	6,57±0,30 ₅	3,69±0,13 ₆	9,01±0,18 ₇	8,41±0,38 ₈
АДР 24 год	5,33±0,17 ₉	2,99±0,12 ₁₀	11,07±0,44 ₁₁	6,93±0,08 ₁₂

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

Встановили, що гонадектомія викликала достовірне на 28,2 % зменшення показника. Корекція гормонального фону введенням гексестролу сприяла суттєвому накопиченню ацетилхоліну, про що свідчило збільшення його концентрації в 3,2 раза відносно значення гонадектомованих особин. Слід зазначити, що даний показник переважав значення тварин зі збереженими гонадами в 2,5 раза.

Про достатню ефективність комбінованої замісної гормонотерапії свідчив той факт, що за одночасного введення гексестролу та прогестерону вміст ацетилхоліну в міокарді шлуночків достовірно не відрізнявся від показника тварин зі збереженими гонадами, був на 27,9 % меншим, ніж у гонадектомованих особин, та в 2,5 раза більшим, ніж за застосування лише гексестролу.

При розвитку некротичного процесу в міокарді шлуночків гонадектомованих самок концентрація ацетилхоліну зменшувалася. На 1-шу годину експерименту дефіцит становив 15,4 %, а на 24-ту годину – 42,5 %.

При застосуванні з метою корекції гормонального фону лише гексестролу розвиток некротичного процесу в міокарді, незважаючи на коливання, відбувався на тлі високих абсолютних значень даного показника. На 1-шу годину після введення адреналіну відбулося зменшення концентрації речовини на 50,8 %, на 24-ту годину – збільшення на 22,9 % відносно попереднього етапу спостереження. На 24-ту годину експерименту дефіцит речовини становив 22,8 % відносно контролю.

При розвитку некротичного процесу на тлі комбінованої замісної гормонотерапії на 1-шу годину спостерігали збільшення вмісту ацетилхоліну в міокарді шлуночків на 54,3 %, на 24-ту годину – зменшення показника, що становило 21,4 %. Слід зазначити, що на даному етапі спостереження концентрація ацетилхоліну в міокарді шлуночків була достовірно більшою за контрольне значення даної групи тварин на 27,2 %.

Порівняльний аналіз типу кривої та абсолютних значень, що відображали досліджуване явище залежно від гормонального фону, показав наступне (рис. 5.2). Для повноти аналізу слід зазначити, що в тварин зі збереженими гонадами на 1-шу годину адреналінового пошкодження міокарда показник збільшився на 20,3 %, на 24-ту годину – зменшився на 23,3 % проти попереднього значення та достовірно не відрізнявся від контролю.

Аналогічний за спрямуванням тип кривої, яка відображала динаміку концентрації ацетилхоліну в міокарді шлуночків при розвитку некротичного процесу, демонстрували лише тварини зі збереженими гонадами та гонадектомовані, які отримували комбіновану замісну гормонотерапію. В обох випадках на 1-шу годину спостереження відбувалося збільшення показника, на 24-ту годину – зменшення. Різниця між тваринами полягала лише в інтенсивності цих змін. Концентрація ацетилхоліну в міокарді

шлуночків гонадектомованих самок, які отримували гексестрол з прогестероном, була більшою, зокрема, на 1-шу годину розвитку патологічного процесу – на 28,0 %, а на 24-ту годину – на 30,0 %.

АХшл, мкмоль/кг

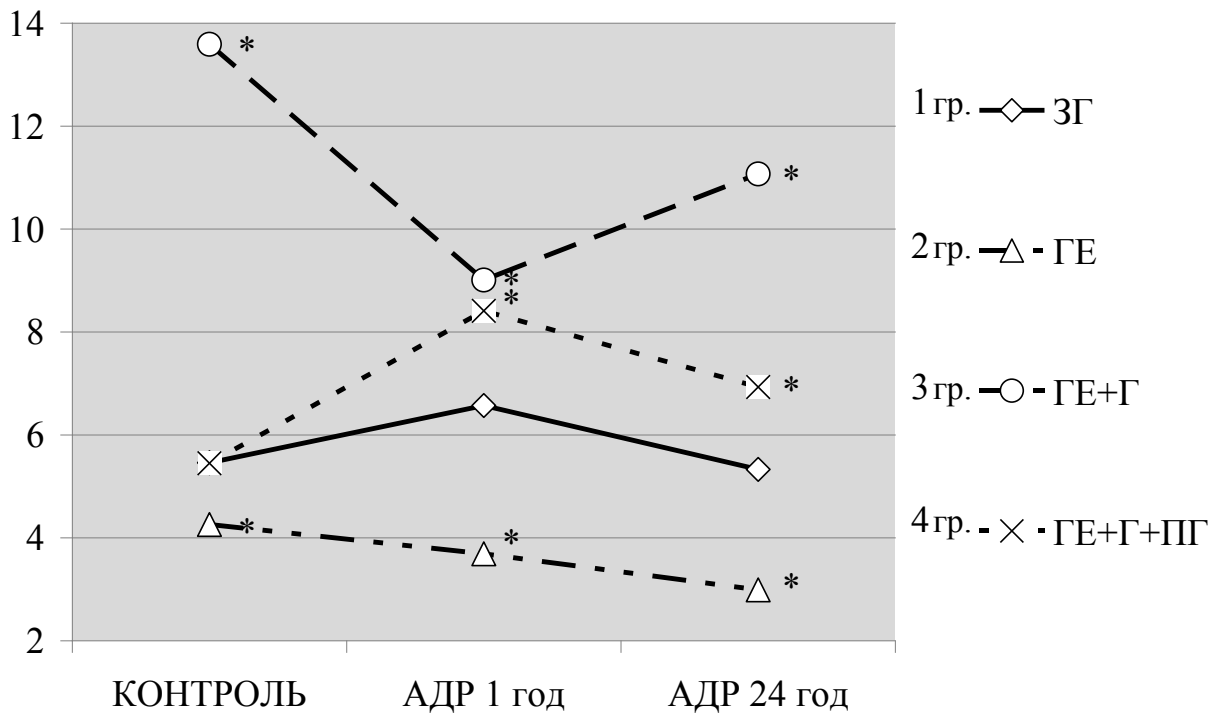


Рис. 5.2. Зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді шлуночків гонадектомованих тварин в динаміці адреналінового пошкодження міокарда на тлі моно- та комбінованої замісної гормонотерапії

Однотипна за спрямуванням динаміка (зменшення вмісту ацетилхоліну) на 1-шу годину експерименту характеризувала гонадектомованих тварин та тих, що отримували гексестрол. В останніх ступінь змін був суттєвішим, вихідна відмінність між порівнюваними групами зберігалася і становила 2,4 раза. На 24-ту годину пошкодження міокарда в гонадектомованих особин дефіцит медіатора в міокарді шлуночків наростав, а при застосуванні гексестролу зменшувався. Це збільшило різницю порівнюваних значень до 3,7 раза.

Важливо, що за застосування замісної моно- та комбінованої гормонотерапії на 1-шу годину експерименту абсолютні значення

концентрації ацетилхоліну в міокарді шлуночків достовірно не відрізнялися, а на 24-ту годину експерименту різниця становила 59,7 %, що відображало більше значення при застосуванні лише гексестролу. Спрямування змін при цьому було протилежним.

Концентрація ацетилхоліну в міокарді шлуночків тварин, які мали збережені гонади, на 1-шу годину модельованої патології була на 78,1 % більшою, ніж в гонадектомованих, та на 37,1 % меншою, ніж за застосування гексестролу. На 24-ту годину експерименту показник гонадектомованих самок був на 78,3 % меншим за порівнювану величину, а при застосуванні гексестролу – в 2,1 раза більшим.

Інформативним для оцінки закономірностей встановлених змін виявився і аналіз співвідношення вмісту ацетилхоліну в міокарді передсердь та шлуночків, враховуючи домінування, відповідно, медіаторної та метаболічної фракцій в кожному з відділів (рис. 5.3).

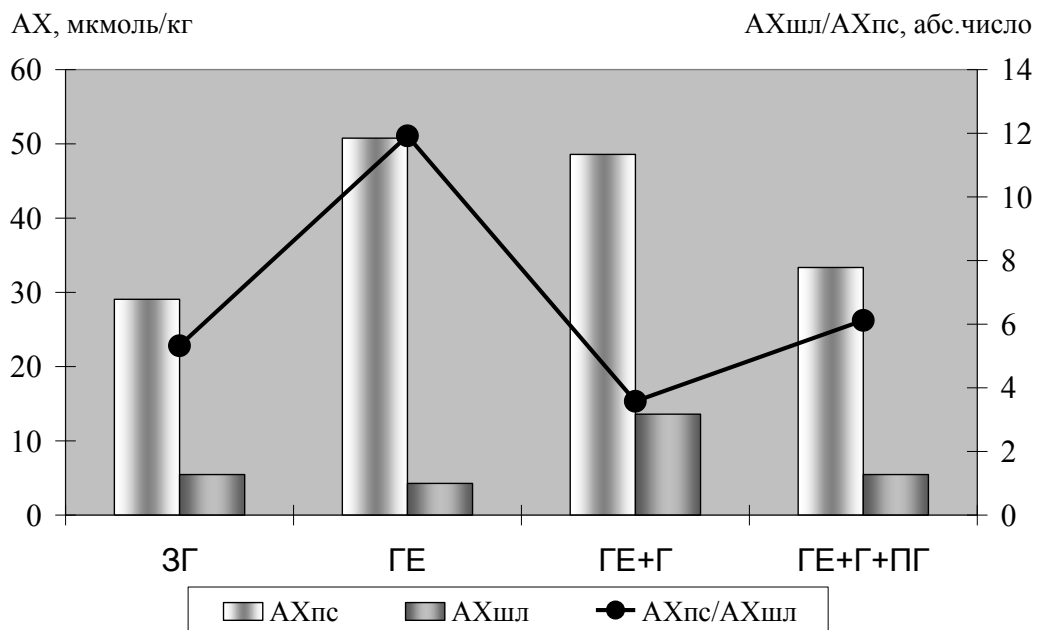


Рис. 5.3. Порівняльна динаміка вмісту ацетилхоліну та його співвідношення в міокарді передсердь і шлуночків самок залежно від гормонального фону

Дане співвідношення в інтактних особин (група тварин зі збереженими гонадами) становило 5,3. Після видалення яєчників воно збільшилося до 11,9

за рахунок обох фракцій ацетилхоліну. Корекція гормонального фону замісною монотерапією гексестролом зменшила дане співвідношення до 3,6. При застосуванні комбінації гормонів (гексестрол та прогестерон) воно становило 6,1. У випадку монотерапії гексестролом ці зміни відбувалися за рахунок обох фракцій, а за застосування комбінованої гормонотерапії – головним чином за рахунок медіаторної фракції.

Закономірність змін співвідношення концентрацій ацетилхоліну в динаміці адреналінового пошкодження міокарда зображено на рис. 5.4.

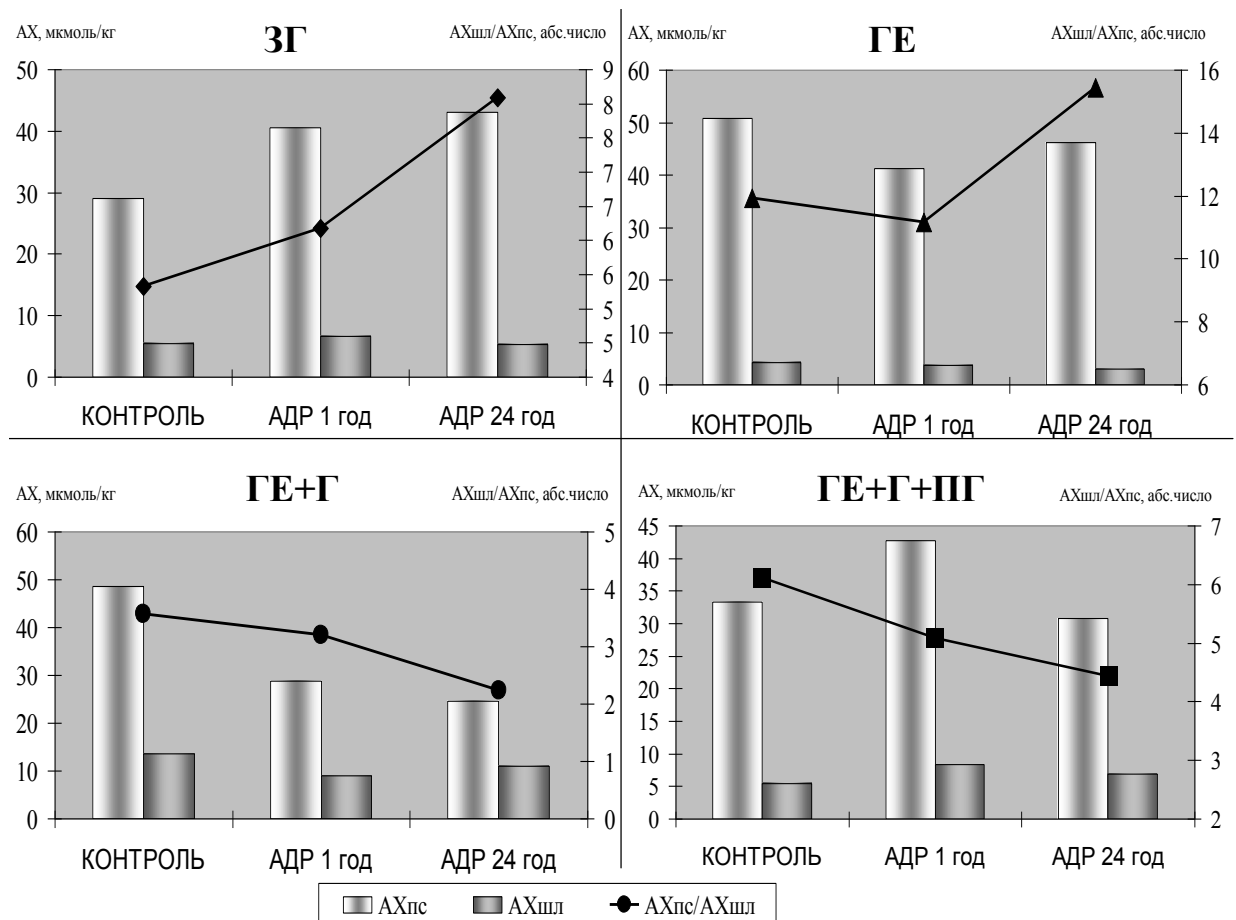


Рис. 5.4. Порівняльна динаміка вмісту ацетилхоліну та його співвідношення в міокарді передсердь і шлуночків самок при пошкодженні міокарда адреналіном на тлі замісної гормонотерапії

При розвитку некротичного процесу в серці самок зі збереженими гонадами дане співвідношення зросло на 1-шу годину експерименту до 6,2, зміни відбувалися за рахунок обох фракцій ацетилхоліну, а через 24 години

від початку дослідження – до 8,1 більшою мірою за рахунок метаболічної фракції.

У гонадектомованих самок дане співвідношення на 1-шу годину експерименту становило 11,2. Незначна динаміка порівняно з контролем даної групи (11,9) демонструвала втрату медіаторної фракції ацетилхоліну, враховуючи зміни абсолютних значень в міокарді кожного відділу серця. На 24-ту годину спостереження збільшення показника до 15,4 свідчило, що зміни відбувалися за рахунок обох фракцій.

За застосування замісної монотерапії гексестролом на 1-шу годину розвитку некротичного процесу аналізоване співвідношення дещо зменшилося і становило 3,2, зміни загалом відбувалися за рахунок метаболічної фракції, а на 24-ту годину експерименту – за рахунок медіаторної, що підтверджувалося ще меншим значенням співвідношення (2,2) на тлі суттєвішого зменшення концентрації ацетилхоліну в передсердях.

Комбінована замісна гормонотерапія сприяла тому, що через 1-шу годину після введення ацетилхоліну дане співвідношення зменшилося до 5,1, а на 24-ту годину – до 4,4 і відображало зміни вмісту ацетилхоліну за рахунок метаболічної фракції в першому випадку та медіаторної – у другому.

5.2. Вплив гонадектомії та різних типів замісної гормональної терапії на інтенсивність ферментативного гідролізу ацетилхоліну в пошкодженому адреналіном міокарді самок щурів

Результати визначення активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді передсердь представлені в таблиці 5.3. Встановлено, що гонадектомія мала наслідком достовірне зниження аналізованого показника на 24,3 %. Проведення з метою корекції гормонального фону замісної монотерапії гексестролом сприяло хоча й незначному, проте достовірному, зростанню активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну, що становило 4,7 %. Така динаміка не забезпечила відновлення

аналізованого показника, про що свідчило на 20,8 % менше, ніж у тварин зі збереженими гонадами, його значення.

Таблиця 5.3

**Загальна холінестеразна активність міокарда передсердь
гонадектомованих самок щурів при розвитку некротичного процесу,
викликаного адреналіном, та його корекції замісною гормонотерапією
(ммоль/(кг·год, $M \pm m$, $n=6$))**

Період спостереження	Групи спостереження			
	ЗГ	ГЕ	ГЕ+Г	ГЕ+Г+ПГ
Контроль	153,3±2,1 ₁	116,0±2,2 ₂	121,4±0,9 ₃	151,2±1,2 ₄
АДР 1 год	135,4±2,1 ₅	98,3±1,1 ₆	108,3±2,0 ₇	136,7±1,7 ₈
АДР 24 год	125,3±1,9 ₉	70,4±2,2 ₁₀	82,9±1,9 ₁₁	127,3±2,2 ₁₂

Примітка. $p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$; $p_{5-6} < 0,001$; $p_{5-7} < 0,001$; $p_{6-7} < 0,002$; $p_{6-8} < 0,001$; $p_{7-8} < 0,001$; $p_{9-10} < 0,001$; $p_{9-11} < 0,001$; $p_{10-11} < 0,002$; $p_{10-12} < 0,011$; $p_{11-12} < 0,001$; $p_{1-5} < 0,001$; $p_{1-9} < 0,001$; $p_{5-9} < 0,01$; $p_{2-6} < 0,001$; $p_{2-10} < 0,001$; $p_{6-10} < 0,001$; $p_{3-7} < 0,001$; $p_{3-11} < 0,001$; $p_{7-11} < 0,001$; $p_{4-8} < 0,001$; $p_{4-12} < 0,001$; $p_{8-12} < 0,01$.

Одночасне застосування з коригувальною метою гексестролу та прогестерону було більш ефективним. Величина даного показника відновилася, про це свідчила відсутність достовірної різниці порівняно з тваринами, які мали збережені гонади.

Пошкодження міокарда адреналіном відбувалося на тлі прогресуючого зменшення загальної холінестеразної активності міокарда передсердь. На 1-шу годину розвитку некротичного процесу інтенсивність ферментативного гідролізу ацетилхоліну зменшилася на 18,0 %, а на 24-та година дефіцит активності, у порівнянні з контролем даної групи, становив 64,8 %.

Розвиток некротичного пошкодження міокарда на тлі замісної терапії гексестролом на 1-шу годину експерименту характеризувався зменшенням величини аналізованого показника, що становило 12,1 %. На 24-ту годину за збереження такої ж динаміки відмінність від вихідного показника даної групи тварин збільшилася до 46,4 %.

Корекція недостатності гормонопродукуючої функції гонад одночасним введенням гексестролу та прогестерону сприяла тому, що на 1-шу годину модельованої патології загальна холінестеразна активність міокарда передсердь зменшилася на 10,6 %, а на 24-ту годину спостереження – на 18,8 % проти контролю даної групи.

Аналіз закономірностей динаміки даного показника з метою оцінки ефективності різних видів замісної гормональної терапії показав абсолютну ідентичність спрямування незалежно від групи тварин та гормонального фону, що відображало прогресуюче пригнічення загальної холінестеразної активності. Різниця полягала лише в ступені змін (рис 5.5).

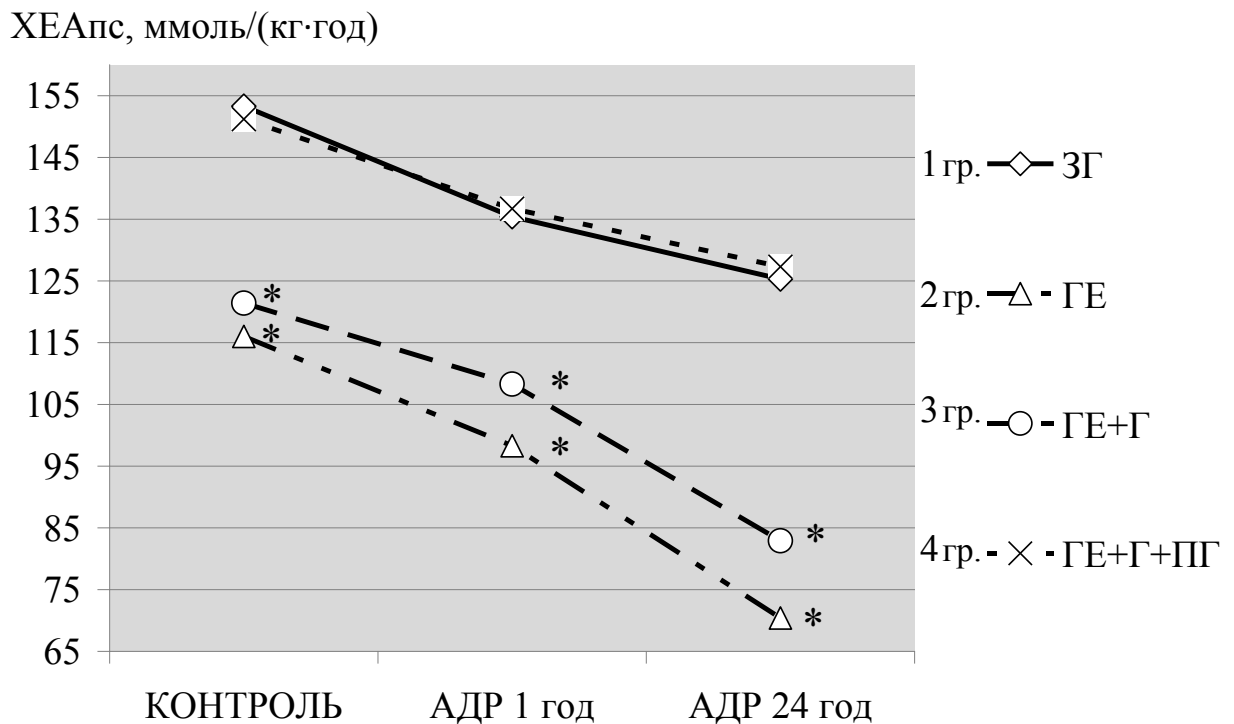


Рис. 5.5. Динаміка активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді передсердь при розвитку адреналінового пошкодження міокарда

гонадектомованих самок та корекції гормонального фону замісною моно- та комбінованою гормонотерапією

Слід зауважити, що в міокарді передсердь самок зі збереженими гонадами і на 1-шу, і на 24-ту годину після введення кардіотоксичної дози адреналіну відбувалося пригнічення активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну, про що свідчило зменшення абсолютної величини показника на 13,2 та 22,3 % відповідно. Аналогічну за ступенем змін закономірність реєстрували лише у гонадектомованих тварин, які отримували комбіновану замісну гормонотерапію. І на 1-шу, і на 24-ту годину розвитку некротичного процесу в міокарді порівнювані значення достовірно не відрізнялися. На тлі комбінованої замісної гормонотерапії аналізовані значення були достовірно більшими не тільки за такі в гонадектомованих особин (на 39,1 та 80,8 %, відповідно), але й за величини тварин, які отримували лише гексестрол, що становило, відповідно 10,2 та 53,6 %.

Достовірну різницю встановили також між показниками гонадектомованих самок, які отримували замісну монотерапію гексестролом, та тими, що одночасно отримували гексестрол та прогестерон. По при негативну динаміку показника, абсолютне значення загальної холінестеразної активності міокарда передсердь останніх на 1-шу годину розвитку некротичного процесу було більшим на 26,2 %, а на 24-ту годину експерименту – на 53,6 %.

Активність ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді шлуночків після гонадектомії зросла на 5,5 % (табл. 5.4). Незважаючи на незначну динаміку, зміни були достовірними. Проведення замісної монотерапії гексестролом викликало суттєве зниження показника Відмінність від значення гонадектомованих тварин становила 27,6 %, а особин зі збереженими гонадами – 20,9 %. Одночасне введення з метою корекції гормонального фону гексестролу та прогестерону сприяло тому, що активність ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді шлуночків

цих тварин була аналогічною тій, що характеризувала тварин зі збереженими гонадами.

Таблиця 5.4

**Загальна холінестеразна активність міокарда шлуночків
гонадектомованих самок щурів при розвитку некротичного процесу,
викликаного адреналіном, та його корекції замісною гормонотерапією
(ммоль/(кг·год, $M \pm m$, $n=6$))**

Період спостереження	Групи спостереження			
	ЗГ	ГЕ	ГЕ+Г	ГЕ+Г+ПГ
Контроль	101,3±1,4 ₁	106,9±1,4 ₂	83,8±1,0 ₃	99,8±1,0 ₄
АДР 1 год	86,3±0,6 ₅	90,6±0,9 ₆	62,1±1,2 ₇	87,9±0,4 ₈
АДР 24 год	67,7±1,0 ₉	76,8±0,9 ₁₀	39,7±1,0 ₁₁	69,5±0,9 ₁₂
Примітка. $p_{1-2} < 0,02$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,05$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4} < 0,001$; $p_{5-6} < 0,01$; $p_{5-7} < 0,001$; $p_{6-7} < 0,002$; $p_{6-8} < 0,05$; $p_{7-8} < 0,001$; $p_{9-10} < 0,001$; $p_{9-11} < 0,001$; $p_{10-11} < 0,001$; $p_{10-12} < 0,001$; $p_{11-12} < 0,001$; $p_{1-5} < 0,001$; $p_{1-9} < 0,001$; $p_{5-9} < 0,001$; $p_{2-6} < 0,001$; $p_{2-10} < 0,001$; $p_{6-10} < 0,001$; $p_{3-7} < 0,001$; $p_{3-11} < 0,001$; $p_{7-11} < 0,001$; $p_{4-8} < 0,001$; $p_{4-12} < 0,001$; $p_{8-12} < 0,001$.				

Експериментальне відтворення некротичного пошкодження міокарда в гонадектомованих самок викликало аналогічну до передсердь динаміку. На обох етапах спостереження аналізований показник зменшувався. Зміни на 1-шу годину експерименту становили 18,0 %, а на 24-ту годину – 39,2 % у порівнянні з контрольним значенням цієї групи.

Розвиток некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок на тлі замісної моно- та комбінованої замісної гормонотерапії, також відбувався на тлі пригнічення загальної холінестеразної активності міокарда шлуночків,

що на 1-шу годину спостереження становило 34,9 та 13,5 %, а на 24-ту годину – 2,1 раза та 43,6 %, відповідно.

Слід зазначити, що динаміка аналізованого показника в умовах відтворення некротичного процесу в усіх експериментальних групах була однотипною і свідчила про пригнічення активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді шлуночків, які є головною мішенню для адреналіну (рис. 5.6).

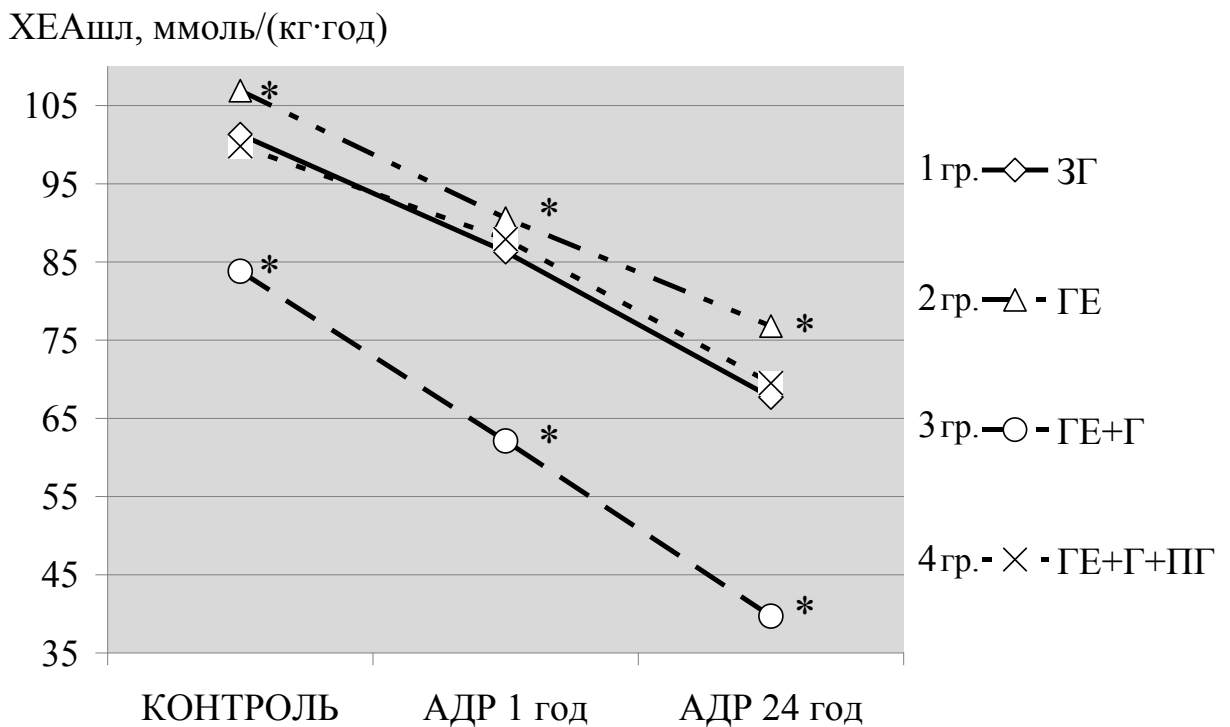


Рис. 5.6. Динаміка активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді шлуночків при розвитку адреналінового пошкодження міокарда гонадектомованих самок та корекції гормонального фону замісною моно- та комбінованою гормонотерапією

Найбільш інформативними були результати оцінки ступеня встановлених змін. По при аналогічне спрямування найбільш інтенсивною була динаміка в гонадектомованих самок, які з метою корекції гормонального фону отримували лише гексестрол. Дефіцит загальної холінестеразної активності міокарда шлуночків цих тварин на 1-шу годину розвитку некротичного процесу в міокарді становив порівняно з тваринами,

що мали збережені гонади, 39,0 %, порівняно з гонадектомованими – 45,9 %, порівняно з тваринами, які отримували комбіновану замісну гормонотерапію, – 41,5 %. Важливо, що на даному етапі розвитку патологічного процесу загальна холінеразна активність міокарда шлуночків гонадектомованих особин була на 5,0 % більшою, ніж у тварин зі збереженими гонадами, на 3,1 % переважала показник тварин, які отримували комбіновану замісну гормонотерапію.

Різниця між показниками тварин усіх груп зберігалася й на 24-ту годину розвитку некротичного процесу. Найнижчим на даному етапі спостереження було значення при застосуванні гексестролу. Відмінність від показника тварин зі збереженими гонадами збільшилася до 70,5 %, від показника гонадектомованих – до 93,5 %, від показника самок, які отримували комбіновану замісну гормонотерапію, – до 75,1 %. На цей час експерименту величина аналізованого показника гонадектомованих самок була на 13,4 % більшою, ніж у тварин зі збереженими гонадами, на 10,5 % переважала значення особин, які отримували комбіновану замісну гормонотерапію. При проведенні монотерапії гексестролом на цьому етапі експерименту аналізоване значення було на 75,1 % меншим, ніж при одночасному застосуванні гексестролу з прогестероном.

Резюме

Даний розділ присвячений дослідженню впливу гонадектомії та різних видів замісної гормонотерапії на метаболізм ацетилхоліну в міокарді передсердь та шлуночків при експериментальному відтворенні некротичного процесу в серці шляхом уведення кардіонекрозогенної дози адреналіну.

На основі аналізу абсолютних значень, динаміки вмісту та активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну можна стверджувати наступне:

1. Гонадектомія викликає накопичення ацетилхоліну в міокарді передсердь на тлі суттєвого зниження активності ферментативного гідролізу, та його дефіцит в міокарді шлуночків при незначному збільшенні загальної

холінестеразної активності. За застосування з метою корекції гормонального фону гексестролу рівень ацетилхоліну в міокарді передсердь гонадектомованих самок залишається підвищеним, а в міокарді шлуночків суттєво зростає на тлі помірного зниження активності ферментативного гідролізу медіатора в обох відділах серця. Одночасне застосування гексестролу та прогестерону відновлює вміст ацетилхоліну та активність його ферментативного гідролізу в міокарді обох відділів серця.

2. Розвиток некротичного процесу в серці гонадектомованих самок відбувається на тлі незначного в міокарді передсердь та суттєвого в міокарді шлуночків дефіциту вмісту ацетилхоліну, незважаючи на зменшення інтенсивності ферментативного гідролізу.

3. Відтворення некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок на тлі замісної монотерапії гексестролом викликає суттєве в міокарді передсердь та незначне в міокарді шлуночків зменшення вмісту ацетилхоліну на тлі прогресуючого пригнічення активності ферментативного гідролізу, Закономірність динаміки показників не відповідає такій, що реєструється у тварин зі збереженими гонадами, вміст медіатора в міокарді передсердь є суттєво меншим, а в шлуночках – більшим.

4. Комбінована замісна гормонотерапія сприяє аналогічному до тварин зі збереженими гонадами спрямуванню змін вмісту ацетилхоліну в міокарді шлуночків при відсутності такої закономірності для міокарда передсердь на тлі аналогічного за абсолютними значеннями та динамікою активності ферментативного гідролізу. За одночасного застосування гексестролу та прогестерону вміст ацетилхоліну в міокарді шлуночків при пошкодженні його адреналіном переважає такий у тварин зі збереженими гонадами, а в передсердях є менший на етапі максимального прояву некрозогенної дії адреналіну (24 година після введення).

Результати досліджень, представлені у цьому розділі, опубліковані в роботах [96, 127, 133].

РОЗДІЛ 6

ВПЛИВ МОНО- ТА КОМБІНОВАНОЇ ЗАМІСНОЇ ГОРМОНОТЕРАПІЇ НА
СТУПІНЬ ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА АДРЕНАЛІНОМ В
ГОНАДЕКТОМОВАНИХ САМОК

У попередніх дослідженнях було встановлено, що гонадектомовані самки, які отримували моно- та комбіновану замісну гормонотерапію, суттєво різнилися за показниками, які відображали чутливість серця до холінергічних впливів. Значно відрізнялися ці тварини і за активністю метаболізму ацетилхоліну, реакцією автономної нервової системи на здійснювану корекцію гормонального фону. Попередньо встановлені результати показали також і різний ступінь участі холінореактивних структур в механізмах адаптації серця до пошкоджуючого впливу адреналіну.

На сьогоднішній день відомо, що кінцеві ефекти стресу, гіпоксії чи ішемії, в основі яких лежать метаболічні зрушення, є аналогічними до тих, що супроводжують гіперкатехоламінемію. Вони значною мірою залежать не тільки від функціональної активності адренергічної чи холінергічної ланок автономної регуляції, але й від ефективності останньої протистояти стрес-лімітуючими ефектами надмірній активності першої.

Цілком закономірно, що для об'єктивізації оцінки ефективності в плані кардіопротекції моно- та комбінованої замісної гормонотерапії необхідним було вивчення ступеня метаболічних та структурних змін в міокарді, які відтворювалися шляхом введення кардіотоксичної дози адреналіну. З цією метою було здійснено дослідження активності перекисного окиснення ліпідів (за вмістом ТБК-активних продуктів, дієнових та трієнових кон'югатів) та антиоксидантної системи (за активністю супероксиддисмутази та каталази) міокарда шлуночків та крові (за активністю каталази та вмістом церулоплазміну) і проведено морфометричне дослідження міокарда шлуночків для визначення відсотка некротизованих кардіоміоцитів.

Аналізували результати дослідження 72 самок (по 6 в кожній підгрупі спостереження).

6.1. Активність перекисного окиснення ліпідів при розвитку некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок за різних типів замісної гормонотерапії

Видалення статевих залоз самкам щурів викликало зростання активності перекисного окиснення ліпідів, про що свідчило накопичення відповідних метаболітів у міокарді та крові.

Вміст ТБК-активних продуктів у міокарді шлуночків зріс на 41,8 %, в крові – на 23,4 % (табл. 6.1). Після проведеної замісної монотерапії гексестролом концентрація цих метаболітів в серці зменшилася на 27,6 %. Незважаючи на незначну динаміку, показник достовірно не відрізнявся від такого у тварин зі збереженими гонадами. Застосування з метою корекції гормонального фону гексестролу та прогестерону проявилось більш суттєвим зменшенням вмісту даних метаболітів у міокарді шлуночків, що становило 4,6 раза, порівняно з гонадектомованими особинами, та 3,2 раза, порівняно з тваринами, що мали збережені гонади.

У крові при застосуванні монотерапії гексестролом вміст ТБК-активних продуктів зріс і в 2,2 раза переважав показник гонадектомованих особин та в 2,7 раза – показник тварин, які мали збережені гонади. За застосування комбінованої замісної гормонотерапії вміст ТБК-активних продуктів був меншим, ніж в усіх інших групах тварин. Порівняння з показником гонадектомованих особин показало різницю, що дорівнювала 44,2 %, відносно тварин зі збереженими гонадами – 16,8 %, гонадектомованих, що отримували лише гексестрол, – 3,1 раза.

Розвиток некротичного процесу супроводжувався наростанням даного показника в міокарді тварин усіх експериментальних груп.

Таблиця 6.1

Вміст ТБК-активних продуктів при розвитку некротичного процесу в серці гонадектомованих самок на тлі моно- та комбінованої замісної гормонотерапії (M±m, n=6)

Період спостереження	Групи спостереження			
	ЗГ	ГЕ	ГЕ+Г	ГЕ+Г+ПГ
Міокард шлуночків (ммоль/кг)				
Контроль	0,493±0,010 ₁	0,699±0,031 ₂	0,506±0,017 ₃	0,152±0,003 ₄
АДР 1 год	0,529±0,007 ₅	1,065±0,027 ₆	0,907±0,011 ₇	0,615±0,010 ₈
АДР 24 год	0,872±0,007 ₉	2,146±0,010 ₁₀	1,138±0,013 ₁₁	0,950±0,008 ₁₂
Примітка. P ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₃ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,001; p ₅₋₆ <0,001; p ₅₋₇ <0,001; p ₅₋₈ <0,001; p ₆₋₇ <0,001; p ₆₋₈ <0,001; p ₇₋₈ <0,001; p ₉₋₁₀ <0,001; p ₉₋₁₁ <0,001; p ₉₋₁₂ <0,001; p ₁₀₋₁₁ <0,001; p ₁₀₋₁₂ <0,001; p ₁₁₋₁₂ <0,001; p ₁₋₅ <0,02; p ₁₋₉ <0,001; p ₅₋₉ <0,001; p ₂₋₆ <0,02; p ₂₋₁₀ <0,001; p ₆₋₁₀ <0,001; p ₃₋₇ <0,02; p ₃₋₁₁ <0,001; p ₇₋₁₁ <0,001; p ₄₋₈ <0,02; p ₄₋₁₂ <0,001; p ₈₋₁₂ <0,001.				
Кров (ммоль/л)				
Контроль	5,35±0,06 ₁	6,60±0,17 ₂	14,31±0,17 ₃	4,58±0,15 ₄
АДР 1 год	5,81±0,12 ₅	11,04±0,05 ₆	15,74±0,18 ₇	7,37±0,15 ₈
АДР 24 год	6,35±0,11 ₉	16,41±0,08 ₁₀	14,74±0,11 ₁₁	7,44±0,11 ₁₂
Примітка. p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₃ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,001; p ₅₋₆ <0,001; p ₅₋₇ <0,001; p ₅₋₈ <0,001; p ₆₋₇ <0,001; p ₆₋₈ <0,001; p ₇₋₈ <0,001; p ₉₋₁₀ <0,001; p ₉₋₁₁ <0,001; p ₉₋₁₂ <0,001; p ₁₀₋₁₁ <0,001; p ₁₀₋₁₂ <0,001; p ₁₁₋₁₂ <0,001; p ₁₋₅ <0,02; p ₁₋₉ <0,001; p ₅₋₉ <0,001; p ₂₋₆ <0,02; p ₂₋₁₀ <0,001; p ₆₋₁₀ <0,001; p ₃₋₇ <0,02; p ₃₋₁₁ <0,001; p ₇₋₁₁ <0,001; p ₄₋₈ <0,02; p ₄₋₁₂ <0,001; p ₈₋₁₂ <0,001.				

У гонадектомованих самок приріст показника на 1-шу годину експерименту становив 52,4 %, на 24-ту годину – 3,1 раза. У тварин, які отримували гексестрол приріст концентрації ТБК-активних продуктів становив, відповідно, 79,2 % та 2,3 раза, а в особин, яким корекція гормонального фону передбачала введення гексестролу з прогестероном, відповідно, 4,0 та 6,3 раза. Слід зазначити, що у тварин, які становили основну групу порівняння (тварини зі збереженими гонадами), на 1-шу годину розвитку некротичного процесу в міокарді шлуночків вміст ТБК-активних продуктів зріс на 7,3 %, а на 24-ту годину експерименту – на 76,9 %.

Зважаючи на однотипність змін, які супроводжували розвиток некротичного процесу в серці, було проаналізовано вміст даних метаболітів у тварин залежно від гормонального фону. Встановили, що на 1-шу годину експерименту концентрація ТБК-активних продуктів у міокарді шлуночків гонадектомованих тварин була в 2 рази більшою, ніж у тварин зі збереженими гонадами, за застосування гексестролу – на 71,5 %, а за комбінованої замісної гормонотерапії на 16,3 % переважала порівнюване значення. В останніх на данному етапі спостереження вміст ТБК-активних продуктів у міокарді шлуночків був на 47,5 % меншим, ніж за монотерапії гексестролом. На 24-ту годину експерименту концентрація цих метаболітів у міокарді шлуночків гонадектомованих самок була більшою, ніж у тварин зі збереженими гонадами, в 2,5 раза, за застосування гексестролу – на 30,5 %, за комбінованої замісної гормонотерапії – на 9,0 % відносно порівнюваного значення. По при суттєвіший приріст показника в динаміці розвитку некротичного процесу на тлі комбінованої замісної гормонотерапії, абсолютні значення концентрації ТБК-активних продуктів у міокарді шлуночків на 1 та 24-ту годину після введення кардіотоксичної дози адреналіну були меншими, ніж за застосування лише гексестролу, на 47,5 та 19,8 %, відповідно, що свідчило про кращий кардіопротекторний ефект комбінації гексестролу з прогестероном з метою корекції недостатньої гормонопродукуючої функції гонад.

Аналіз динаміки данного показника в крові тварин показав, що через 1-шу годину після введення адреналіну гонадектомованим самкам вміст ТБК-активних продуктів зріс на 67,3 %, через 24 години переважав вихідне значення в 2,5 рази. За застосування гексестролу на 1-шу годину спостереження приріст показника становив 10 %, на 24-ту годину – 3 %, а за корекції гормональних змін гексестролом та прогестероном, відповідно, 60,9 та 62,5 %. У тварин зі збереженими гонадами показник на 1-шу годину експерименту зріс на 8,6 %, а на 24-ту годину – на 18,7 %.

Порівняння абсолютних значень аналізованого показника на кожному етапі розвитку некротичного процесу в серці тварин різних експериментальних груп показав наступне. На 1-шу годину після введення адреналіну рівень ТБК-активних продуктів у крові гонадектомованих самок був на 90 % більший, ніж у тварин зі збереженими гонадами, за застосування гексестролу – в 2,7 рази, а за комбінованої замісної гормонотерапії – на 26,9 %. На 24-ту годину розвитку некротичного процесу аналогічне порівняння показало, що в крові гонадектомованих самок вміст ТБК-активних продуктів був у 2,6 рази більший, ніж в крові особин зі збереженими гонадами, за застосування гексестролу – в 2,3 рази, а за комбінованої замісної гормонотерапії – лише на 17,2 % більший за порівнюване значення. Слід зауважити, що на тлі замісної монотерапії гексестролом вміст ТБК-активних продуктів в крові тварин і на 1 і на 24-ту годину некротичного процесу був більший, ніж за застосування комбінованої гормонотерапії, відповідно, в 2,1 та 2,0 рази.

Динаміка вмісту дієнових та трієнових кон'югатів в міокарді шлуночків після гонадектомії демонструвала збільшення, що становило 3,5 та 3,2 рази, відповідно (табл. 6.2). Корекція гормонального фону гексестролом спровокувала подальше нагромадження цих метаболітів, що збільшило відмінність від показника тварин зі збереженими гонадами до 6,3 та 5,8 рази, відповідно. При застосуванні гексестролу та прогестерону вміст дієнових та

Таблиця 6.2

Вміст дієнових та трієнових кон'югатів у міокарді шлуночків гонадектомованих самок при розвитку некротичного процесу тлі моно- та комбінованої замісної гормонотерапії (yo/кг·10⁻³, M±m, n=6)

Період спостереження	Групи спостереження			
	ЗГ	ГЕ	ГЕ+Г	ГЕ+Г+ПГ
Дієнові кон'югати				
Контроль	0,261±0,003 ₁	0,900±0,006 ₂	1,640±0,001 ₃	0,253±0,012 ₄
АДР 1 год	0,292±0,002 ₅	1,827±0,003 ₆	2,061±0,003 ₇	0,371±0,002 ₈
АДР 24 год	0,309±0,003 ₉	2,088±0,007 ₁₀	2,163±0,005 ₁₁	0,386±0,003 ₁₂
Примітка. p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,001; p ₅₋₆ <0,001; p ₅₋₇ <0,001; p ₅₋₈ <0,001; p ₆₋₇ <0,001; p ₆₋₈ <0,001; p ₇₋₈ <0,001; p ₉₋₁₀ <0,001; p ₉₋₁₁ <0,001; p ₉₋₁₂ <0,001; p ₁₀₋₁₁ <0,001; p ₁₀₋₁₂ <0,001; p ₁₁₋₁₂ <0,001; p ₁₋₅ <0,001; p ₁₋₉ <0,001; p ₅₋₉ <0,05; p ₂₋₆ <0,02; p ₂₋₁₀ <0,001; p ₆₋₁₀ <0,001; p ₃₋₇ <0,02; p ₃₋₁₁ <0,001; p ₇₋₁₁ <0,05; p ₄₋₈ <0,02; p ₄₋₁₂ <0,001; p ₈₋₁₂ <0,05.				
Трієнові кон'югати				
Контроль	0,279±0,001 ₁	0,898±0,005 ₂	1,630±0,002 ₃	0,271±0,005 ₄
АДР 1 год	0,290±0,003 ₅	1,819±0,003 ₆	2,065±0,003 ₇	0,371±0,003 ₈
АДР 24 год	0,309±0,002 ₉	2,094±0,002 ₁₀	2,180±0,003 ₁₁	0,395±0,003 ₁₂
Примітка. p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,001; p ₅₋₆ <0,001; p ₅₋₇ <0,001; p ₅₋₈ <0,001; p ₆₋₇ <0,001; p ₆₋₈ <0,001; p ₇₋₈ <0,001; p ₉₋₁₀ <0,001; p ₉₋₁₁ <0,001; p ₉₋₁₂ <0,001; p ₁₀₋₁₁ <0,001; p ₁₀₋₁₂ <0,001; p ₁₁₋₁₂ <0,001; p ₁₋₅ <0,01; p ₁₋₉ <0,001; p ₅₋₉ <0,001; p ₂₋₆ <0,001; p ₂₋₁₀ <0,001; p ₆₋₁₀ <0,001; p ₃₋₇ <0,001; p ₃₋₁₁ <0,001; p ₇₋₁₁ <0,001; p ₄₋₈ <0,001; p ₄₋₁₂ <0,001; p ₈₋₁₂ <0,001.				

трієнових конь'югатів достовірно не відрізнявся від такого у тварин зі збереженими гонадами.

На 1-шу годину розвитку некротичного процесу вміст дієнових та трієнових кон'югатів в міокарді шлуночків гонадектомованих самок зріс у 2 рази (за значеннями обох речовин). До 24-ї години спостереження різниця відносно контролю даної групи за вмістом цих метаболітів збільшилася до 2,3 рази в кожному випадку.

При застосуванні монотерапії гексестролом динаміка була аналогічною. На 1-шу годину розвитку модельованої патології збільшення обох показників становило 25,7 та 26,7 %, а на 24-ту годину відмінність від контролю даної групи тварин дорівнювала 31,9 та 33,7 %, відповідно. Комбінована замісна гормонотерапія сприяла тому, що на 1-шу годину експерименту концентрація обох метаболітів у міокарді шлуночків тварин цієї групи зросла на 46,6 та 36,9 %, а на 24-ту годину – на 52,6 та 45,8 %, відповідно. Аналогічний аналіз динаміки вмісту дієнових та трієнових кон'югатів у міокарді тварин, що мали збережені гонади, показав зростання обох показників на 1-шу годину після введення адреналіну, відповідно, на 11,9 та 4,0 %, а на 24-ту годину – на 18,4 та 10,8 %.

Незважаючи на односпрямованість встановлених змін, їх інтенсивність була різною в експериментальних групах. Найбільший приріст вмісту даних метаболітів відбувся при пошкодженні адреналіном серця гонадектомованих тварин. Проте для оцінки ефективності різних видів замісної гормонотерапії порівняли значення усіх груп на обох етапах розвитку некротичного процесу. Встановили, що на 1-шу годину спостереження вміст дієнових кон'югатів в шлуночках гонадектомованих самок переважав показник тварин зі збереженими гонадами в 6,3 рази, при застосуванні гексестролу – в 7,1 рази, а при проведенні комбінованої замісної гормонотерапії – лише на 27,1 %. За вмістом трієнових кон'югатів відмінність становила, відповідно, 6,3 та 7,1 рази і 27,9 %. На 24-й годині розвитку некротичного процесу за показником дієнових кон'югатів відмінність дорівнювала, відповідно, 6,8 рази, 7 разів і

24,9 %, трієнових – 6,8 та 7,1 рази, 27,8 %. Цікаво, що на тлі комбінованої замісної гормонотерапії концентрація даних метаболітів була меншою, ніж за застосування монотерапії, зокрема на 1-шу годину експерименту в 5,6 та 5,6 рази, а на 24-ту годину – в 6,7 та 5,5 рази, відповідно.

У крові тварин концентрація дієнових та трієнових кон'югатів після гонадектомії збільшилася на 57,1 та 51,8 %, відповідно (табл. 6.3). Застосування гексестролу спровокувало подальше нагромадження цих речовин, що становило, відповідно, 2,3 та 2,2 рази. При корекції гормонального фону гексестролом та прогестероном вміст у крові обох метаболітів зменшився і відмінність від тварин зі збереженими гонадами зменшилася до 55,0 % за показником дієнових кон'югатів та 51,3 % – за показником трієнових.

На 1-шу годину моделювання некротичного процесу вміст дієнових та трієнових кон'югатів в крові гонадектомованих самок зріс на 81,3 та 80,3 %. До 24-ї години спостереження різниця відносно контролю даної групи за вмістом обох метаболітів збільшилася до 2,5 рази.

При застосуванні монотерапії гексестролом динаміка була аналогічною. На 1-шу годину розвитку модельованої патології збільшення обох показників становило 15,8 та 17,3 %, а на 24-ту годину – 27,1 та 26,1 %, відповідно.

Комбінована замісна гормонотерапія сприяла тому, що на 1-шу годину розвитку некротичного процесу концентрація дієнових кон'югатів в крові зросла на 14,9 %, трієнових – на 16,8 %, а на 24-ту годину – на 52,0 та 46,3 %, відповідно. Слід зазначити, що у крові тварин, які мали збережені гонади, на 1-шу годину розвитку некротичного процесу концентрація дієнових та трієнових кон'югатів зросла, відповідно, на 45,6 і 40,6 %, а на 24-ту годину – в 2,2 та 2,2 рази.

Порівняння абсолютних значень аналізованих показників залежно від гормонального фону показало, що на 1-шу годину розвитку некротичного процесу концентрація дієнових кон'югатів в крові гонадектомованих самок

Таблиця 6.3

Вміст дієнових та трієнових кон'югатів у крові гонадектомованих самок при розвитку некротичного процесу в міокарді на тлі моно- та комбінованої замісної гормонотерапії (yo/л·10⁻³, M±m, n=6)

Період спостереження	Групи спостереження			
	ЗГ	ГЕ	ГЕ+Г	ГЕ+Г+ПГ
Дієнові кон'югати				
Контроль	1,91±0,04 ₁	3,00±0,03 ₂	4,43±0,02 ₃	2,96±0,13 ₄
АДР 1 год	2,78±0,05 ₅	5,44±0,13 ₆	5,13±0,04 ₇	3,40±0,08 ₈
АДР 24 год	4,29±0,02 ₉	7,58±0,03 ₁₀	5,63±0,05 ₁₁	4,50±0,03 ₁₂
Примітка. p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₄ <0,01; p ₂₋₃ <0,001; p ₃₋₄ <0,001; p ₅₋₆ <0,001; p ₅₋₇ <0,001; p ₅₋₈ <0,001; p ₆₋₈ <0,001; p ₇₋₈ <0,001; p ₉₋₁₀ <0,001; p ₂₋₆ <0,02; p ₂₋₁₀ <0,001; p ₃₋₇ <0,02; p ₃₋₁₁ ; p ₉₋₁₁ <0,001; p ₄₋₈ <0,02; p ₄₋₁₂ <0,001; p ₉₋₁₂ <0,001; p ₁₀₋₁₁ <0,001; p ₁₀₋₁₂ <0,001; p ₁₁₋₁₂ <0,001; p ₁₋₅ <0,001; p ₁₋₉ <0,001; p ₅₋₉ <0,05; p ₆₋₁₀ <0,001; <0,001; p ₇₋₁₁ <0,05; p ₈₋₁₂ <0,05.				
Трієнові кон'югати				
Контроль	1,97±0,04 ₁	2,99±0,03 ₂	4,40±0,02 ₃	2,98±0,07 ₄
АДР 1 год	2,77±0,05 ₅	5,39±0,13 ₆	5,16±0,04 ₇	3,48±0,08 ₈
АДР 24 год	4,31±0,02 ₉	7,54±0,03 ₁₀	5,55±0,06 ₁₁	4,36±0,03 ₁₂
Примітка. p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₄ <0,01; p ₂₋₃ <0,001; p ₃₋₄ <0,001; p ₅₋₆ <0,001; p ₅₋₇ <0,001; p ₅₋₈ <0,001; p ₇₋₈ <0,001; p ₉₋₁₀ <0,001; p ₉₋₁₁ <0,001; p ₁₀₋₁₁ <0,001; p ₁₀₋₁₂ <0,001; p ₁₁₋₁₂ <0,001; p ₁₋₅ <0,01; p ₁₋₉ <0,001; p ₅₋₉ <0,001; p ₂₋₆ <0,001; p ₂₋₁₀ <0,001; p ₆₋₁₀ <0,001; p ₃₋₇ <0,001; p ₃₋₁₁ <0,001; p ₇₋₁₁ <0,001; p ₄₋₈ <0,001; p ₄₋₁₂ <0,001; p ₈₋₁₂ <0,001.				

була більшою за показник тварин зі збереженими гонадами на 95,7 %, за застосування гексестролу – на 84,5 %, за комбінованої замісної гормонотерапії – на 22,3 %. На 24-ту годину після введення адреналіну відмінність дорівнювала, відповідно, 76,7, 31,2 та 4,9 %. За вмістом трієнових кон'югатів в крові відмінність була наступною. Відносно показника тварин зі збереженими гонадами в гонадектомованих особин на 1-шу годину розвитку некротичного процесу вміст даного метаболіту був більший на 94,6 %, за застосування гексестролу – на 86,3 %, а за застосування комбінованої замісної гормонотерапії – на 25,6 %. Аналогічна закономірність на 24-ту годину спостереження дорівнювала, відповідно, в гонадектомованих 74,9 %, за застосування гексестролу – 28,8 %. Проведення комбінованої замісної гормонотерапії сприяло тому, що достовірної різниці відносно тварин зі збереженими гонадами на даному етапі розвитку некротичного процесу не було. За даного методу корекції гормонального фону вміст дієнових та трієнових кон'югатів у крові на 1-шу годину розвитку некротичного процесу був також достовірно меншим, ніж за монотерапії гексестролом, на 50,9 та 48,3 %, а на 24-ту годину – на 25,1 та 27,3 %, відповідно, що свідчило про кращу протекторну ефективність саме комбінованої замісної гормонотерапії.

6.2. Активність системи антиоксидантів при розвитку некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок за різних типів замісної гормонотерапії

Об'єктивну оцінку змінам вмісту продуктів ліпопероксидації в міокарді та крові піддослідних тварин можна дати на основі дослідження реакції системи антиоксидантного захисту, результати якого описані в цьому підрозділі.

У міокарді шлуночків вивчали зміни активності ферментативної ланки системи антиоксидантів, представленої каталазою та супероксиддисмутазою.

Результати подані в таблиці 6.4. Встановили, що у відповідь на гонадектомію активність каталази зросла на 27,0 %.

Проведення замісної монотерапії гексестролом сприяло завдяки зменшенню активності ферменту на 18,8 % відновленню показника, про що свідчила відсутність достовірної різниці між даною групою тварин та тими, що мали збережені гонади.

Комбінована замісна гормонотерапія мала наслідком суттєве пригнічення активності цього ферменту. Відносно показника гонадектомованих тварин така динаміка становила 2,2 раза, тих, що отримували гексестрол – 85,6 %. Про депресію активності каталази в міокарді шлуночків свідчило на 73,6 % менше значення в цій групі тварин, порівняно з особинами, які мали збережені гонади.

Динаміка активності супероксиддисмутази була дещо подібною. Унаслідок припинення гормонопродукуючої функції яєчників активність ферменту в міокарді шлуночків зросла в 5,5 раза. При проведенні замісної монотерапії гексестролом відбулося зменшення активності фермента в 2,2 раза, що разом з тим, не викликало відновлення показника, який залишався більшим за такий у тварин зі збереженими гонадами в 2,5 раза. Лише застосування комбінованої гормонотерапії викликало відновлення активності ферменту.

Розвиток некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок на 1-шу годину спостереження викликав пригнічення активності каталази на 18,8 %, супероксиддисмутази – на 71,6 %. На 24-ту годину після введення адреналіну дефіцит активності обох ферментів становив, відповідно, 2,4 та 14,4 раза.

У тварин, які отримували з метою корекції гормонального дисбалансу лише гексестрол, на 1-шу годину розвитку некротичного процесу активність каталази міокарді шлуночків зросла на 25,3 %, супероксиддисмутази – на 9,1 %. На 24-ту годину експерименту динаміка була протилежною. Зменшення активності обох ферментів склало, відповідно, 11,6 % та 2,2 раза.

Таблиця 6.4

Активність ферментів антиоксидантної системи міокарда шлуночків гонадектомованих самок при розвитку некротичного процесу на тлі моно- та комбінованої замісної гормонотерапії (M±m, n=6)

Період спостереження	Групи спостереження			
	ЗГ	ГЕ	ГЕ+Г	ГЕ+Г+ПГ
Каталаза (мкат/кг)				
Контроль	2,991±0,179 ₁	3,798±0,060 ₂	3,198±0,026 ₃	1,723±0,026 ₄
АДР 1 год	4,313±0,022 ₅	3,196±0,038 ₆	4,008±0,064 ₇	4,218±0,013 ₈
АДР 24 год	4,645±0,046 ₉	1,574±0,036 ₁₀	3,591±0,004 ₁₁	4,312±0,085 ₁₂
Примітка. p ₁₋₂ <0,002; p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₃ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,001; p ₅₋₆ <0,001; p ₅₋₇ <0,002; p ₅₋₈ <0,01; p ₆₋₇ <0,001; p ₆₋₈ <0,001; p ₇₋₈ <0,01; p ₉₋₁₀ <0,001; p ₉₋₁₁ <0,001; p ₉₋₁₂ <0,001; p ₁₀₋₁₁ <0,001; p ₁₀₋₁₂ <0,001; p ₁₁₋₁₂ <0,001; p ₁₋₅ <0,001; p ₁₋₉ <0,001; p ₂₋₆ <0,001; p ₂₋₁₀ <0,001; p ₆₋₁₀ <0,001; p ₃₋₇ <0,001; p ₃₋₁₁ <0,001; p ₇₋₁₁ <0,001; p ₄₋₈ <0,001; p ₄₋₁₂ <0,001.				
Супероксиддисмутаза (ум. од.)				
Контроль	8,4±0,4 ₁	46,0±0,6 ₂	20,8±0,4 ₃	8,4±0,7 ₄
АДР 1 год	18,8±0,7 ₅	26,8±0,4 ₆	22,7±0,4 ₇	20,6±0,6 ₈
АДР 24 год	26,2±0,2 ₉	3,2±0,2 ₁₀	10,1±0,3 ₁₁	30,0±0,3 ₁₂
Примітка. p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₅₋₆ <0,001; p ₅₋₇ <0,001; p ₆₋₇ <0,001; p ₆₋₈ <0,001; p ₇₋₈ <0,05; p ₉₋₁₀ <0,001; p ₉₋₁₁ <0,001; p ₉₋₁₂ <0,001; p ₁₀₋₁₁ <0,001; p ₁₀₋₁₂ <0,001; p ₁₁₋₁₂ <0,001; p ₁₋₅ <0,001; p ₁₋₉ <0,001; p ₅₋₉ <0,001; p ₂₋₆ <0,001; p ₂₋₁₀ <0,001; p ₆₋₁₀ <0,001; p ₃₋₇ <0,001; p ₃₋₁₁ <0,001; p ₇₋₁₁ <0,001; p ₄₋₈ <0,001; p ₄₋₁₂ <0,01; p ₈₋₁₂ <0,001.				

Внаслідок таких змін абсолютне значення активності каталази залишалося більшим за контроль цієї групи тварин на 12,3 %, а супероксиддисмутази – меншим в 2,1 раза.

Комбінована замісна гормонотерапія створила підґрунтя, яке забезпечило збільшення активності обох ферментів антиоксидантного захисту в динаміці пошкодження міокарді шлуночків. Зростання активності каталази проти контрольного значення цієї групи становило на 1-шу годину спостереження 2,4 раза, на 24-ту годину – 2,5 раза. Активність супероксиддисмутази збільшилася, відповідно, в 2,5 та 3,6 раза.

Для визначення кардіопротекторної ефективності різних типів замісної гормонотерапії було проведено порівняльний аналіз отриманих значень на обох етапах експерименту. На тлі гормональної монотерапії активність каталази в міокарді на 1-шу годину розвитку некротичного процесу була на 25,4 % більшою, ніж в гонадектомованих особин, на 24-ту годину – в 2,3 раза, на тлі комбінованої гормонотерапії – на 32,0 % та у 2,7 раза більшою, відповідно.

Порівняно з тваринами, які не піддавалися гонадектомії, активність каталази в міокарді тварин, що отримували гексестрол на 1 та 24-ту годину розвитку некротичного процесу, була меншою, відповідно, на 58,5 та 29,4 %. У тварин, які отримували комбіновану замісну гормонотерапію, аналогічне порівняння на обох етапах дослідження виявило відмінність, яка становила лише 2,3 та 7,7 %, що свідчило про достатню ефективність даного виду гормонотерапії.

Порівняння динаміки зазначеного показника при розвитку некротичного процесу у тварин зі збереженими гонадами, та тих, що отримували комбіновану замісну гормонотерапію, показало аналогічну закономірність при незначній статистичній відмінності (рис. 6.1).

При аналізі динаміки активності супероксиддисмутази також встановили відмінність між тваринами, які отримували різний вид замісної гормонотерапії за абсолютним значенням та спрямуванням змін.

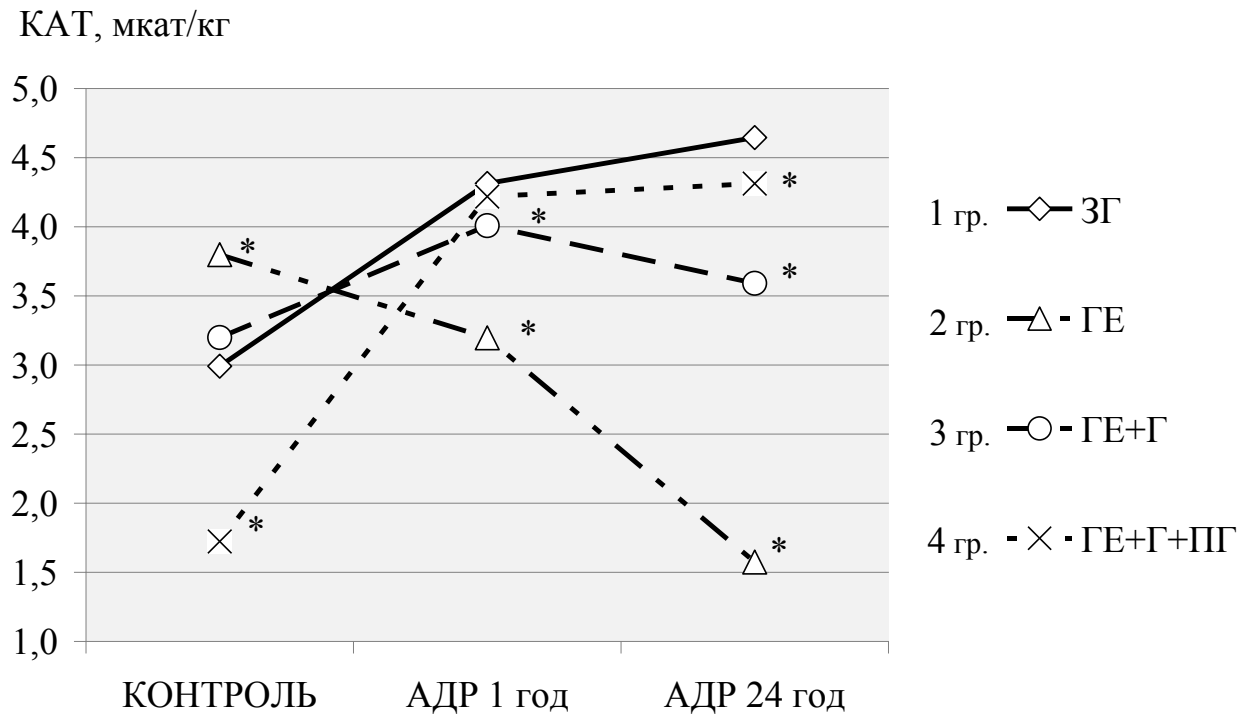


Рис. 6.1. Динаміка активності каталази в міокарді шлуночків самок при розвитку некротичного процесу на тлі моно- та комбінованої замісної гормонотерапії

Абсолютне значення активності ферменту на 1-шу годину розвитку некротичного процесу в міокарді гонадектомованих особин, було більшим, ніж за застосування монотерапії гексестролом, на 18,1 %, а на 24-ту годину – в 3,2 раза меншим. У тварин, які отримували комбіновану замісну гормонотерапію, даний показник на 1-шу годину розвитку некротичного процесу був на 30,1 % меншим, а на 24-ту годину – в 9,4 раза більшим, ніж у гонадектомованих. Порівняно з тваринами, які мали збережені гонади, на 1-шу годину експерименту активність супероксиддисмутази в міокарді тварин, що отримували гексестрол, була на 20,7 % більшою, а на 24-ту годину – в 2,6 раза меншою.

Закономірність змін даного показника цілком співпадала лише у тварин, які мали збережені гонади, та в тих, що отримували комбіновану замісну гормонотерапію (рис. 6.2). При цьому на 1-шу годину експерименту достовірної різниці між абсолютними значеннями не було, а на 24-ту годину

спостереження в особин, які отримували гексестрол з прогестероном активність ферменту була на 14,5 % більшою. Цікаво, що при проведенні комбінованої замісної гормонотерапії на 1-шу годину розвитку некротичного процесу активність супероксиддисмутази була на 10,2 % меншою, а на 24-ту годину – в 3 рази більшою, ніж за застосування монотерапії.

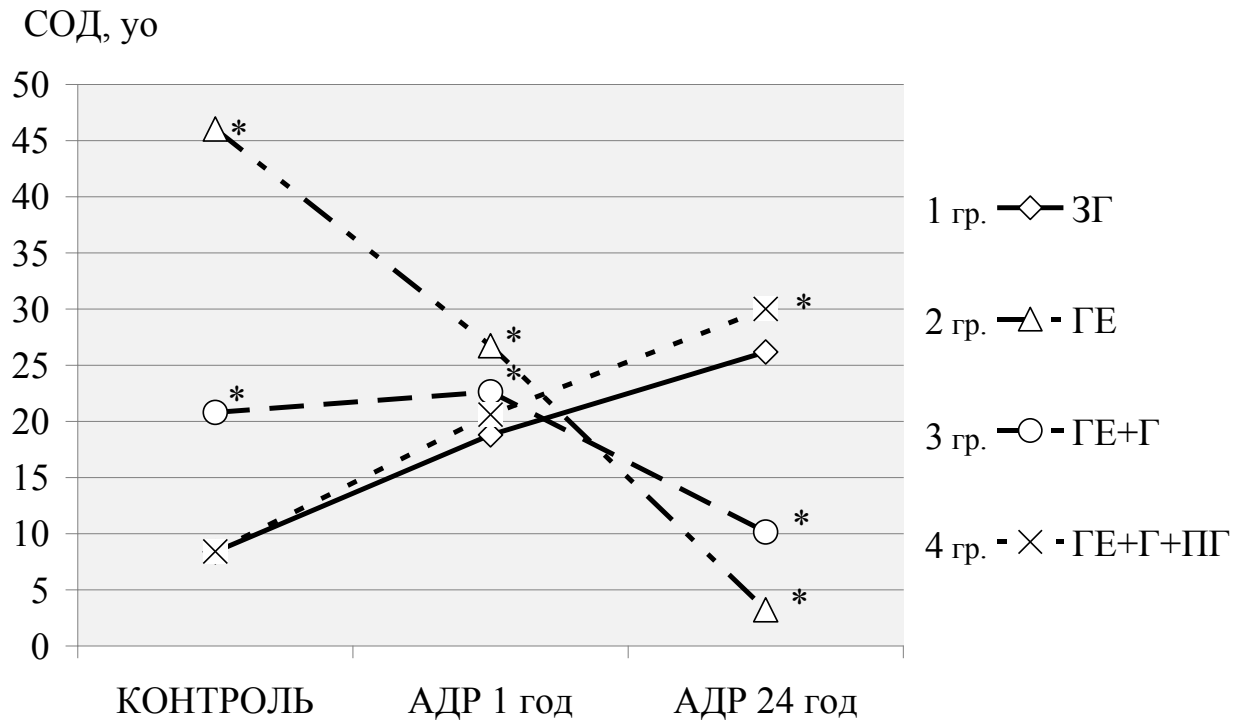


Рис. 6.2. Динаміка активності супероксиддисмутази в міокарді шлуночків самок при розвитку некротичного процесу на тлі моно- та комбінованої замісної гормонотерапії

Аналіз активності антиоксидантного захисту крові експериментальних тварин проводили за активністю каталази та вмістом церулоплазміну (табл. 6.5). Встановили, що гонадектомія викликала зменшення активності каталази на 9,5 % та збільшення вмісту церулоплазміну на 79,3 %.

Корекція гормонального фону гексестролом мала наслідком збільшення активності каталази на 29,6 %, завдяки чому величина показника відновилася. За таких умов вміст церулоплазміну суттєво зріс, а відмінність від вихідного показника збільшилася до 2,6 раза.

Таблиця 6.5

Стан антиоксидантної системи крові самок при розвитку некротичного процесу на тлі моно- та комбінованої замісної гормонотерапії (M±m, n=6)

Період спостереження	Групи спостереження			
	ЗГ	ГЕ	ГЕ+Г	ГЕ+Г+ПГ
Каталаза (мкат/л)				
Контроль	39,51±0,84 ₁	31,06±1,49 ₂	40,26±1,30 ₃	65,60±4,09 ₄
АДР 1 год	48,67±0,85 ₅	44,48±1,21 ₆	47,55±1,94 ₇	77,24±3,15 ₈
АДР 24 год	63,44±1,70 ₉	56,43±1,57 ₁₀	57,81±3,15 ₁₁	104,98±0,48 ₁₂
Примітка. p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₃ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,001; p ₅₋₆ <0,02; p ₅₋₈ <0,001; p ₆₋₈ <0,001; p ₇₋₈ <0,001; p ₉₋₁₀ <0,02; p ₉₋₁₂ <0,001; p ₁₀₋₁₂ <0,001; p ₁₁₋₁₂ <0,001; p ₁₋₅ <0,001; p ₁₋₉ <0,001; p ₅₋₉ <0,001; p ₂₋₆ <0,001; p ₂₋₁₀ <0,001; p ₆₋₁₀ <0,001; p ₃₋₇ <0,02; p ₃₋₁₁ <0,001; p ₇₋₁₁ <0,05; p ₄₋₈ <0,05; p ₄₋₁₂ <0,001; p ₈₋₁₂ <0,001.				
Церулоплазмін (мг/л)				
Контроль	4,77±0,12 ₁	8,55±0,21 ₂	12,56±0,09 ₃	19,61±0,91 ₄
АДР 1 год	7,50±0,07 ₅	5,84±0,10 ₆	13,42±0,16 ₇	25,19±0,62 ₈
АДР 24 год	18,36±0,20 ₉	10,92±0,14 ₁₀	15,91±0,23 ₁₁	23,51±0,57 ₁₂
Примітка. p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₃ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,001; p ₅₋₆ <0,001; p ₅₋₇ <0,001; p ₅₋₈ <0,001; p ₆₋₇ <0,001; p ₆₋₈ <0,001; p ₇₋₈ <0,001; p ₉₋₁₀ <0,001; p ₉₋₁₁ <0,001; p ₉₋₁₂ <0,001; p ₁₀₋₁₁ <0,001; p ₁₀₋₁₂ <0,001; p ₁₁₋₁₂ <0,001; p ₁₋₅ <0,001; p ₁₋₉ <0,001; p ₅₋₉ <0,001; p ₂₋₆ <0,001; p ₂₋₁₀ <0,001; p ₆₋₁₀ <0,001; p ₃₋₇ <0,01; p ₃₋₁₁ <0,001; p ₇₋₁₁ <0,001; p ₄₋₈ <0,001; p ₄₋₁₂ <0,001.				

Застосування з коригуючою метою комбінації гексестролу та прогестерону викликало суттєве збільшення як активності каталази, що становило 66,0 %, так і концентрації церулоплазміну в крові, збільшивши відмінність від вихідного значення до 4,1 раза. За даного методу корекції активність каталази була більшою, ніж за застосування монотерапії, на 62,9 %, а вміст церулоплазміну – на 56,1 %. За обох видів корекції гормонального фону дані показники свідчили про компенсаторне напруження системи антиоксидантного захисту, зважаючи на збільшений вміст дієнових та трієнових кон'югатів у крові.

Розвиток некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок викликав прогресуюче наростання активності каталази в крові, що на 1-шу годину спостереження становило 43,2 %, а на 24-ту годину – 81,7 %. Концентрація церулоплазміну на 1-шу годину експерименту зменшилася на 46,4 %, а на 24-ту годину зросла на 87,0 % і переважала контрольне значення на 27,7 %.

У тварин, які отримували гексестрол, на 1-шу годину пошкодження міокарда адреналіном активність каталази крові збільшилася на 18,1 %, а на 24-ту годину відмінність від контролю даної групи зросла до 43,6 %. Вміст церулоплазміну також зріс, що склало 6,8 та 26,7 %, відповідно.

За застосування комбінованої замісної гормонотерапії в умовах розвитку некротичного процесу активність каталази в крові також зростала і на 1-шу годину переважала контрольне значення цієї групи на 17,7 %, а на 24-ту годину – на 60,0 %. Динамка концентрації церулоплазміну була дещо іншою. На 1-шу годину експерименту показник збільшився на 28,5 %. До 24-ї години спостереження відмінність від контролю даної групи дещо зменшилася і перевага становила 19,9 %.

Важливо зважити на те, що в крові тварин головної групи порівняння (тварини зі збереженими гонадами) активність каталази на 1 та 24-ту годину розвитку некротичного процесу зросла проти контролю на 23,2 та 60,6 %, а концентрація церулоплазміну – на 57,2 та в 3,8 раза, відповідно.

Порівняльний аналіз показника активності каталази крові тварин різних експериментальних груп показав суттєву відмінність не стільки за спрямуванням, скільки за ступенем. Незалежно від гормонального фону в процесі пошкодження міокарда адреналіном активність каталази крові тварин збільшувалася. При порівнянні показників різних груп було встановлено, що активність каталази, яка визначалася в крові тварин зі збереженими гонадами на 1-шу годину розвитку некротичного процесу, була більшою, ніж в гонадектомованих, на 9,4 %, порівняно з тваринами, які отримували гексестрол, була аналогічною, та на 58,7 % меншою, ніж за застосування комбінованої замісної гормонотерапії. На 24-ту годину експерименту даний показник гонадектомованих самок залишався на 12,4 % менший, ніж в особин зі збереженими гонадами, за застосування гексестролу – достовірно не відрізнявся, а за застосування комбінованої замісної гормонотерапії – на 65,5 % більший.

Порівнюючи абсолютні значення вмісту церулоплазміну в крові побачили, що на 1-шу годину розвитку некротичного процесу даний показник гонадектомованих був на 28,2 % менший, ніж в особин зі збереженими гонадами, за застосування замісної монотерапії – на 78,9 % більший, а за комбінованої замісної гормонотерапії в 3,4 раза переважав порівнюване значення.

На 24-ту годину спостереження вміст церулоплазміну в крові гонадектомованих самок був на 68,1 % менший, ніж у тварин зі збереженими гонадами, за застосування монотерапії – на 15,4 % менший, за застосування комбінованої замісної гормонотерапії – на 28,1 % більший. Слід зауважити, що на даному етапі розвитку некротичного процесу концентрація церулоплазміну в крові тварин, які отримували одночасно гексестрол з прогестероном, була на 47,8 % більшою, ніж у тих, що отримували лише гексестрол, це свідчило про забезпечення високого антиоксидантного потенціалу крові.

Окрім встановлених відмінностей за абсолютними значеннями звертає на себе увагу і різниця в динаміці даного показника залежно від гормонального фону (рис. 6.3). У тварин зі збереженими гонадами концентрація церулоплазміну в крові наростала на обох етапах спостереження, в гонадектомованих зменшувалася на 1-шу годину розвитку некротичного процесу та збільшувався до 24-ї години спостереження, за застосування гексестролу відбувалося незначне але прогресуюче зростання показника, за комбінованої замісної гормонотерапії – основний приріст відбувався на 1-шу годину модельованої патології. Така різниця у ступені змін та їх спрямуванні свідчила про значну чутливість даної ланки антиоксидантного захисту від гормонального складу крові піддослідних тварин.

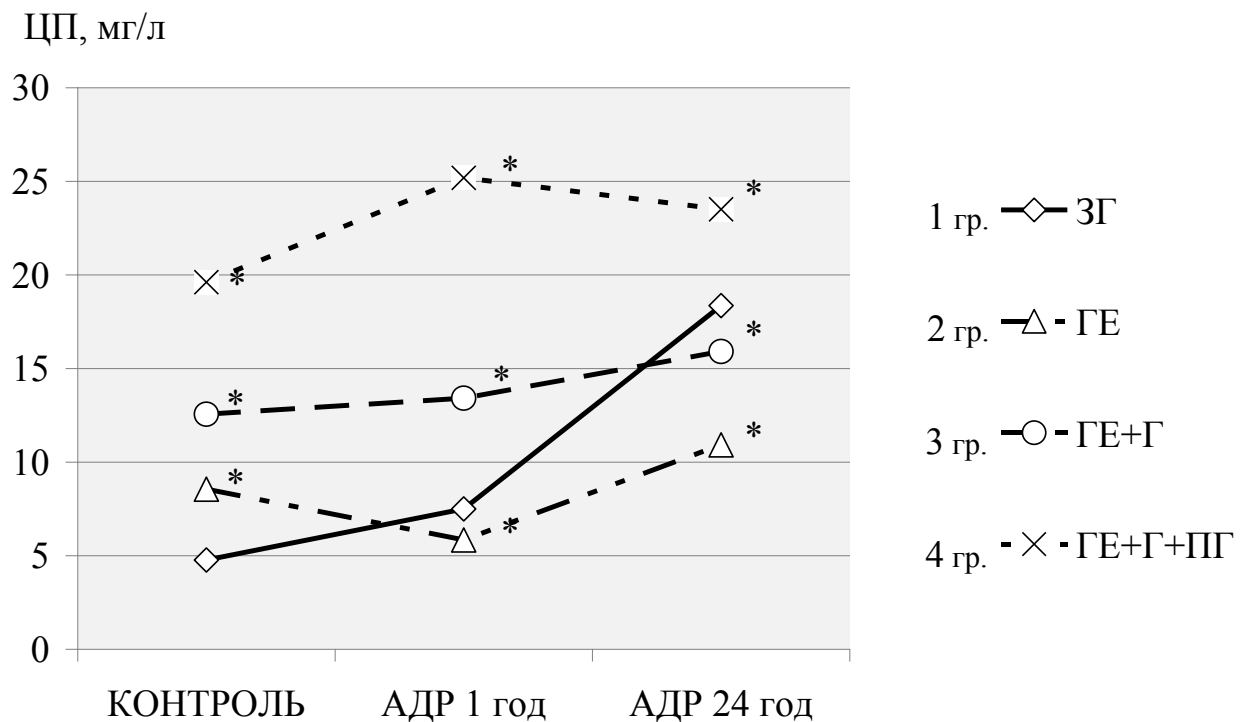


Рис. 6.3. Динаміка вмісту церулоплазміну в крові самок при розвитку некротичного процесу на тлі моно- та комбінованої замісної гормонотерапії

Підсумовуючи отримані результати, слід сказати, що видалення яєчників у щурів викликало активацію перекисного окиснення ліпідів в міокарді шлуночків та крові, що підтверджувалося накопиченням ТБК-активних

продуктів, дієнових та трієнових кон'югатів, активацією ферментативної ланки антиоксидантної системи. Корекція гормонального фону гексестролом викликала подальше нагромадження продуктів ліпопероксидації та, як компенсацію, посилення активності ферментів антиоксидантної системи в міокарді та крові. Одночасне ж застосування для корекції гормонального фону гонадектомованих самок гексестролу та прогестерону сприяло відновленню в міокарді концентрації дієнових та трієнових кон'югатів, зменшенню вмісту ТБК-активних продуктів та активності системи антиоксидантів.

Розвиток некротичного процесу в серці гонадектомованих самок викликав значну активацію перекисного окиснення ліпідів на тлі пригнічення в міокарді та активації в крові ферментативної ланки системи антиоксидантів. Пошкодження міокарда адреналіном на тлі корекції гормонального дисбалансу гексестролом відбувалося в умовах значного нагромадження продуктів ліпопероксидації, депресії в міокарді шлуночків та активації в крові ферментів антиоксидантного захисту. Проведення комбінованої замісної гормонотерапії сприяло кардіопротекції в умовах гіперадреналінемії, про що свідчили мінімальна відмінність від тварин зі збереженими гонадами вмісту в міокарді та крові продуктів ліпопероксидації та висока активність ферментів антиоксидантної системи.

6.3. Ступінь структурного пошкодження адреналіном міокарда гонадектомованих самок за застосування різних типів замісної гормонотерапії

Для визначення впливу гонадектомії та різних видів замісної гормонотерапії на ступінь пошкодження міокарда адреналіном було проведено морфометричний аналіз, суть якого зводилася до визначення відсотка некротизованих кардіоміоцитів в шлуночках при забарвленні за Гейденгайном.

Проведення мікроскопії міокарда шлуночків інтактних самок дозволило виявити наявність кардіоміоцитів, забарвлених в чорний колір, що свідчило про розвиток незворотного пошкодження. Такі клітини були розміщені ізольовано та в невеликій кількості. Обрахунок відсотка таких клітин показав значення, яке становило $(1,4 \pm 0,1; n=6)$.

Через чотири тижні після гонадектомії відбулося збільшення даного показника до $(2,9 \pm 0,3; n=6)$. Приріст абсолютного значення становив 2,1 раза ($p < 0,001$).

Застосування з метою заміщення гормонопродукуючої функції гонад гексестролу мало наслідком незначне зменшення абсолютного значення відсотка пошкоджених кардіоміоцитів до $(2,4 \pm 0,1; n=6)$. Щоправда, достовірної різниці між показником цієї групи самок та гонадектомованих особин не було встановлено. Порівняння ж з показником інтактних тварин показало, що за застосування гексетролу відмінність від величини відсотка пошкоджених кардіоміоцитів інтактних тварин зменшилася, але перевага становила 1,7 раза ($p < 0,001$).

Проведення комбінованої замісної гормонотерапії в гонадектомованих самок призвело до того, що відсоток незворотно пошкоджених кардіоміоцитів в міокарді шлуночків становив $(1,9 \pm 0,1; n=6)$. Слід зазначити, що даний показник був на 26,3 % менший, ніж за застосування замісної монотерапії ($p < 0,01$). Порівняно з гонадектомованими самками, яким корекція гормонального фону не проводилася, цей показник був меншим в 1,5 раза ($p < 0,02$). Порівняння з інтактними самками показало, що абсолютне значення цієї групи тварин було лише на 3,6 % більшим ($p < 0,02$).

Розвиток некротичного процесу, відтвореного введенням кардіотоксичної дози адреналіну, викликав у гонадектомованих самок суттєве зростання відсотка пошкоджених кардіоміоцитів. На 1-шу годину спостереження показник становив $(11,9 \pm 0,5; n=6)$, що було у 4,1 раза більше за вихідний показник цієї групи тварин ($p < 0,001$). До 24-ї години експерименту відсоток пошкоджених кардіоміоцитів збільшився до

($20,9 \pm 0,4$; $n=6$). Приріст відносно попереднього етапу спостереження дорівнював 75,6 % ($p < 0,001$), а відносно контролю – 7,2 рази ($p < 0,001$).

Реалізація кардіотоксичного ефекту адреналіну на тлі проведення замісної монотерапії гексестролом на 1-шу годину експерименту характеризувався збільшенням відсотка некротизованих кардіоміоцитів. Абсолютне значення даного показника, яке становило ($10,2 \pm 0,3$; $n=6$), було в 4,3 рази більшим за контрольне значення цієї групи тварин. Прогресування некротично-дистрофічних змін до 24-ї години спостереження сприяло зростанню показника до ($19,0 \pm 0,3$; $n=6$), що становило 1,9 рази ($p < 0,01$) порівняно з попереднім періодом спостереження, та 7,9 рази ($p < 0,01$) відносно контролю даної групи самок. В умовах проведення комбінованої замісної гормонотерапії пошкодження міокарда шлуночків адреналіном на 1-шу годину експерименту характеризувалося зростанням відсотка некротизованих клітин до ($8,8 \pm 0,5$; $n=6$). Динаміка приросту показника становила 4,6 рази ($p < 0,01$). До 24-ї години спостереження динаміку некротичного процесу свідчило збільшення аналізованого показника до ($18,7 \pm 0,7$; $n=6$), що у порівнянні з попереднім етапом спостереження становило 2,1 рази ($p < 0,01$), а відносно контролю даної групи тварин – 9,8 рази ($p < 0,01$).

Для повної оцінки ефективності замісної гормонотерапії провели аналіз змін відсотка некротизованих кардіоміоцитів у тварин зі збереженими гонадами. Встановили, що на 1-шу годину розвитку некротичного процесу аналізований показник зріс до ($7,8 \pm 0,6$; $n=6$). Динаміка відносно контролю становила 5,6 рази ($p < 0,001$). На 24-ту годину спостереження відсоток пошкоджених кардіоміоцитів збільшився до ($17,8 \pm 0,2$; $n=6$). Приріст становив відносно попереднього етапу 2,3 рази ($p < 0,001$), а відносно контролю – 12,7 рази ($p < 0,001$).

Зважаючи на однотипність спрямування встановлених змін незалежно від гормонального фону, важливими стали результати порівняльного аналізу змін відсотка некротизованих кардіоміоцитів шлуночків в усіх

експериментальних групах на різних етапах розвитку некротичного процесу (рис. 6.4). Встановили, що на 1-шу год експерименту відсоток некротизованих кардіоміоцитів у міокарді шлуночків гонадектомованих самок був більший, ніж у тварин зі збереженими гонадами, на 52,6 % ($p < 0,001$). За застосування замісної монотерапії гексестролом цей показник виявився меншим, ніж у гонадектомованих самок, на 16,7 % ($p < 0,02$), а за комбінованої замісної гормонотерапії – на 35,2 % ($p < 0,002$). Порівняння з самками, яким гонади не видаляли, в особин, які отримували лише гексестрол, даний показник був більший на 30,8 % ($p < 0,01$).

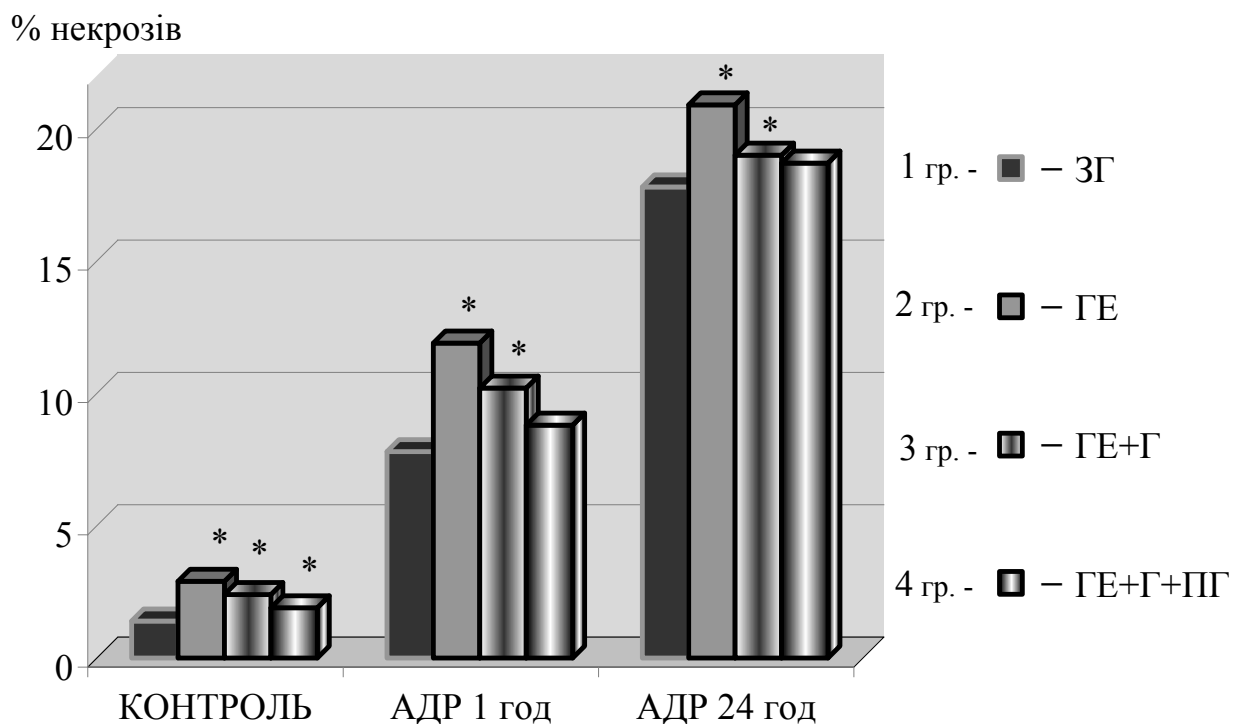


Рис. 6.4. Відсоток некротизованих кардіоміоцитів міокарда шлуночків у самок щурів при реалізації кардіотоксичного ефекту адреналіну на тлі монотерапії та комбінованої замісної гормонотерапії

За застосування замісної комбінованої гормонотерапії відсоток некротизованих кардіоміоцитів достовірно не відрізнявся від такого у самок зі збереженими гонадами на 1-шу годину спостереження. У тварин, які отримували замісну монотерапію, відсоток некротизованих кардіоміоцитів був більший, ніж у тих, що отримували гексестрол з прогестероном, на

15,9 % ($p < 0,05$). Аналогічний аналіз стану міокарді шлуночків на 24-ту годину після введення адреналіну показав таку відмінність. У гонадектомованих особин на даному етапі спостереження відсоток некротизованих кардіоміоцитів у шлуночках був найбільший. Порівняно з самками, що мали збережені гонади, це становило 17,4 % ($p < 0,01$). Порівняно з особинами, які отримували замісну монотерапію гексестролом, ця різниця становила 10,0 % ($p < 0,01$), а з тими, що отримували комбіновану замісну гормонотерапію – 11,8 % ($p < 0,05$). При проведенні корекції гормонального фону гексестролом відсоток некротизованих кардіоміоцитів був більшим, ніж у тварин зі збереженими гонадами, на 6,7 % ($p < 0,01$), а в особин, які отримували замісну комбіновану гормонотерапію, достовірно не відрізнявся від порівнюваного значення. Цікавим виявився той факт, що на даному етапі спостереження в міокарді шлуночків тварин, які отримували гексестрол, особливістю розвитку некротичного процесу було утворення значної кількості зливних вогнищ некрозів, чого не спостерігали за застосування комбінованої замісної гормонотерапії.

Резюме.

У даному розділі представлені результати дослідження особливостей розвитку некротичного процесу в міокарді, викликаного введенням кардіотоксичної дози адреналіну, у гонадектомованих тварин, які отримували моно- та комбіновану замісну гормонотерапію, за вмістом в міокарді та крові продуктів ліпопероксидації, активності ферментів антиоксидантного захисту та відсотком некротизованих кардіоміоцитів. Проведений аналіз дозволяє зробити наступні проміжні висновки.

1. Гонадектомія самок викликає активацію перекисного окиснення ліпідів у міокарді шлуночків та крові, про що свідчить накопичення ТБК-активних продуктів, дієнових та трієнових кон'югатів, активація ферментативної ланки антиоксидантної системи. Застосування гексестролу в гонадектомованих самок посилює активність процесів ліпопероксидації та компенсаторну активацію ферментів системи антиоксидантного захисту в

міокарді та крові. Комбінована замісна гормонотерапія гексестролом та прогестероном сприяє відновленню в міокарді концентрації дієнових та трієнових кон'югатів, зменшенню вмісту ТБК-активних продуктів та активності системи антиоксидантів в міокарді та крові самок.

2. Розвиток некротичного процесу в серці гонадектомованих самок викликає значну активацію перекисного окиснення ліпідів на тлі пригнічення в міокарді та активації в крові ферментативної ланки системи антиоксидантів. Пошкодження міокарда адреналіном на тлі корекції гормонального дисбалансу гексестролом характеризується значним нагромадженням продуктів ліпопероксидації, депресією в міокарді шлуночків та активацією в крові ферментів антиоксидантного захисту. Комбінована замісна гормонотерапія сприяє максимальній кардіопротекції в умовах гіперадреналінемії, про що свідчить мінімальна відмінність від тварин зі збереженими гонадами вмісту в міокарді та крові продуктів ліпопероксидації та висока активність ферментів антиоксидантної системи.

3. Видалення яєчників викликає розвиток некротично-дистрофічних змін в міокарді шлуночків, про що свідчить збільшення відсотка некротизованих кардіоміоцитів. Монотерапія гексестролом не має коригуючого впливу на даний процес, на відміну від комбінованої замісної гормонотерапії, проведення якої сприяє відновленню відсотка некротизованих кардіоміоцитів в міокарді шлуночків, характерного для тварин зі збереженими гонадами.

4. Пошкодження адреналіном міокарда гонадектомованих самок на тлі комбінованої замісної гормонотерапії сприяє меншому, ніж за застосування монотерапії гексестролом, ступеню структурної руйнації кардіоміоцитів, про що свідчить мінімальна відмінність від тварин зі збереженими гонадами відсотка некротизованих кардіоміоцитів.

Результати досліджень, наведені в даному розділі, опубліковані в роботах [124, 125, 131].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серцево-судинні захворювання ВООЗ називає «найбільшою епідемією людства». За її прогнозами у найближчому майбутньому ішемічна хвороба серця та особливо її найважча форма, яка характеризується некротичним пошкодженням серцевого м'яза і найбільш несприятливим прогнозом (інфаркт міокарда), залишатиметься однією із основних причин смертності [29]. Встановлено, що хвороби системи кровообігу зумовлюють більше половини всіх випадків смерті і протягом останніх десятиліть, незважаючи на постійний пошук нових і вдосконалення існуючих методів лікування, цей показник зростатиме. Пояснити таку закономірність можна постійним психічним і емоційним перевантаженням людей внаслідок урбанізації суспільства, різким збільшенням інформаційного навантаження, малорухливим способом життя, вживанням висококалорійної їжі та розвитком надлишкової маси тіла, дією хронічного стресу. Наслідком таких впливів є виснаження та зрив адаптаційних механізмів [92]. Немаловажне значення в контексті сказаного має фактор статі. У статистичних звітах ВООЗ за показниками захворюваності та смертності від гострої серцевої патології (інфаркт міокарда) впевнено „лідирують” чоловіки, незалежно від ступеня економічного розвитку країни [39, 65, 81]. Цікаво, що така ж закономірність характерна і для тварин. Вища стійкість серцево-судинної системи тварин самок до емоційних перенапружень багато авторів пояснюють домінуванням холінергічних механізмів у регуляції функцій серця та судин, а в самців – адренергічних [21, 120].

Перебіг серцево-судинних захворювань відрізняється в молодих осіб та людей похилого віку. Різниця стає особливо наочною після настанням менопаузи у жінок. Якщо у дорослому віці ймовірність розвитку інфаркту міокарда у жінок незначна, то після згасання гормонопродукуючої функції яєчників за різними даними вона зростає в 3-4 рази і переважає показник

чоловіків аналогічного віку [33, 104, 200, 269]. Більше того, жінки в період менопаузи важче переносять ішемічні та гіпоксичні пошкодження міокарда, у них часто спостерігається вища, ніж у чоловіків, летальність після інфаркту міокарда [104, 197, 200]. У молодих жінок із дефіцитом естрогенів ризик захворіти на важкі форми ішемічної хвороби серця є у 2-4 рази більшим, ніж у здорових [83, 104]. Такі зміни з віком пояснюють особливостями функціонування стрес-лімітуючих систем, зокрема холінергічної [31, 72].

Відомо, що домінуючим жіночим статевим гормоном до настання менопаузи є естрадіол. У постменопаузальний період рівень естрогенів становить близько 1/10 від пременопаузального, при цьому основним представником естрогенів є вже естрон, який синтезується шляхом конверсії андрогенів у жировій тканині. Оскільки естрогенам притаманні антиоксидантні, вазопротекторні та кардіопротекторні властивості [46, 50, 71, 193, 235], зростання частоти і важкості некротичних уражень міокарда в період менопаузи пов'язане з їхньою нестачею [52, 113, 193, 235].

При некротичних пошкодженнях міокарда різного генезу важливим патогенетичним фактором є зростання активності симпато-адреналової ланки автономної нервової системи [134]. Важливим чинником, який при цьому визначає наслідки негативних впливів на міокард, є стан стрес-лімітуючих систем організму, серед яких слід виділити холінергічну, ендогенну опіїдну, систему оксиду азоту [13, 31, 207]. Порушення динамічної рівноваги між симпатичним і парасимпатичним відділами автономної нервової системи призводять до розвитку вегето-судинної дисфункції. При помірному переважанні активності холінергічної ланки автономної регуляції над адренергічною патологічний процес в міокарді, який виникає на ґрунті гіпоксії, ішемії чи метаболічного дисбалансу, має більш сприятливий перебіг [119, 122, 134]. Холінергічні процеси підвищують стійкість серцево-судинної системи до тривалих та інтенсивних стресів. З іншого боку, через надмірну активність блукаючого нерва і пригнічення автоматизму синусового вузла на

тлі пригніченого адренергічного впливу у ряді випадків може розвинути ся серцева недостатність і фатальні аритмії [41, 103].

У розмаїтті та багатовекторності нейрогормональних впливів на серце залишається не до кінця вивченою роль статевих гормонів в регуляції діяльності цього органа, особливо при його пошкодженні. Тому одним із надважливих завдань сучасної науки є розкриття нових патогенетичних аспектів патології серця залежно від гормонального балансу. На сьогодні залишається відкритим питання ефективності замісної терапії у жінок з недостатньою гормонопродукуючою функцією яєчників, які страждають на ішемічну хворобу серця та гормональні кардіоміопатії, ролі естрогенів у реалізації функціональних впливів автономної нервової системи, зокрема холінергічних, в умовах пошкодження міокарда, що й зумовило доцільність проведення цього дослідження.

З метою оцінки ефективності застосованих видів гормонозамісної терапії було вивчено активність холінергічних процесів у серці. На першому етапі провели аналіз показників варіаційної кардіоінтервалометрії, яка дозволяє визначити внесок адренергічної та холінергічної ланок автономної регуляції в адаптацію серця до змінених умов функціонування, зокрема тих, що супроводжували гонадектомію. Через 4 тижні після оперативного втручання спостерігали динаміку всіх аналізованих показників. Збільшення частоти серцевих скорочень та величини амплітуди моди (на 12 та 28 % відповідно) та зниження значення моди вказувало на посилення адренергічних впливів на серце з боку автономної нервової системи через нервовий та гуморальний канали, а зниження величини варіаційного розмаху кардіоінтервалів на 33 % – на зменшення холінергічних впливів на серцевий ритм. За таких умов в 2,2 раза зріс інтегральний показник, яким є індекс напруження. Це свідчило про зростання напруження систем регуляції, найімовірніше внаслідок стресу, спровокованого різким припиненням активності яєчників.

Уведення протягом 4 тижнів після гонадектомії естрогенного препарату гексестролу сприяло тому, що частота серцевих скорочень та величина моди не відрізнялися від аналогічних показників інтактних самок. Амплітуда моди при цьому була на 15 % вищою, ніж у тварин групи порівняння. Величина варіаційного розмаху кардіоінтервалів за такого способу корекції залишалася все ще на 13 % меншою. Отже, за умов проведення замісної монотерапії естрогеном, незважаючи на зменшення активності адренергічної ланки та часткове зростання холінергічної, зберігалася домінуюча роль адренергічних механізмів та напруження систем регуляції діяльності серця. Останнє підтверджувалося тим, що значення індексу напруження по при значне зменшення (на 63 %) залишалось на 35 % більшим за показник інтактних тварин.

Одночасне введення протягом 4 тижнів гексестролу та прогестерону викликало більш ефективний, порівняно із замісною монотерапією, коригуючий вплив на здатність автономної нервової системи контролювати діяльність серця. Динаміка аналізованих показників вказувала на відновлення балансу активності обох ланок регуляції. За такої терапії значення моди було на 9 % більшим за показник інтактних особин, величина амплітуди моди не відрізнялася, а значення варіабельності кардіоінтервалів переважало показник інтактних самок на 17 %. Отримані дані свідчили про те, що застосування комбінації естрогену з прогестином сприяло ослабленню адренергічного контролю діяльності серця через гуморальний та нервовий канали та посиленню активності блукаючого нерва в регуляції серцевого ритму гонадектомованих самок. Слід зауважити, що комбінована замісна гормонотерапія викликала розвиток брадикардії. Частота серцевих скорочень за такої корекції збула меншою, ніж у самок зі збереженими гонадами, на 7 %. Разом з тим, сукупність вказаних змін не викликала напруження регуляторних механізмів, про що свідчила відсутність достовірної відмінності значення індексу напруження від такого в інтактних особин. Отримані дані свідчать про суттєвий модулюючий вплив жіночих статевих

гормонів на функціональну активність автономної нервової системи, сприяючи помірному переважанню активності холінергічної ланки.

За даними літератури відомо, що ознаки парасимпатичної недостатності автономної регуляції серця, які супроводжують пароксизмальну тахікардію та важкий перебіг інфаркту міокарда, частіше виникають у жінок менопаузального віку, тобто на тлі зменшеного рівня естрогенів [137, 203]. Відмінність моно- та комбінованої замісної гормонотерапії за ступенем коригуючої ефективності дозволила припустити відмінність у реакції автономної нервової системи на розвиток некротичного процесу в серці. Для підтвердження даного припущення наступна серія досліджень була проведена в умовах відтворення адреналінового пошкодження міокарда.

Розвиток некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок викликав суттєві зміни, які залежали від часу спостереження за тваринами. На 1-шу год маніфестації некротичного процесу відбулося зменшення частоти серцевих скорочень на 21 %. При цьому значення моди зросло на 28 %, амплітуди моди – на 23 %, варіаційного розмаху кардіоінтервалів – на 30 %, що відображало зменшення адренергічного впливу на серце через гуморальні канали, посилення – через нервові та одночасну активацію холінергічного контролю. Індекс напруження при цьому достовірно не змінився, хоча й виявлялася тенденція до його зниження. Прогресування некротичних змін (24 год після введення адреналіну) відбувалося на тлі зменшення адренергічного контролю діяльності серця з одночасним посиленням холінергічного. Це, зважаючи на значне (в 4 рази) падіння величини індексу напруження та виражену брадикардію, відображало регуляторну дисфункцію автономної нервової системи, яка може бути небезпечним предиктором розвитку недостатності серця та порушень ритму. Для об'єктивізації оцінки встановлених змін, слід зважати на те, що лише помірне домінування парасимпатичних впливів на серце сприяє економному використанню кисню і енергії [2, 6, 189], зменшенню виділення норадреналіну з симпатичних терміналей [134], сповільненню

нагромадження кальцію в кардіоміоцитах [173], зменшенню ступеня пошкодження міокарда [134], підвищенню аритмічного порогу [31, 173]. Надмірна активація парасимпатичної ланки при одночасній депресії симпатичної може призвести до пригнічення автоматизму синусового вузла та спричинити фатальні аритмії вагусного генезу, гостру серцеву недостатність через зниження хвилинного об'єму кровотоку та артеріального тиску [41, 103].

У наших дослідженнях підтвердженням того, що саме помірною активація парасимпатичних впливів на серце є більш доцільною в умовах пошкодження міокарда, була динаміка аналізованих показників у тварин, які мали збережені гонади. На 1-шу годину модельованої патології (період гіперадреналінемії) у них відбувалося посилення адренергічного контролю діяльності серця, про що свідчило достовірне зменшення значення моди, збільшення – амплітуди моди та індексу напруження систем регуляції. Посилення холінергічних впливів на серце, яке відбулося на 24-ту годину спостереження, про що свідчило збільшення варіабельності кардіоінтервалів, сприяло відновленню вихідного балансу активності обох ланок та значення індексу напруження, незважаючи на збереження при цьому достатньо високого тону симпатичної ланки.

Беручи до уваги цей факт, було проведено морфометричне дослідження міокарда шлуночків з метою визначення відсотка некротизованих кардіоміоцитів. Виявилось, що у гонадектомованих самок на 1 та 24-ту годину після введення адреналіну в кардіотоксичній дозі відсоток некротизованих клітин був достовірно більший, ніж в особин зі збереженими гонадами (в 1,5 та 1,2 раза відповідно).

Розвиток некротичного процесу у самок, які отримували з метою корекції гормонального фону монотерапію гексестролом, відбувався за подібної гонадектомованим особинам динаміки частоти серцевих скорочень на 1-шу годину після введення адреналіну, проте показник зменшився лише на 10 %. За такого виду корекції аналогічно гонадектомованим на 1-шу

годину експерименту зростала, хоча й менш інтенсивно, величина моди та більш інтенсивно – варіабельність кардіоінтервалів, зменшувалася напруженість систем регуляції. На 24-ту годину спостереження на відміну від гонадектомованих самок у тварин даної групи відбулося збільшення частоти серцевих скорочень, зменшення значень моди та варіабельності кардіоінтервалів, збільшення – амплітуди моди, що сумарно відображало активацію адренергічного контролю діяльності серця і підтверджувалося наростанням індексу напруження. Доцільність таких змін доводилася зменшенням ступеня брадикардії, яка в умовах пошкодження міокарда могла бути підґрунтям для зменшення серцевого індексу.

Важливо, що обмеження (хоча й не таке значне) адренергічного та посилення холінергічного контролю за діяльністю синусового вузла вже на ранньому етапі розвитку некротичного процесу мало позитивний ефект. Це підтверджувалося меншим у порівнянні з гонадектомованими тваринами відсотком некротизованих кардіоміоцитів на 15 % на 1-шу годину патології та на 9 % – на 24-ту годину. Слід зазначити, що монотерапія гексестролом не забезпечила відновлення природних механізмів адаптації серця гонадектомованих самок в умовах патогенного впливу адреналіну. За абсолютними значеннями більшості показників кардіоінтервалографії та їх динамікою дана група тварин відрізнялася від особин зі збереженими гонадами та гонадектомованих. Це свідчило про формування нових закономірностей в регуляції серця з боку автономної нервової системи. За застосування монотерапії відсоток некротизованих кардіоміоцитів був на 1 та 24-ту годину експерименту більший, ніж у тварин зі збереженими гонадами, на 13 та 11 % відповідно.

Відсутність відновлення аналогічних природнім закономірностей автономної регуляції серця при використанні з коригувальною метою лише естрогену свідчить про те, що в організмі самок зі збереженими гонадами активність обох ланок автономної регуляції визначають не лише самі естрогени, але й прогестини, адже за фізіологічних умов в організмі

статевозрілих самок присутні обидва гормони. Для з'ясування коректності даного твердження було проведено аналогічне спостереження за тваринами, які отримували комбінацію гексестролу та прогестерону.

При аналізі кардіоінтервалограм виявилось, що попри невеликі, але достовірні, відмінності абсолютних значень окремих показників розвиток некротичного процесу в міокарді відбувався за аналогічного тваринам зі збереженими гонадами характеру їхньої динаміки. Незважаючи на брадикардію, на тлі якої проводилося відтворення адреналінового пошкодження міокарда, в динаміці його розвитку відбулося зростання частоти серцевих скорочень. Таким чином на 1 і 24-ту годину маніфестації некротичного процесу аналізований показник не відрізнявся від такого у тварин групи порівняння.

Величина моди за застосування комбінованої гормонотерапії лише на 1-шу годину після введення адреналіну була на 7 % більшою, ніж у самок зі збереженими гонадами, на 24-ту годину – аналогічною при однотипній динаміці. Абсолютні значення показників амплітуди моди та варіаційного розмаху кардіоінтервалів також достовірно не відрізнялись від таких у тварин зі збереженими гонадами. Відмінність полягала лише в тому, що на 24-ту годину розвитку некротичного процесу на тлі комбінованої замісної гормонотерапії не відбувалося збільшення варіабельності кардіоінтервалів, що свідчило про деяку інертність активності холінергічної ланки автономної регуляції серця. Це викликало напруження регуляторних механізмів, адже величина індексу напруження залишалася збільшеною. Разом з тим, дані морфометричного дослідження показали, що достовірної різниці за відсотком некротизованих кардіоміоцитів між самками, які отримували гексестрол з прогестероном, та тими, що мали збережені гонади, не було на обох етапах розвитку некротичного процесу.

Підсумовуючи результати аналізу реакції автономної нервової системи на розвиток некротичного процесу, слід зауважити, що за обох видів замісної гормонотерапії реакція холінергічної ланки не була аналогічною такій у

тварин зі збереженими гонадами, проявлялася певна інертність в її активності, особливо на етапі максимального пошкодження міокарда (24 години після введення адреналіну). Краща кардіопротекція, яка спостерігалася при застосуванні комбінованої замісної гормонотерапії гексестролом та прогестероном в обраній дозі, була результатом значного обмеження впливу адренергічної ланки автономної регуляції. Цікаво, що в період максимального некрозоутворення в міокарді шлуночків тварин, які отримували лише гексестрол, спостерігали утворення значної кількості зливних вогнищ некрозів, чого не було за застосування комбінованої замісної гормонотерапії.

Для детальнішого з'ясування механізмів реалізації кардіопротекторних ефектів різних видів замісної гормонотерапії за участі холінергічних було проведено дослідження чутливості холінорецепторів та активності метаболізму ацетилхоліну за вмістом та інтенсивністю ферментативного гідролізу (в міокарді передсердь та шлуночків). Показники інтенсивності та тривалості брадикардії, що виникає при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну, дозволяють оцінити чутливість холінорецепторів постсинаптичної мембрани та активність розщеплення медіатора ацетилхоліностеразою. Реакція серця на електричне подразнення блукаючого нерва складається з двох компонентів – чутливості холінорецепторів постсинаптичної мембрани та інтенсивності вивільнення квантів ацетилхоліну з пресинаптичних терміналей [105].

Гонадектомія спричинила зниження чутливості холінорецепторів міокарда, що підтверджувалося зменшенням показників інтенсивності та тривалості брадикардії, яка виникала при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну (в 1,4 та 1,3 раза відповідно) та інтенсивності брадикардії при електричному подразненні блукаючого нерва (в 1,7 раза). Це було суттєвим доказом важливої ролі жіночих статевих гормонів у регуляції виділення з пресинаптичних терміналей та реалізації на постсинаптичному рівні ефектів парасимпатичного медіатора.

Корекція гормонального фону гексестролом сприяла збільшенню, порівняно з гонадектомованими, чутливості серця до стимуляції блукаючого нерва (в 1,4 раза) найімовірніше за рахунок кращого вивільнення квантів ацетилхоліну з пресинаптичних терміналей волокон блукаючого нерва [105], проте, даний показник залишався на 20 % нижчим, ніж у тварин зі збереженими гонадами. Менші при цьому значення інтенсивності та тривалості брадикардії (відповідно на 45 та 70 %), що реєструвалися при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну за такого способу корекції, свідчили про низьку чутливість холінорецепторів постсинаптичної мембрани. Серед найімовірніших механізмів – десенситизація для забезпечення нормальної активності синусового вузла в умовах зміненого режиму функціонування регуляторних механізмів, зважаючи на накопичення ацетилхоліну в міокарді передсердь на тлі низької активності ферментативного його гідролізу.

Корекція гормонального фону введенням гексестролу та прогестерону повністю відновила реакцію серця на електричну стимуляцію блукаючого нерва, суттєво збільшила, але не відновила, – до екзогенного ацетилхоліну, про що свідчила достовірна відмінність від показника тварин зі збереженими гонадами (6 %). Дефіцит цього компонента компенсувався збільшенням тривалості брадикардії. Дана величина була на 20 % більшою за показник інтактних особин, що, зважаючи на відновлення за такої корекції вмісту та активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді передсердь, можна пояснити збільшенням сенситивності холінорецепторів постсинаптичної мембрани. Отримані результати є черговим підтвердженням модулюючої ролі естрогенів у функціонуванні холінергічних структур та узгоджуються з даними літератури [45, 211]. Разом з тим, звертає на себе увагу той факт, що навіть комбінація естрогену з прогестином, яка є більш природною, ніж монотерапія естрогеном, не забезпечила абсолютного відновлення реактивності постсинаптичних холінорецепторів, незважаючи на

те, що за даними літератури ці гормони сприяють збільшенню кількості мускаринових холінорецепторів у серці [45].

Відтворення некротичного процесу в міокарді тварин з різних гормональним фоном показало наступне. У тварин головної групи порівняння, тобто тих, що мали збережені гонади, на 1-шу годину експерименту чутливість холінорецепторів постсинаптичної мембрани знижувалася. Це можна вважати виявом захисної синергічної гіпосенситизації рецепторів в умовах високої концентрації адреналіну для обмеження його негативних ефектів [63] та збереження функціональної активності синусового вузла. Коректність останнього твердження доводиться накопиченням ацетилхоліну в міокарді передсердь цих тварин, що відбувалося на тлі пригнічення активності його ферментативного гідролізу.

Зниження на 24-ту годину експерименту (пік некрозоутворення) реакції серця на подразнення блукаючого нерва, що могло бути результатом часткового виснаження запасів медіатора, компенсувалося зростанням чутливості холінорецепторів постсинаптичного відділу, ефективність якої, з огляду на відновлення показника варіабельності кардіоінтервалів, забезпечувала підтримання балансу активності адренергічної та холінергічної ланок автономної регуляції серця в умовах пошкодження. Про це свідчило відновлення значення індексу напруження регуляторних механізмів. По при аналогічну динаміку чутливість серця гонадектомованих самок до подразнення блукаючого нерва за показником інтенсивності брадикардії залишалася меншою на 64 %, а динаміка значень інтенсивності та тривалості брадикардії, які відображали чутливість постсинаптичних холінорецепторів, відрізнялася від такої у тварин зі збереженими гонадами. Це було черговим підтвердженням важливої ролі естрогенів в адаптації серця самок до патогенної дії адреналіну за участі постсинаптичних холінорецепторів.

На 24-й годині спостереження за розвитком некротичного процесу на тлі замісної монотерапії гексестролом реєстрували дещо меншу, ніж у тварин зі збереженими гонадами, реакцію серця на подразнення блукаючого нерва

(на 24 %) та екзогенний ацетилхолін (на 10 %). Дефіцит чутливості холінорецепторів при цьому компенсувався збільшенням тривалості брадикардичного ефекту, ймовірно за рахунок сповільнення гідролізу медіатора. Загальна холінестеразна активність міокарда передсердь цих тварин на даному етапі спостереження зменшилася на 46 %. Для порівняння, у тварин зі збереженими гонадами аналогічна динаміка становила лише 22 %. Незначний приріст чутливості постсинаптичних холінорецепторів за показником інтенсивності брадикардії, яка виникала при введенні ацетилхоліну, в динаміці розвитку некротичного процесу, був найімовірніше проявом компенсації в умовах значної брадикардії, яка супроводжувала дану патологію. Недостатня ефективність замісної гормональної терапії естрогеном підтверджувалася не тільки меншими абсолютними значеннями аналізованих показників, але й відмінною від тварин зі збереженими гонадами їхньою динамікою.

Розвиток некротичного процесу в міокарді самок, які отримували комбіновану замісну гормонотерапію, відбувався за аналогічної тваринам зі збереженими гонадами динаміки аналізованих показників. Разом з тим, абсолютні значення інтенсивності брадикардії, яку реєстрували при внутрішньовенному введенні ацетилхоліну, були достовірно меншими. На 1-шу годину спостереження відмінність становила 21 %, а на 24-ту годину – 7 %. Отримані дані свідчать про те, що не тільки замісна моно-, але й комбінована гормонотерапії не забезпечувала абсолютного відновлення чутливості постсинаптичних холінорецепторів, найімовірніше через порушення системи природного контролю за даним процесом.

При проведенні аналізу вмісту та активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну зважали на те, що в міокарді передсердь домінує через високу густину холінергічних структур медіаторна фракція, а в міокарді шлуночків – метаболічна.

В міокарді передсердь після видалення гонад відбулося накопичення ацетилхоліну (вміст зріс на 75 %) найімовірніше за рахунок повільнішого (на

76 %) розщеплення. Замісна монотерапія гексестролом не мала позитивного впливу в плані відновлення обох показників. При проведенні комбінованої гормонотерапії по при зростання холінестеразної активності вміст медіатора в міокарді передсердь був більший, ніж у тварин зі збереженими гонадами, на 15 %, що, зважаючи на розвиток брадикардії за умов такої терапії, найімовірніше було результатом накопичення медіаторної фракції.

У міокарді шлуночків внаслідок гонадектомії вміст ацетилхоліну зменшився на 22 %, незважаючи на пригнічення гідролізу. Замісна монотерапія гексестролом викликала суттєве (в 2,5 рази) збільшення вмісту медіатора на тлі зменшення холінестеразної активності. Позитивні зміни в плані відновлення даних показників спостерігали лише за умов корекції гормонального фону гексестролом та прогестероном, адже вміст ацетилхоліну і холінестеразна активність міокарда шлуночків при цьому були аналогічними таким у тварин зі збереженими гонадами.

Розвиток некротичного процесу в гонадектомованих самок викликав незначне зменшення вмісту ацетилхоліну в міокарді передсердь на 1-шу годину спостереження, що, зважаючи на наростаючу брадикардію та пригнічення холінестеразної активності, могло бути компенсаторною реакцією, спрямованою на підтримання функціональної активності синусового вузла.

За застосування гексестролу дефіцит ацетилхоліну в міокарді передсердь виникав уже на 1-шу годину спостереження та посилювався до 24-ї год, незважаючи на пригнічення активності його гідролізу. Аналізований показник був достовірно меншим, ніж у тварин зі збереженими гонадами, відповідно на 29 та 43 %.

На тлі комбінованої замісної гормонотерапії дефіцит медіатора в міокарді передсердь реєстрували лише на 24-ту годину експерименту, що порівняно з показником тварин зі збереженими гонадами дорівнювало 29 %. Холінестеразна активність на обох етапах розвитку некротичного процесу була аналогічною такій у тварин зі збереженими гонадами, що свідчило про

кращий коригуючий вплив одночасного застосування естрогену з прогестином на метаболізм ацетилхоліну в міокарді передсердь, особливо на вміст його медіаторної фракції.

У міокарді шлуночків гонадектомованих самок вміст ацетилхоліну достовірно зменшувався на обох етапах розвитку некротичного процесу, незважаючи на пригнічення активності його гідролізу. У тварин, які отримували гексестрол, по при незначне зменшення на 1-шу годину експерименту, вміст ацетилхоліну залишався високим і переважав значення тварин зі збереженими гонадами (в 1,7 рази на 1-шу годину експерименту та в 2 рази – на 24-ту годину). Цьому могло сприяти суттєве пригнічення активності його гідролізу. При розвитку некротичного процесу в серці самок, які отримували гексестрол та прогестерон, вміст ацетилхоліну в міокарді шлуночків був дещо більший, ніж у тварин зі збереженими гонадами (в 1,3 та 1,3 рази відповідно), але динаміка – аналогічною.

Відомо, що реалізація парасимпатичних ефектів передбачає корекцію метаболічної відповіді кардіоміоцитів на адренергічну стимуляцію за участі метаболічної фракції ацетилхоліну, кардіопротекторна роль якого полягає у покращенні поглинання міокардом глюкози, обмеженні активованого адреналіном глікогенолізу, ліполізу, сповільненні нагромадження лактату, вільних жирних кислот, гальмуванні процесів перекисного окиснення ліпідів [134, 186, 215]. Низький його рівень в міокарда гонадектомованих самок не міг забезпечувати достатню ефективність метаболічних процесів в умовах гострої нестачі кисню та метаболічного дисбалансу, спровокованого гіперкатехоламінемією, про що свідчив більший, ніж у тварин зі збереженими гонадами, ступінь некротичного пошкодження міокарда. Зменшенню відсотка некротизованих кардіоміоцитів за обох видів замісної гормонотерапії, очевидно, сприяв високий вміст ацетилхоліну та його стреслімітуючі кардіопротекторні ефекти. Разом з тим, лише за застосування комбінованої гормонотерапії на 1 та 24-ту годину після введення адреналіну

відсоток пошкоджених клітин міокарда шлуночків був аналогічний такому у тварин зі збереженими гонадами.

Відомо, що провідна роль у механізмах деструкції кардіоміоцитів, викликаній адреналіном, відводиться порушенню балансу між системами про- та антиоксидантів, а метаболічні зміни є аналогічними до тих, що супроводжують стрес, гіпоксію, ішемію. Окрім доведеного модулюючого впливу на холінергічні процеси у серці, кардіопротекторні ефекти жіночих статевих гормонів за даними літератури забезпечуються їхніми антиоксидантними властивостями, які аналогічно до стрес-лімітуючих ефектів ацетилхоліну здатні захищати серце особин жіночої статі. Для глибшого розуміння механізмів впливу різних типів замісної гормонотерапії на перебіг некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок провели дослідження активності перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи.

Було встановлено, що через 4 тижні після гонадектомії в серці і крові самок відбулося значне накопичення дієнових, трієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів та закономірна активація системи антиоксидантів, про що свідчило збільшення активності супероксиддисмутази та каталази в міокарді, каталази та вмісту церулоплазміну в крові. Уведення протягом 4-х тижнів з метою корекції гормонального фону гексестролу мало наслідком подальше наростання вмісту продуктів ліпопероксидації у досліджуваних тканинах та напруження системи антиоксидантів, про що свідчили висока активність супероксиддисмутази в міокарді шлуночків та вміст церулоплазміну у крові. У випадку проведення комбінованої гормонозамісної терапії вміст дієнових та трієнових кон'югатів не перевищував такий у тварин зі збереженими гонадами, ТБК-активних продуктів зменшився. Активність системи антиоксидантів міокарда відновлювалася, а в крові залишалася збільшеною. Для розуміння даного явища слід зважити на те, що естрогени в процесі метаболізму проходять етап утворення катехолестрогенів. Постійно висока (на відміну від

природного коливання) їх концентрація у крові, очевидно, спричинює зростання вмісту донаторів електронів і утворення вільних радикалів.

Відомо, що адреналін у великих концентраціях сприяє розвитку гіпоксії/ішемії міокарда та активує процеси перекисного окиснення ліпідів [2, 134]. У наших дослідженнях збільшення вмісту досліджуваних метаболітів ліпопероксидації спостерігали і в міокарді, і в крові. Закономірним в такому випадку було б зростання активності антиоксидантного захисту. Проте, в гонадектомованих самок пошкодження міокарда адреналіном супроводжувалося пригніченням активності каталази та супероксиддисмутази. Це сприяло більш інтенсивному наростанню вмісту продуктів ліпопероксидації і свідчило про суттєвий дефіцит потужності систем протидії за відсутності природних антиоксидантів. Адже відомо, що естрогени, враховуючи їх стероїдну будову, мають у своєму складі фенольне кільце, в структурі якого є подвійні зв'язки. За рахунок цих зв'язків вони здатні акцептувати електрони і проявляти пряму антиоксидантну дію.

Пошкодження адреналіном міокарда самок, які отримували гексестрол, супроводжувалося накопиченням дієнових, трієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів. Незважаючи на зростання активності системи антиоксидантів, вона залишалася меншою, ніж у тварин зі збереженими гонадами, на обох етапах розвитку некротичного процесу. Так, на 24-ту годину після введення адреналіну активність каталази міокарда шлуночків була на 23 % нижчою, ніж у тварин зі збереженими гонадами, а супероксиддисмутази – в 2,6 раза, що могло лежати в основі недостатньої кардіопротекції, зважаючи на присутність в міокарді шлуночків зливних вогнищ некрозу.

У тварин, що отримували гексестрол та прогестерон розвиток некротичного процесу також викликав накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів в міокарді шлуночків. Хоча й динаміка приросту показників була значно меншою, ніж за застосування монотерапії гексестролом, на обох етапах спостереження за розвитком некротичного

процесу їхній вміст переважав такий у тварин зі збереженими гонадами. Так на 1-шу годину експерименту вміст дієнових кон'югатів був на 25 % більший за порівнюване значення, трієнових кон'югатів – на 28 %, ТБК-активних продуктів – на 10 %. Як прояв компенсації у самок, які отримували комбіновану замісну гормонотерапію, ступінь приросту активності обох ферментів системи антиоксидантного захисту на 1 та 24-ту годину експерименту був значно більший, ніж в особин зі збереженими гонадами. У результаті цього активність супероксиддисмутази на 24-ту годину розвитку некротичного процесу в міокарді шлуночків виявилася на 15 % більшою за показник групи порівняння. Найімовірніше, потужна активація згаданих вище ферментів вже на ранній стадії реалізації кардіотоксичного ефекту адреналіну запобігала запуску ланцюгової реакції перекисного окиснення ліпідів вільними радикалами. Адже відомо, що гідроперекиси ліпідів, до числа яких відносяться дієнові та трієнові кон'югати, здатні самостійно (радикали потрібні лише для ініціації) підтримувати таку ланцюгову реакцію [53]. Крім того, відомо, що естрогени володіють власною антиоксидантною активністю в умовах підвищеного утворення вільних радикалів (електроноакцепторною), причому їх пряма антиоксидантна дія проявляється вже в концентраціях, близьких до фізіологічних [54].

Морфометричний аналіз показав, що у контрольних тварин усіх експериментальних груп в міокарді шлуночків виявлялися поодинокі незворотно пошкодженні кардіоміоцити. Враховуючи незначну їх кількість, можна припустити, що це було результатом апоптозу. Кількість таких клітин через 4 тижні після гонадектомії зросла в 2 рази, що є закономірним, зважаючи на дані літератури про здатність жіночих статевих гормонів пригнічувати апоптоз [70]. Застосування з метою корекції гормонального фону гексестролу сприяло зменшенню кількості таких клітин. Проте даний показник залишався на 71 % більшим, ніж у тварин зі збереженими гонадами. Це могло бути результатом високого вмісту дієнових та трієнових кон'югатів у міокарді тварин цієї групи і свідчило про недостатню кардіопротекторну

ефективність даного виду замісної гормонотерапії. Цікаво, що за застосування комбінованої замісної гормонотерапії гексестролом та прогестероном кількість пошкоджених кардіоміоцитів також була більшою, ніж у тварин зі збереженими гонадами, проте різниця становила лише 36 %. Найімовірніше, за даних умов мало значення порушення природної закономірності коливання вмісту обох гормонів в крові самок, що забезпечує особливі умови функціонування та метаболізму міокарда у нормі.

Зростання відсотка некротизованих кардіоміоцитів від 1 до 24-ї години після введення адреналіну незалежно від гормонального фону свідчило про прогресування патологічних змін, що узгоджується з даними інших авторів [134]. Ефективність застосованих варіантів замісної гормонотерапії була різною не тільки за вмістом продуктів ліпопероксидації, але й за даним показником. Якщо на 1 та 24-ту годину розвитку некротичного процесу на тлі монотерапії гексестролом відсоток некротизованих кардіоміоцитів залишався достовірно більшим, ніж у тварин зі збереженими гонадами, то застосування комбінованої замісної гормонотерапії показало кращу кардіопротекторну ефективність. На 1 та 24-ту годину експерименту відсоток некротизованих кардіоміоцитів у шлуночках самок зі збереженими гонадами та гонадектомованих, які отримували комбіновану замісну гормонотерапію, достовірно не відрізнявся.

Таким чином, проведені дослідження дозволили на рівні експерименту довести, що найбільш ефективною в плані захисту міокарда гонадектомованих самок щурів в умовах гіперадреналінемії, що аналогічне гострому стресу, гіпоксії чи ішемії, є комбінована замісна гормонотерапія (естроген+прогестин), яка здійснюється з першого дня після видалення яєчників. Серед встановлених механізмів такої кардіопротекції провідна роль відводиться відновленню балансу активності адренергічної та холінергічної ланок автономної регуляції серця, чутливості холінорецепторів, покращенню умов для метаболізму ацетилхоліну.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, що полягає у встановленні особливостей вегетативної регуляції серця, чутливості міокардіальних холінорецепторів, вмісту ацетилхоліну та активності його ферментативного гідролізу в серці гонадектомованих самок щурів при застосуванні моно- та комбінованої замісної гормональної терапії з метою корекції структурних та метаболічних порушень, викликаних адреналіном.

1. Оваріектомія спричинює посилення адренергічних та ослаблення холінергічних впливів на серце, зниження чутливості холінорецепторів до стимуляції блукаючого нерва (на 74,1 %, $p < 0,001$) та введення ацетилхоліну (на 36,1 %, $p < 0,001$), викликає збільшення вмісту ацетилхоліну в міокарді передсердь (на 74,7 %, $p < 0,001$) на тлі зниження активності його ферментативного гідролізу (на 32,2 %, $p < 0,001$), дефіцит ацетилхоліну в міокарді шлуночків (28,2 %, $p < 0,001$) при незначному збільшенні загальної холінестеразної активності. За відсутності яєчників активується пероксидне окиснення ліпідів та активність ферментів антиоксидантної системи, виникають структурні зміни в міокарді шлуночків.

2. Замісна монотерапія гексестролом активує холінергічну ланку вегетативної регуляції на тлі збереження високої активності адренергічної, збільшує чутливість серця гонадектомованих самок до стимуляції блукаючого нерва, зменшує – до введення ацетилхоліну. Рівень ацетилхоліну в міокарді передсердь за такої корекції залишається підвищеним, а в міокарді шлуночків суттєво зростає (у 2,5 рази перевищує показник інтактних тварин, $p < 0,001$) на тлі помірного зниження активності ферментативного гідролізу. Корекція гормонального фону гексестролом та прогестероном відновлює вихідний баланс активності обох ланок автономної регуляції, чутливість серця до стимуляції блукаючого нерва, збільшує (але не відновлює) – до введення ацетилхоліну, відновлює вміст медіатора та активність його

ферментативного гідролізу в міокарді, що запобігає структурним та метаболічним змінам.

3. На тлі некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок відбувається ослаблення адренергічного та посилення холінергічного контролю серцевого ритму автономною нервовою системою. Замісна монотерапія гексестролом не має коригуючого впливу на вегетативну регуляцію діяльності пошкодженого адреналіном серця, а одночасне застосування гексестролу та прогестерону сприяє максимальному наближенню абсолютних значень та характеру динаміки показників кардіоінтервалометрії до тих, що реєструються в самок зі збереженими яєчниками.

4. Пошкодження міокарда гонадектомованих самок адреналіном на тлі замісної монотерапії гексестролом відбувається за меншої, ніж при наявності гонад, чутливості серця до стимуляції блукаючого нерва (1-ша год – на 9,6 %, $p < 0,01$, 24-та год – на 24,4 %, $p < 0,01$). Реакція пошкодженого адреналіном серця на екзогенний ацетилхолін при застосуванні гексестролу змінюється аналогічно тій, що реєструється в гонадектомованих особин, залишається меншою, ніж у тварин зі збереженими гонадами. Розвиток некротичного процесу в міокарді на тлі комбінованої замісної гормонотерапії відбувається за аналогічної самкам зі збереженими гонадами чутливості серця до стимуляції блукаючого нерва та меншої чутливості до екзогенного ацетилхоліну.

5. Відтворення некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок на тлі замісної терапії гексестролом викликає суттєве в міокарді передсердь та незначне – в міокарді шлуночків зменшення вмісту та активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну, динаміка не відповідає тій, що реєструється у тварин зі збереженими гонадами. Комбінована замісна гормонотерапія сприяє аналогічному до тварин зі збереженими гонадами спрямуванню змін умісту ацетилхоліну в міокарді шлуночків при відсутності такої закономірності для міокарда передсердь, на тлі аналогічної за

абсолютними значеннями та динамікою активності його ферментативного гідролізу.

6. При пошкодженні міокарда адреналіном на тлі монотерапії гексестролом відбувається значне нагромадження продуктів ліпопероксидації, депресія в міокарді шлуночків та активація в крові ферментів антиоксидантного захисту. Відсоток некротизованих кардіоміоцитів за таких умов на 1-шу та 24-ту години після введення адреналіну менший, ніж за відсутності корекції, але перевищує показник у тварин зі збереженими гонадами. При розвитку некротичного процесу на тлі комбінованої замісної гормонотерапії реєструється мінімальна відмінність від тварин зі збереженими гонадами за вмістом у міокарді та крові продуктів ліпопероксидації, висока активність ферментів антиоксидантної системи, що сприяє аналогічному тваринам зі збереженими гонадами ступеню структурного пошкодження міокарда шлуночків.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. Руководство / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 383 с.
2. Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму / О. О. Маркова, І. Л. Попович, А. В. Церковнюк, Л. Г. Баріляк. – Київ: Комп'ютерпрес, 1997. – 126 с.
3. Аккер Л. В. Течение постоваризектомического синдрома в постменопаузальном периоде. Особенности метаболических изменений и их коррекция заместительной гормональной терапией / Л.В. Аккер, А.И. Гальченко, Т.С. Таранина // Акушерство и гинекология. – 2004. – №5. – С. 34–38.
4. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин [и др.] // Вестн. аритмол. – 2001. – № 24. – С. 65–87.
5. Баевский Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвук. и функцион. диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108–127.
6. Беялов Ф. И. Многодневная динамика вегетативной активности при нестабильной стенокардии / Ф. И. Беялов // Кардиология. – 2001. – Т. 41, № 4. – С. 57.
7. Біологічний метод визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді щурів / В. В. Файфура, Л. М. Сас, Н. Я. Потіха [та ін.] // Мед. хімія. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 118–121.
8. Бойків А. Б. Ультраструктурні зміни міокарда щурів при гіпоергічному та гіперергічному перебігу адреналінової міокардіопатії в експерименті / А. Б. Бойків // Світ медицини і біології. – 2008. – № 2, Ч. II. – С. 15–20.

9. Бурлака А. П. Радикальні форми кисню та оксид азоту при пухлинному процесі / А. П. Бурлака, Є. П. Сидорик. – К.: Наукова думка, 2006. – 227 с.
10. Валеева Л. А. Изменения серотониновых рецепторов головного мозга при хирургической овариэктомии и действии женских половых гормонов [Электронный ресурс] / Л. А. Валеева, Г. И. Файзуллина, Э. М. Нургалина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 106–108. – Режим доступа к журн.: http://elibrary.ru/full_text.asp?id=12889042
11. Валеева Л. А. Дофаминергическая система головного мозга и сердца овариэктомированных крыс после экспериментального инфаркта миокарда [Электронный ресурс] / Л. А. Валеева, О. М. Харчилава, И. Г. Кулагина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 123–127. – Режим доступа к журн.: http://elibrary.ru/full_text.asp?id=12889048
12. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах / С. А. Котельников, А. Д. Ноздрачев, М. М. Одинак [и др.] // Физиол. человека. – 2002. – Т. 28, № 1. – С. 130–143.
13. Влияние опиоидных пептидов на развитие ишемических аритмий при лазерном облучении в условиях нарушенной симпатической иннервации сердца / С. Д. Михайлова, А. В. Соколов, Т. М. Семушкина [и др.] // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1999. – Т. 127, № 4. – С. 374–377.
14. Влияние острого и хронического стрессорного воздействия на структурно–функциональное состояние мембран кардиомиоцитов и форменных элементов / Л. С. Мхитарян, Н. Н. Орлова, И. Н. Евстратова [и др.] // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 5. – С. 47–51.
15. Влияние регуляторов периферических холинергических процессов на развитие ранних аритмий у крыс при ишемии миокарда / Н. А. Лосев, В. В. Елисеев, Н. С. Сапронов [и др.] // Патол. физиол. и exper. тер. – 2002. – № 1. – С. 14–16.

16. Влияние эмоционального стресса на вариабельность сердечного ритма у крыс / С. И. Каштанов, Л. В. Мезенцева, М. А. Звягинцева, И. Л. Кошарская // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т. 87, № 12. – С. 1626–1633.
17. Гибель, элиминация и регенерация кардиомиоцитов мышцей после гипертермии / Е. Л. Лушникова, Л. М. Непомнящих, О. П. Молодых, М. Г. Клиникова // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т. 130, № 8. – С. 228–231.
18. Гиниатуллин Р. А. Десенситизация постсинаптической мембраны нервно–мышечного синапса, вызванная спонтанной квантовой секрецией медиатора / Р. А. Гиниатуллин, Л. Г. Магазаник // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1997. – Т. 83, № 3. – С. 67–72.
19. Гиниатуллин Р. А. Играет ли физиологическую роль десенситизация холинорецепторов в нервно–мышечном синапсе? / Р. А. Гиниатуллин, Л. Г. Магазаник // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1998. – Т. 84, № 1–2. – С. 3–14.
20. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Стентон Гланц; пер. с англ. Ю. А. Данилов, Н. Е. Бузикашвили, Д. В. Самойлова. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
21. Глушковская-Семячкина О. В. Половые различия в содержании оксида азота в крови нормотензивных и гипертензивных крыс в покое и при стрессе / О. В. Глушковская-Семячкина, Т. Г. Анищенко, О. В. Лексина // Успехи современного естествознания. // – 2004. – № 10. – С. 28.
22. Гончар І. В. Порушення адренергічної регуляції енергетичного метаболізму міокарда при експериментальному діабеті / І. В. Гончар, О. П. Нещерет, А. І. Хомазюк // Ендокринологія. – 1996. – Т. 1, № 2. – С. 30–38.
23. Гофман Б. Катехоламины и средства, влияющие на адренэргическую передачу / Б. Гофман // Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Книга 1. – М., 2006. – 185 с.

24. Грацианский Н. А. Гормональная заместительная терапия у женщин в постменопаузе не предупреждает развития КБС и связана с увеличением риска для здоровья в целом / Н. А. Грацианский // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 9. – С. 77–79.
25. Грацианский Н. А. Гормональная заместительная терапия у женщин в периоде постменопаузы и сердечно–сосудистые заболевания / Н. А. Грацианский // Труды РНК "Человек и Лекар–ство". – 1999. – С. 208–223.
26. Грацианский Н. А. Применение только эстрогена в отличие его комбинации с прогестином увеличивает риск не коронарной болезни сердца, а инсульта / Н. А. Грацианский // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 6. – С. 76–81.
27. Гурин А. В. Прерывистая ишемия – уникальный адаптивный феномен. Перспектива новых путей фармакологического воздействия / А. В. Гурин, А. И. Молош, Г. И. Сидоренко // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 6. – С. 45–52.
28. Ганонг В. Ф. Фізіологія людини: підручник / В. Ф. Ганонг [пер. з англ. Наук. ред. перекладу М. Гжегоцький, В. Шевчук, О. Заячківська]. – Львів : БаК, 2002. – 784 с.
29. Демографічна ситуація в Україні у січні-листопаді 2006 року [Електронний ресурс] / Держ. ком. статистики України. – 2007. – №5. – 22 с. – Режим доступу: <http://www.kmu.gov.ua/document/62726516/5.zip>
30. Динамика адаптационных индексов, перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при нестабильной стенокардии / А. А. Николаева, Е. И. Николаева, Л. В. Попова [и др.] // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 7. – С. 16–20.
31. Довгалецкий П. Я. Показатели вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от тяжести атеросклероза коронарных артерий (по данным селективной коронарографии) и

- функционального класса стенокардии / П. Я. Довгалецкий, О. К. Рыбак Н. В. Фурман // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 9. – С. 17–22.
32. Дубинина Е. Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса / Е. Е. Дубинина // Вопр. мед. химии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 561–581.
33. Женские половые гормоны как модуляторы гендерных различий в ответе на фармакотерапию сердечно–сосудистых заболеваний [Электронный ресурс] / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров, Е. С. Красильникова, Е. Э. Казанцева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. Т. 3. № 5. С. 83–87. – Режим доступа к журн.: http://elibrary.ru/full_text.asp?id=11516352
34. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
35. Заместительная гормональная терапия как средство профилактики сердечно–сосудистых заболеваний: опрометчивое “нет” или взвешенное “да”? / В. И. Подзолков, Н. М. Подзолкова, Л. Г. Можарова, Ю. В. Хомицкая // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 9. – С. 67–72.
36. Замісна гормональна терапія: думка українських спеціалістів / [під ред. І. Дороша] // Ліки України. – 2004. – Т. 80, №3. – С. 84–86.
37. Защитный эффект 17–β–эстрадиола при экспериментальном инфаркте миокарда / А. Ж. Мамбетова, А. И. Матюшин, Н. Л. Шимановский, А. Н. Караченцев // Экспер. и клин. фарм. – 1996. – Т. 59, № 2. – С. 15–16.
38. Изопротеренол потенцирует мерцание предсердий, вызываемое ацетилхолином / О. Ф. Шарифов, В. В. Федоров, Г. Г. Белошапко [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т. 87, № 10. – С. 1296–1308.
39. Инфаркт миокарда у женщин: факторы риска и клинические последствия / Е. Л. Федорова, З. Г. Бондарева, А. Д. Куимов [и др.] // Клин. мед. – 2003. – Т. 89, № 6. – С. 28–32.

40. Исследование антиаритмических свойств эстрадиола валерата и нитрата эстрадиола / А. И. Матюшин, Н. В. Каверина, Н. Л. Шимановский [и др.] // Экспер. и клин. фарм. – 2003. – Т. 66, № 3. – С. 26–28.
41. Каверина Н. В. Противофибрилляторное действие антиаритмических средств различных классов в условиях активации парасимпатической нервной системы / Н. В. Каверина, Г. Г. Чичканов, Н. Б. Цорин // Эксперим. и клин. фармакол. – 2004. – Т. 67, № 6. – С. 30–31.
42. Капелько В. И. Регуляторная роль кислородных радикалов в миокардиальных клетках / В. И. Капелько // Росс. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 6. – С. 681–692.
43. Караева Е. Н. Новые аспекты действия эстрогенов / Е. Н. Караева // Экспер. и клин. фарм. – 2003. – Т. 66, № 4. – С. 71–78.
44. Караченцев А. Н. Вазоактивные эффекты половых гормонов / А. Н. Караченцев, П. В. Сергеев // Пробл. эндокр. – 1997. – Т. 43, № 2. – С. 45–53.
45. Караченцев А. Н. Гестагены и сердце / А. Н. Караченцев, П. В. Сергеев, А. И. Матюшин // Пробл. эндокр. – 1996. – Т. 42, № 2. – С. 42–45.
46. Караченцев А. Н. Морфологический анализ изменений сердца и аорты крыс, подвергшихся двухсторонней овариэктомии: кардио- и вазопротекторное действие эстрадиола / А. Н. Караченцев, И. А. Мельченко // Пробл. эндокрин. – 1998. – Т. 44, № 2. – С. 35–39.
47. Караченцев А. Н. Эстрогены и инфаркт миокарда / А. Н. Караченцев, Г. Я. Шварц, В. Г. Кукес // Пробл. эндокринол. – 1998. – Т. 44, № 6. – С. 49–54.
48. Караченцев А. Н. Заместительная эстрогенотерапия в постменопаузе и риск тромботических осложнений / А. Н. Караченцев, И. В. Кузнецова // Акушерство и гинекология. – 2004. – №3. – С. 13–16.
49. Кардиотропная активность эстрогенов при заместительной гормонотерапии в постменопаузе / А. Н. Караченцев, В. Г. Кукес,

- А. С. Кисриева, Е. А. Мазеркина // Пробл. эндокр. – 2000. – Т. 46, № 1. – С. 16–20.
50. Кардіогемодинамічні та метаболічні компоненти у ефекторній структурі адренергічних реакцій серця / А. І. Хомазюк, О. П. Нещерет, І. В. Гончар, Н. В. Охріменко // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 81.
51. Карпов Ю. А. Антагонисты кальция и лечение артериальной гипертонии / Ю. А. Карпов, В. В. Буза // РМЖ. – 2005. – Т. 13, № 19. – С. 1258–1261.
52. Киричек Л. Т. Лекарственная защита миокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях стрессового генеза / Л. Т. Киричек, Э. В. Карнаух // Междунар. мед. журнал. – 1999. – № 3. – С. 98–103.
53. Кленова Н. А. Биохимия патологических состояний: учебное пособие / Н. А. Кленова. – Самара: Изд-во «Самарский университет», 2006. – 216 с.
54. Кобрин В. И. Механизмы действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему / В. И. Кобрин, Е. Е. Порман // Вестник аритмологии. – 2000. – № 19. – С. 72–83.
55. Ковзун О. І. Вплив естрадіолу та оварієктомії на стероїдогенез і вміст холестерину в корі надниркових залоз щурів / О. І. Ковзун, О. С. Микоша // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 79–84.
56. Кокина Н. В. Влияние хирургической овариэктомии на гистаминовые рецепторы головного мозга [Электронный ресурс] / Н. В. Кокина, Л. А. Валеева // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т. 8, № 1–2–2. С. 2366–2366. – Режим доступа к журн.: http://elibrary.ru/full_text.asp?id=11686327
57. Колб В. Г. Определение активности церулоплазмينا в крови / В. Г. Колб, В. С. Камишников // Клиническая биохимия. – Минск: «Беларусь». – 1976. – С. 219–220.

58. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. М. Майорова, В. Э. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
59. Ланкин В. З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно–сосудистой системы / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 7. – С. 48–61.
60. Лекарева Т. М. Роль половых стероидных гормонов и пролактина в патогенезе предменструального синдрома [Электронный ресурс] Т. М. Лекарева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, № 3. – С. 100–106. – Режим доступа к журн.: http://elibrary.ru/full_text.asp?id=9587218
61. Лечение ишемической болезни сердца у женщин в менопаузе / Ю. В. Доценко, В. Г. Наумов, А. А. Лякишев [и др.] // Кардиология. – 2001. – Т. 41, № 3. – С. 64–70.
62. Лечение эстрогенами для профилактики повторного инфаркта миокарда у женщин после менопаузы // Кардиология. – 2003. – Т. 43, №5. – С. 75.
63. Литвицкий П. Ф. Закономерности и роль изменений симпатической и парасимпатической регуляции сердца при его локальной ишемии и реперфузии / П. Ф. Литвицкий // Патол. физиол. и эксп. тер. – 1997. – № 2. – С. 13–18.
64. Литвицкий П. Ф. Патогенные и адаптивные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующем возобновлении коронарного кровотока / П. Ф. Литвицкий // Патол. физиол. и эксп. тер. – 2002. – № 2. – С. 2–12.
65. Лугай М. І. Захворюваність і смертність від хвороб системи кровообігу в Україні / М. І. Лугай, А. П. Дорогий // Нова медицина. – 2002. – № 3. – С. 18–21.
66. Любимова Л. П. Тестостерон–эстрадиоловые отношения у женщин с климактерическим синдромом в перменопаузе / Л. П. Любимова,

- М. С. Бирюкова, Т. Л. Архипкина // Матер. наук.–практ. конф. присв. 80–ти річчю Укр. НДІ фарм. тер. ендокр. захв. – Харків, 1999. – С. 255.
67. Мамбетова А. Ж. Механизмы кардиопротекторного действия эстрадиола / А. Ж. Мамбетова, А. И. Матюшин // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т. 129, № 1. – С. 67–69.
68. Манвелян Э. А. Влияние синэстрола на конфликтное поведение овариоэктомированных самок крыс в утренние и вечерние часы : тезисы докладов Всероссийского симпозиума с международным участием «Гормональные механизмы адаптации» (3-5 октября 2007 года, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН) [Электронный ресурс] / Э. А. Манвелян, В. А. Батурин. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 32–33.
Режим доступа:
<http://www.infran.ru/meetings/ABSTRACTS-Adaptation2007.doc>
69. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму / О. О. Маркова // 1998. – Тернопіль : Укрмедкнига. – 152 с.
70. Матвеева Н. Ю. Апоптоз: Морфологические особенности и молекулярные механизмы / Н. Ю. Матвеева // Pacific Medical Journal. – 2003. – № 4. – Р. 7–12.
71. Матюшин А. И. Эстрогены и инфаркт миокарда / А. И. Матюшин // Патол. физиол. и эксп. тер. – 2001. – № 3. – С. 32 - 35.
72. Меерсон Ф. З. Защита сердца от ишемических повреждений сердца: роль стресс–лимитирующих систем и стабилизации структур миокарда / Ф. З. Меерсон // Росс. физиол. журнал. – 2001. – № 5. – С. 5–9.
73. Методика определения концентрации ДК и ТК в биологических субстратах / [под. ред. М. И. Прохоровой]. – Л.: Издательство Ленинградского ун-та. – 1982. – 272 с.
74. Методика определения концентрации МДА в биологических субстратах / [под. ред. М. И. Прохоровой]. – Л.: Издательство Ленинградского ун-та. – 1982. – 272 с.

75. Мжельская Т. И. Биологические функции церулоплазмينا и их дефицит при мутациях генов, регулирующих обмен меди и железа (обзор) / Т. И. Мжельская // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т. 130, вып. 8. – С. 124–133.
76. Михельсон М. Я. Ацетилхолин. О молекулярном механизме действия / М. Я. Михельсон, Э. В. Зеймаль. – Ленинград : Наука, 1970. – 280 с. 4
77. Міщенко В. І. Реакції перекисного окиснення ліпідів і гемостазу у різних тканинах при гострому емоційно–больовому стресі / В. І. Міщенко // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 66–69.
78. Мойбенко О. О. Нові технології кардіопротекції / О. О. Мойбенко // Фізіол. журн. — 2002. — Т. 48, № 4, С. 85–87.
79. Непомнящих Л. М. Апоптоз кардиомиоцитов как крайнее проявление регенераторно–пластической недостаточности миокарда / Л. М. Непомнящих, Д. Е. Семенов // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т. 130, № 9. – С. 336–341.
80. О роли блуждающих нервов в антиаритмическом эффекте DAGO при острой ишемии миокарда / С. Д. Михайлова, Г. И. Сторожаков, Н. А. Бебякова [и др.] // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1997. – Т. 124, № 10. – С. 377–379.
81. Оганов Р. Г. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленикова // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 6. – С. 4–8.
82. Осадчий О. Е. Роль различных звеньев холинергической регуляции в развитии управляемой брадикардии при раздражении блуждающего нерва у кошек / О. Е. Осадчий, В. М. Покровский // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1999. – Т. 85, № 5. – С. 637–645.
83. Особенности диастолической функции миокарда левого желудочка при климактерической миокардиодистрофии / А. И. Мартынов,

- В. П. Сметник, Е. Ю. Майчук [и др.] // Клин. мед. – 1998. – № 4. – С. 22–25.
84. Особенности костного обмена у женщин репродуктивного возраста после билатеральной овариоэктомии [Электронный ресурс] / И. Е. Зазерская, Л. В. Кузнецова, А. В. Дячук [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. LIV, № 3. – С. 28–37. – Режим доступа к журн.: http://elibrary.ru/full_text.asp?id=9160087
85. Оценка влияния гистерэктомии и двусторонней овариоэктомии на состояние сердечно-сосудистой системы [Электронный ресурс] / А. Н. Андреев, А. В. Акимова, Н. В. Изможерова, [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. LV, № 3. – С. 49–53. – Режим доступа к журн.: http://elibrary.ru/full_text.asp?id=9483596
86. Пелих В. Є. Вплив гонадектомії та замісної гормонотерапії на показники математичного аналізу серцевої діяльності самок щурів : матеріали XIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених / В. Є. Пелих, А. М. Дорохіна, О. А. Грицуняк. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2009. – С. 251.
87. Подзолков В. И. Заместительная гормональная терапия – новое направление в лечении и профилактике кардиоваскулярных нарушений в перименопаузе / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Л. Ю. Чурганова [и др.] // Российский медицинский журнал. – 1998. – №3. – С. 21–23.
88. Показатели перекисного окисления липидов органов крыс с различной устойчивостью к гипоксии / М. Л. Хачатурьян, В. М. Гукасов, П. Г. Комаров [и др.] // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1996. – Т. 121, № 1. – С. 26–29.
89. Покуль Л. В. Влияние тотальной овариоэктомии и лечебной супрессии яичников на развитие метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста [Электронный ресурс] / Л. В. Покуль, Н. В. Порханова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. –

№ 2. – С. 120–125. – Режим доступа к журн.:

http://elibrary.ru/full_text.asp?id=12918589

90. Половые различия в состоянии системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца / О. Ю. Кудряшова, Д. А. Затейщиков, В. Г. Баринов [и др.] // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 5. – С. 29–33.
91. Пушкина Н. Н. Биохимические методы исследования / Н. Н. Пушкина. – М.: Наука, 1963. – 223 с.
92. Пшенникова М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М. Г. Пшенникова // Патол. физиол. и эксп. тер. – 2000. – № 4. – С. 21–31.
93. Репина М. А. Заместительная гормональная терапия препаратом «Анжелик» состояние углеводного обмена и гемостаз [Электронный ресурс] / М. А. Репина, Т. А. Зинина, С. Р. Кузьмина-Крутецкая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. LV, № 1. – С. 70–75. – Режим доступа к журн.: http://elibrary.ru/full_text.asp?id=9483559
94. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизменными коронарными артериями / В. Б. Сергиенко, Е. В. Саютина, Л. Е. Самойленко [и др.] // Кардиология. – 1999. – Т. 39, № 1. – Р. 25–30.
95. Роль нарушений метаболизма в миокарде крыс и эндотоксемии в патогенезе постреанимационной кардиодепрессии / В. Т. Долгих, Л. Г. Шикунова, В. В. Русаков [и др.] // Патол. физиол. и эксп. тер. – 1999. – № 2. – С. 15–19.
96. Роль статевих гормонів та модуляторів системи оксиду азоту у метаболізмі ацетилхоліну в міокарді : матеріали шостої міжнародної науково-практичної конференції «Наукові дослідження - теорія та експеримент 2010», 17–19 травня 2010 р., Полтава / М. Р. Хара, А. М. Дорохіна, В. Є. Пелих [та ін.]. – Полтава: «Інтерграфіка», 2010. – Т. 4. – С. 66–69.

97. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
98. Сагач В. Ф. Попередження постреперфузійних порушень функції серця та неефективного використання кисню за допомогою інгібіторів відкриття мітохондріальної пори / В. Ф. Сагач, Т. В. Шиманська, С. М. Надточій // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 3–10.
99. Сагач В. Ф. Фактор, який вивільнюється під час реперфузії ішемізованого серця, може бути маркером відкриття мітохондріальної пори / В. Ф. Сагач, Т. В. Шиманська, С. М. Надточій // Фізіол. журн. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 7–13.
100. Семенов Д. Е. Особенности антрациклиновой модели кардиомиопатии: снижение синтеза белка, нарушение внутриклеточной регенерации и безнекротическая элиминация кардиомиоцитов / Д. Е. Семенов, Е. Л. Лушникова, Л. М. Непомнящих // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2001. – Т. 131, № 5. – С. 594–600.
101. Серебровська Т. В. Вільнорадикальні процеси за умов різного кисневого постачання організму / Т. В. Серебровська, О. С. Сафронова, С. К. Гордій // Фізіол. журн. – 1999. – Т. 45, № 6. – С. 92–104.
102. Сидоренко Б. А. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе / Б. А. Сидоренко, М. О. Угрюмова // Кардиология. – 2003. – №4. – С. 88–95.
103. Синусовые брадиаритмии в остром периоде инфаркта миокарда (дифференциальная диагностика, прогноз) / В. А. Шульман, О. В. Смирнова, Г. В. Матюшин [и др.] // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 2. – С. 24–27.
104. Системные изменения в климактерии. Роль дефицита кальция и витамина D в формировании постменопаузального симптомокомплекса [Электронный ресурс] / С. Б. Маличенко, В. А. Волкова, К. К. Халидова

// Современная ревматология. – 2008. – № 1. – С. 19–31. – Режим доступа к журн.: http://elibrary.ru/full_text.asp?id=13069846

105. Ситдииков Ф.Г., Аникина Т.А., Гильмутдинова Р.И. Адренергические и холинергические факторы регуляции сердца в онтогенезе у крыс // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1998. – Т. 126, № 9. – С. 318-320.
106. Сметник В. П. Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов: альтернатива заместительной гормонотерапии / В. П. Сметник, С. Н. Карелина, Т. Е. Самойлова // Акушерство и гинекология. – 2001. – №3. – С. 10–12.
107. Состояние системы перекисного окисления липидов у больных ишемической болезнью сердца / В. А. Барсель, И. С. Щедрина, В. Д. Вахляев [и др.] // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 5. – С. 18–20.
108. Сравнительная оценка инотропного действия липофильных и гидрофильных форм 17β -эстрадиола и прогестерона // Пробл. эндокр. – 1997. – Т. 43, № 6. – С. 43–45.
109. Струтинський Р. Б. Дослідження вазомоторних ефектів нових фтормісних синтетичних активаторів АТФ-залежних калієвих каналів / Р. Б. Струтинський, О. О. Мойбенко, Л. М. Ягупольський // Фізіол. журн. – 2000. – Т. 46, № 4. – С. 17–23.
110. Сучасні уявлення про механізми впливу гіпоксії на тонус судин / І. В. Кізуб, О. О. Павлова, В. Ф. Сагач, А. І. Соловійов // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 112–122.
111. Сысолятина Н. А. Действие натрия оксибутирата и эмоксипина на функциональное состояние поврежденного адреналином миокарда в эксперименте / Н. А. Сысолятина, В. В. Артамонова // Экспер. и клин. фарм. – 1998. – Т. 61, № 2. – С. 30–32.
112. Титарчук Т. Ф. Особенности лечения ишемической болезни сердца у женщин / Т. Ф. Титарчук, М. Г. Ильяш // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 4. – С. 16–18.

113. Тихомиров А. Л. Заместительная гормональная терапия в физиологической и хирургической постменопаузе / А. Л. Тихомиров // Фарматека. – 2007. – №10. – С. 37–41.
114. Тюренков И. Н. Изменение мнестической и психоэмоциональной функции у животных с недостаточностью половых гормонов и коррекция их ГАМК–ергическими средствами [Электронный ресурс] / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. И. Робертус // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т. 8, № 1–2–2. С. 2379–2379. – Режим доступа к журн.: http://elibrary.ru/full_text.asp?id=11686351
115. Участие вегетативных нервов сердца в механизме антиаритмического эффекта β -эндорфина при экспериментальной ишемии миокарда / С. Д. Михайлова, Г. И. Сторожаков, Н. А. Бебякова [и др.] // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1997. – Т. 123, № 5. – С. 509–511.
116. Файзуллина Г. И. Влияние женских половых гормонов на серотониновые рецепторы головного мозга [Электронный ресурс] / Г. И. Файзуллина, Э. М. Нургалина, Л. А. Валеева // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т. 8, № 1–2–2. – С. 2379–2380. – Режим доступа к журн.: http://elibrary.ru/full_text.asp?id=11686352
117. Федоров В. И. Влияние аналога ацетилхолина на активность ангиотензинпревращающего фермента в легком, почке и плазме артериальной и почечной венозной крови у крыс / В. И. Федоров, Э. К. Тхай, О. П. Черкасова // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1997. – Т. 83, № 7. – С. 57–63.
118. Федоров В. И. Влияние стабильного аналога ацетилхолина на активность ангиотензинпревращающего фермента легкого, почки и плазмы артериальной крови у крыс с повышенной симпатической активностью / В. И. Федоров, О. П. Черкасова // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1997. – Т. 83, № 10. – С. 76–83.

119. Хара М. Р. Вплив атропіну на метаболізм ацетилхоліну в міокарді різностатевих щурів при дії кардіотоксичної дози адреналіну / М. Р. Хара // Мед. хімія. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 24–27.
120. Хара М. Р. Вплив карбахоліну на метаболізм ацетилхоліну в міокарді різностатевих тварин при адреналіновому пошкодженні міокарда / М. Р. Хара // Галицьк. лікар. вісник. – 2004. – Т. 11, № 4. – С. 75–77.
121. Хара М. Р. Вплив кастрації на холінергічні реакції серця щурів різної статі в умовах розвитку адреналінової міокардіодистрофії / М. Р. Хара // Вісн. наук. досл. – 2004. – № 1. – С. 91–93.
122. Хара М. Р. Вплив атропіну на холінергічну регуляцію серця некастрованих і кастрованих щурів різної статі / М. Р. Хара // Вісн. наук. досл. – 2005. – № 1. – С. 149 - 150.
123. Хара М. Р. Вплив гонадектомії та гормонозамісної терапії на показники математичного аналізу ритму пошкодженого адреналіном серця самок щурів / М. Р. Хара, В. Є. Пелих // Вісник наукових досліджень. – 2009. – №3. – С. 74–76.
124. Хара М. Р. Вплив гонадектомії та замісної естрогенотерапії на показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту серця самок щурів : матеріали п'ятої міжнародної науково-практичної конференції «Наукові дослідження - теорія та експеримент 2009», 18–20 травня 2009 р., Полтава / М. Р. Хара, В. Є. Пелих. – Полтава: «ІнтерГрафіка», 2009. – Т. 5. – С. 124–126.
125. Хара М. Р. Вплив гормонозамісної терапії на активність перекисного окиснення ліпідів міокарда гонадектомованих самок щурів / М. Р. Хара, В. Є. Пелих // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2009. – № 1. – С. 99–102.
126. Хара М. Р. Вплив замісної гормонотерапії на метаболізм та холінергічну регуляцію серця гонадектомованих самок за умов адреналінового пошкодження : матеріали конференції «Здобутки клінічної та

- експериментальної медицини», 17 червня 2010 р., Тернопіль / М. Р. Хара, В. Є. Пелих. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. – С. 158–159.
127. Хара М. Р. Вплив замісної гормонотерапії на метаболізм та холінергічну регуляцію серця гонадектомованих самок за умов адреналінового пошкодження : матеріали конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», 17 червня 2010 р., Тернопіль / М. Р. Хара, В. Є. Пелих. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. – С. 158–159.
128. Хара М. Р. Вплив кастрації на холінергічні реакції серця щурів різної статі в умовах розвитку адреналінової міокардіодистрофії / М. Р. Хара // Вісн. наук. досл. – 2004. – № 1. – С. 91–93.
129. Хара М. Р. Динаміка показників гліколізу, ПОЛ та АОС у самців і самок щурів з адреналіновою міокардіодистрофією / М. Р. Хара // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 73–75.
130. Хара М. Р. Особливості метаболізму ацетилхоліну в серці різностатевих щурів з адреналіновою міокардіодистрофією корегованою тразикором / М. Р. Хара, Г. О. Хара // Бюлетень IV читань В. В. Підвисоцького. – Одеса, 2005. – С. 99–100.
131. Хара М. Р. Особливості перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у гонадектомованих самок щурів при моделюванні некротичного пошкодження міокарда та корекції / М. Р. Хара, В. Є. Пелих // Медична хімія. – 2010. – № 1. – С. 80.
132. Хара М. Р. Особливості холінергічної регуляції серця самок при застосуванні замісної гормонотерапії для корекції розвитку некротичного процесу / М. Р. Хара, В. Є. Пелих // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – № 1. – С. 88–91.
133. Хара М. Р. Роль гормонозамісної терапії у регуляції метаболізму ацетилхоліну в міокарді гонадектомованих самок щурів: матеріали V пленуму наукового товариства патофізіологів України присвяченого 110-річчю з дня народження М. М. Горєва, 09–10 вересня Луганськ, /

- М. Р. Хара, В. Є. Пелих // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 49.
134. Хара М. Р. Роль холінергічної системи в патогенезі адреналінової міокардіодистрофії у тварин різної статі : автореф. дис. докт. мед. наук.: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / М. Р. Хара. – Тернопіль, 2006. – 32 с.
135. Харчилава О. М. Действие женских половых стероидов на дофаминовые рецепторы головного мозга овариэктомированных самок крыс [Электронный ресурс] / О. М. Харчилава, Л. А. Валеева // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т. 8, № 1–2–2. С. 2381–2381. – Режим доступа к журн.: http://elibrary.ru/full_text.asp?id=11686355
136. Чуваев И. В. Оптимизация адреналиновой модели инфаркта миокарда на крысах / И. В. Чуваев, С. В. Глотова // Материалы Всероссийского съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии». – СПб., 2009. – С. 28–31.
137. Шварц Ю. Г. Вегетативные нарушения у больных с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией / Ю. Г. Шварц, Е. В. Салеева // Кардиология. – 2001. – Т. 41, № 7. – С. 50–53.
138. Эндогенные опиоиды при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / А. А. Зозуля, О. Б. Степура, Н. В. Кост [и др.] // Кардиология. – 1999. – Т. 39, № 7. – С. 40–48.
139. 17 β -Estradiol Reduces Cardiomyocyte Apoptosis In Vivo and In Vitro via Activation of Phospho-Inositide-3 Kinase/Akt Signaling / Richard D. Patten, Isaac Pourati, Mark J. Aronovitz [et al.] // Circulation Research. – 2004. – V. 95. – P. 692.
140. A Role for AMP-Activated Protein Kinase in Contraction- and Hypoxia-Regulated Glucose Transport in Skeletal Muscle [Electronic source] / James Mu, Joseph T. Brozinick, Jr. Otto Valladares [et al.] // Molecular Cell. – 2001.

– V. 7. – P. 1085–1094. – Acces mode:

<http://www.cell.com/molecular-cell/retrieve/pii/S1097276501002519>

141. Alex A. B. Estrogen modulates in vitro atrial bradycardia induced by Indian red scorpion venom via G–protein coupled mechanisms / A. B. Alex , S. Kanoo , S. B. Deshpande // Eur J Pharmacol. – 2006. – V. 546, № 1–3. – P. 102–108.
142. Armstead W. M. Role of nitric oxide. Cyclic nucleotides, and the activation of ATP–sensitive K⁺ cannels in the contribution of adenisine tohypoxia–induced pial artery dilation / W. M. Armstead // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 1997. – V. 17, № 1. – P. 100–108.
143. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome [Electronic source] / A. Vryonidou, A. Papatheodorou, A. Tavridou [et al.] // J. Clin Endocrinol. Metab. – 2005. – V. 90, № 5. – P. 2740–2746. – Access mode: <http://jcem.endojournals.org/cgi/reprint/90/5/2740>
144. Autonomic innervation of the human cardiac conduction system: changes from infancy to senility in immunohistochemical and histochemical analysis / L. T. Chow, S. S. Chow, R. H. Anderson [et al.] // Anat. Rec. – 2001. – V. 264, № 2. – P. 169–182.
145. Autonomic patterns preceding and following accelerated idioventricular rhythm in acute myocardial infarction / J. A. Chiladakis, A. Pashalis, N. Patsouras, A. S. Manolis // Cardiology. – 2001. – V. 96, № 1. – P. 24–31.
146. Bae S. Gender differences in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in adult rat hearts: focus on Akt and protein kinase C signaling / S. Bae, L. Zhang. // J Pharmacol Exp Ther. – 2005. – V. 315, № 3. – P. 1125–1135.
147. Balligand Jean–Luc. Nitric Oxide Synthases and Cardiac Muscle / Jean–Luc Balligand, Paul J. Cannon // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biolog. – 1997. – V. 17. – P. 1846–1858.
148. Boulmier D. Myocardial pseudo–infarction: "stress"–associated catecholamine–induced acute cardiomyopathy or coronary spasm? /

- D. Boulmier, P. Bazin // *Ann Cardiol. Angeiol.* – 2000. – V. 49, № 8. – P. 449–454.
149. Brito–Zurita^a O. R. Estrogen effect on heart rate variability in hypertensive postmenopausal women / Olga Rosa Brito–Zurita^a, Carlos Posadas–Romerob, Antonio G. Hermosillo^c [et al.] // *Maturitas.* – 2003. – V. 44, Issue 1. – P. 39–48.
150. Cardiomyocyte apoptosis and ischemic preconditioning in open heart operations / Zhong–Kai Wu, Jari Laurikka, Antti Saraste [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2003. – V. 76. – P. 528–534
151. Cardioprotection by kappa–opioid receptor agonist is mediated by opioidergic regulation but not by calcium current modulation / K. J. Chun , Y. H. Jang , J. H. Kim [et al.] // *Korean J Anesthesiol.* – 2010. – V. 58, № 2. – P. 162–168.
152. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow–up (HERS II) / D. Grady, D. Herrington, V. Bittner [et al.] // *JAMA.* – 2002. – V. 288, № 1. – P. 49–57.
153. Carvedilol prevents epinephrine–induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells / Francesco Romeo, Dayuan Li, Min Shi, Jawahar L Mehta // *Cardiovascular Research.* – 2000. – V. 45, Iss. 3. – P. 788–794.
154. Catecholamine–induced cardiomyopathy / T. A. Kassim, D. D. Clarke, V. Q. Mai [et al.] // *Endocr Pract.* – 2008. – V. 14, № 9. – P. 1137–1149.
155. Catecholamine–induced heart injury in mice: differential effects of isoproterenol and phenylephrine. / M. Navarro–Sebring, J. Lorita, M. Soley, I. Ramírez // *Histol Histopathol.* – 2010. – № 5. – P. 589–597.
156. Chandran K. Doxorubicin inactivates myocardial cytochrome c oxidase in rats: cardioprotection by Mito–Q / K. Chandran, D. Aggarwal, R. Q. Migrino [et al.] // *Biophys J.* – 2009. – V. 96, №4. – P. 1388–1398.
157. Cholinergic agonists may produce preservation of myocardial ischaemia reperfusion injury / J. Xiong, F. S. Xue, Y. C. Xu [et al.] // *Med Hypotheses.* – 2009. – V. 73, № 3. – P. 312–314.

158. Chronic oral administration of raw garlic protects against isoproterenol-induced myocardial necrosis in rat / S. K. Banerjee, S. Sood, A. K. Dinda [et al.] // *Comp Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.* – 2003. – V. 136, № 4. – P. 377–386.
159. Collins P. Oestrogen as a calcium channel blocker. / P. Collins, C. M. Beale, G. M. Rosano // *Eur Heart J.* – 1996. – V. 17. – P. 27–31.
160. Contribution of KATP⁺ channels to coronary vasomotor tone regulation is enhanced in exercising swine with a recent myocardial infarction / D. Merkus, B. Houweling, M. van Vliet, D. J. Duncker // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – V. 288, № 3. – P. 1306–1313.
161. Costa V. M. Adrenaline and reactive oxygen species elicit proteome and energetic metabolism modifications in freshly isolated rat cardiomyocytes / V. M. Costa, R. Silva, L. C. Tavares [et al.] // *Toxicology.* – 2009. – V. 260, № 1–3. – P. 84–96.
162. Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death / M. Crompton // *Biochem. J.* – 1999. – V. 34, № 1. – P. 233–249.
163. Davydov W. Lipid peroxidation in the heart of adult and old rats during immobilization stress / W. Davydov, V. N. Shvets // *Exp. Gerontol.* – 2001. – Vol. 36, № 7. – P. 1155–1160.
164. Delayed adaptation of the heart to stress: late preconditioning / A. B. Stein, X. L. Tang, Y. Guo [et al.] // *Stroke.* – 2004. – V. 35, Suppl 1. – P. 2676–2679.
165. Devika P. T. Protective effect of (–)-epigallocatechin-gallate (EGCG) on lipid peroxide metabolism in isoproterenol induced myocardial infarction in male Wistar rats: a histopathological study / P. T. Devika, P. Stanely Mainzen Prince // *Biomed Pharmacother.* – 2008. – V. 62, № 10. – P. 701–8.
166. Dhanasekaran A. Supplementation of endothelial cells with mitochondria-targeted antioxidants inhibit peroxide-induced mitochondrial iron uptake, oxidative damage, and apoptosis / A. Dhanasekaran, S. Kotamraju, S. V. Kalivendi [et al.] // *J Biol Chem.* – 2004. – V. 279, № 36. – P. 37575–37587.

167. Dilaveris P. E. Molecular predictors of drug-induced prolongation of the QT interval / P. E. Dilaveris // *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*. – 2005. – V. 3, № 2. – P. 105–118.
168. Distinct forms of Gq-receptor-dependent plasticity of excitatory transmission in the BNST are differentially affected by stress / Z. A. McElligott, J. R. Klug, W. P. Nobis [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2010. – V. 107, № 5. – P. 2271–2276.
169. Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative: A Randomized Trial [Electronic source] / Sylvia Wassertheil-Smoller V., Susan Hendrix V., Marian Limacher V. [et al.] // *JAMA*. – 2003. – V. 289. – P. 2673–2684. – Access mode: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/289/20/2673>
170. Effect of isoproterenol on lipid peroxidation and antioxidant enzymes of myocardial tissue of mice and protection by quinidine / A. Chattopadhyay, S. Biswas, D. Bandyopadhyay [et al.] // *Mol. Cell. Biochem*. – 2003. – V. 245, № 1–2. – P. 43–49.
171. Effect of the cholinesterase inhibitor donepezil on cardiac remodeling and autonomic balance in rats with heart failure. / Okazaki Y, Zheng C, Li M, Sugimachi M. // *J Physiol Sci*. – 2010. – V. 60, № 1. – P. 67–74.
172. Effect of training on beta1 beta2 beta3 adrenergic and M2 muscarinic receptors in rat heart / J. Barbier, F. Rannou-Bekono, J. Marchais [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc*. – 2004. – V. 36, № 6. – P. 949–954.
173. Effects of a bradycardic agent on postischemic cardiac recovery in rabbits / S. Schmitz-Spanke, A. Granetzny, B. Stoffels [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol*. – 2004. – V. 55, № 4. – P. 705–712.
174. Effects of Long-Term Hormone Therapy on Cholinergic Synaptic Concentrations in Healthy Postmenopausal Women / Yolanda R. Smith, Satoshi Minoshima, David E. Kuhl, Jon-Kar Zubieta // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2001. – V. 86, № 2. – P. 679–684.

175. Effects of Raloxifene on Serum Lipids and Coagulation Factors in Healthy Postmenopausal Women [Electronic source] / W. Walsh Brian, H. Kuller Lewis, A. Wild Robert [et al.] // JAMA. – 1998. – V. 279. – P. 1445–1451. – Access mode: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/279/18/1445>
176. Endocardial endothelium in the avascular frog heart: role for diffusion of NO in control of cardiac O₂ consumption / A. Adler, H. Huang, Z. Wang [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – V. 287, № 1. – P. 14–21.
177. Esmaeili M. A. Antioxidant, free radical scavenging activities of *Salvia brachyantha* and its protective effect against oxidative cardiac cell injury / M. A. Esmaeili, A. Sonboli // Food Chem Toxicol. – 2010. – V. 48, № 3. – P. 846–53.
178. Estrogen and progestagen modify the hemodynamic response to mental stress in young women / Karin Manhem, Lennart Hansson, Ian Milsom [et al.] // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 1996. – V. 75, № 1. – P. 57–62.
179. Estrogen and Progestin, Lipoprotein (a), and the Risk of Recurrent Coronary Heart Disease Events After Menopause [Electronic source] / G. Michael, V. Shlipak, A. Joel [et al.] // JAMA. – 2000. – V. 283. – P. 1845–1852. – Access mode: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/283/14/1845>
180. Estrogen and testosterone have opposing effects on chronic cardiac remodeling and function in mice with myocardial infarction [Electronic source] / M.A. Cavaasin, S.S. Sankey, A.L. Yu [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – V. 284, № 5. – P. 1560–1569. – Access mode: <http://ajpheart.physiology.org/cgi/reprint/284/5/H1560>
181. Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis [Electronic source] / Mary V. Cushman, H. Lewis, V. Kuller [et al.] // JAMA. – 2004. – V. 292. – P. 1573–1580. – Access mode: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/292/13/1573>
182. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes [Electronic source] // Strasburg. –

Access mode:

<http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/123.htm>

183. Farias M. Bimodal sigma–opioid receptors regulate vagal bradycardia in canine sinoatrial node / M. Farias, K. Jackson, D. Yoshishige [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – V. 285. – P. 1332–1339.
184. Fellet A. L. Autonomic regulation of pacemaker activity: role of heart nitric oxide synthases / A. L. Fellet, A. M. Balaszczyk, C. Arranz C. [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – V. 291. – P. 1246–1254.
185. Fischer M. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system [Electronic source] / M. Fischer, A. Baessler, H. Schunkert // *Cardiovasc Res.* – 2002. – V. 53, № 3. – P. 672–677. – Access mode:
<http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/53/3/672.full.pdf+html>
186. Fuhrman B. Acetylcholine esterase protects LDL against oxidation / B. Fuhrman, A. Partoush, M. Aviram // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2004. – V. 322, № 3. – P. 974–978.
187. Gorman C. V. The No. 1 Killer Of Women [Electronic source] / Christine V. Gorman, David Bjerklie // “TIME”. – 2003. – Apr. 28. – P. 45–51. – Access mode: <http://www.time.com/time/printout/0,8816,1004724,00.html>
188. Grossman P. Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control, and daily activity / P. Grossman, F. H. Wilhelm, M. Spoerle // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2004. – V. 287, № 2. – P. 728–734.
189. Hamaad A. Heart rate variability estimates of autonomic tone: relationship to mapping pathological and procedural stress responses in coronary disease / A. Hamaad, G. Y. Lip, R. J. MacFadyen // *Ann. Med.* – 2004. – V. 36, № 6. – P. 448–461.
190. Health Risks and Benefits 3 Years After Stopping Randomized Treatment With Estrogen and Progestin [Electronic source] / Gerardo V. Heiss, Robert V. Wallace, L. Garnet [et al.] // *JAMA.* – 2008. – V. 299. – P. 1036 – 1045. – Access mode: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/299/9/1036>

191. Heart rate reduction by zatebradine reduces infarct size and mortality but promotes remodeling in rats with experimental myocardial infarction / K. Hu, A. Naumann, D. Fraccarollo [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – V. 286, № 4. – P. 1281–1288.
192. Heart rate variability in adult patients with isolated left ventricular noncompaction / T. Kawasaki, A. Azuma, T. Taniguchi [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – V. 99, № 1. – P. 147–150.
193. Heart rate versus heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction / S.Z. Abildstrom, B.T. Jensen, E. Agner [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. – V. 14, № 2. – P. 168–173.
194. Hormone Therapy and the Progression of Coronary-Artery Atherosclerosis in Postmenopausal Women [Electronic source] / N. Hodis Howard, J. Wendy Mack, P. Azen Stanley [et al.] // *Engl J Med.* – 2003. – V. 349. – P. 535–545. – Access mode: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa030830>
195. Hoyer A. T. Targeting mitochondria / A. T. Hoyer, J. E. Davoren, P. Wipf [et al.] // *Acc Chem Res.* – 2008. – V. 41, № 1. – P. 87–97. – Access mode: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/280/7/605>
196. Identification of mu- and kappa-opioid receptors as potential targets to regulate parasympathetic, sympathetic, and sensory neurons within rat intracardiac ganglia / Mousa SA, Shaqura M, Schäper J [et al.] // *J Comp Neurol.* – 2010. – V. 518, № 18. – P. 3836–3847.
197. Impact of age and sex on sudden cardiovascular death following myocardial infarction [Electronic source] / S.Z. Abildstrom, C. Rask-Madsen, M.M. Ottesen [et al.] // *Heart.* – 2002. – V. 88, № 6. – P. 573–578. – Access mode: <http://heart.bmj.com/content/88/6/573.full.pdf>
198. Impact of estrogen replacement on ventricular myocyte contractile function and protein kinase activation / J. Ren, K. K. Hintz, Z. K. Roushead [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2003. – V. 284, № 5. – P. 1800–1807.

199. Impact of impaired coronary flow reserve and insulin resistance on myocardial energy metabolism in patients with syndrome X / H. Botker, H. Sonne, J. Bagger [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* – 1997. – V. 79, № 12. – P. 1615–1622.
200. Impact of sex on long-term mortality from acute myocardial infarction as unstable angina [Electronic source] / W.C. Chang, P. Kaul, C.M. Westerhout [et al.] // *Arch. Intern Med.* – 2003. – V. 163, № 20. – P. 2476–2484. – Access mode: <http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/163/20/2476>
201. Impaired beta-adrenergic response and decreased L-type calcium current of hypertrophied left ventricular myocytes in postinfarction heart failure / R. M. Saraiva, № G. Chedid, M. O. Masuda. [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2003. – V. 36, № 5. – P. 635–648.
202. Incorrect Number in: Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause [Electronic source] // *JAMA.* – 2008. – V. 299. – P. 1426. – Access mode: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/299/12/1426>
203. Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart disease / I. Janszky, M. Ericson, M. Lekander [et al.] // *J. Intern Med.* – 2004. – V. 256, № 5. – P. 421–428.
204. Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic substrates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart. / Otake H, Suzuki H, Honda T, Maruyama Y. // *Int Heart J.* – 2009. – V. 50, № 5. – P. 627–641.
205. Jovanovic S. Sarcolemmal K(ATP) channels in ageing / S. Jovanovic, A. Jovanovic // *Ageing Res. Rev.* – 2004. – V. 3, № 2. – P. 199–214.
206. Kagan V. E. Mitochondrial targeting of electron scavenging antioxidants: Regulation of selective oxidation vs random chain reactions / V. E. Kagan, P. Wipf, D. Stoyanovsky [et al.] // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2009. – V. 30, V. 61, № 14. – P. 1375–1385.
207. Kark M. Myocardial protection by ischemic preconditioning and delta opioid receptor activation in the isolated working rat heart / M. Kark, S. Tanaka, S.

- F. Bolling // *J. of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. –2001. – V. 37, № 5. – P. 1–10.
208. Kowaltowski A. Mitochondrial permeability transition and oxidative stress / A. Kowaltowski, R. F. Castilho, A. E. Vercesi // *FEBS Lett.* – 2001. – V. 49, № 5. – P. 12–15.
209. Kurokawa J. New aspects for the treatment of cardiac diseases based on the diversity of functional controls on cardiac muscles: acute effects of female hormones on cardiac ion channels and cardiac repolarization / J. Kurokawa, T. Suzuki, T. Furukawa // *J Pharmacol Sci.* – 2009. – V. 109, № 3. – P. 334–340.
210. Lakatta E. G. Perspectives on mammalian cardiovascular aging: Humans to molecules / E. G. Lakatta, S. J. Sollott // *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* – 2002. – V. 132, № 4. – P. 699–721.
211. Lee Tsung–Ming. Differential Role of K_{ATP} Channels Activated by Conjugated Estrogens in the Regulation of Myocardial and Coronary Protective Effects [Electronic source] / Tsung–Ming Lee, Tsai–Fwu Chou, Chang–Her Tsai // *Circulation*. – 2003. – V. 107. – P. 49–54. – Access mode: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/107/1/49>
212. Lipid peroxidation in men after dietary supplementation with a mixture of antioxidant nutrients / A. Nagyova, M. Krajcovicova–Kudlackova, A. Horska [et al.] // *Bratisl. Lek. Listy*. – 2004. – V. 105, № 7–8. – P. 277–280.
213. Malonyldialdehyde, uric acid and white cell count as markers of oxidative stress in acute myocardial infarction and acute coronary insufficiency / L. Domanski, M. Pietrzak–Nowacka, E. Szmatoch [et al.] // *Pol. Merkuriusz Lek.* – 2001. – Vol. 11, № 62. – P. 121–124.
214. Mirajkar N. In vitro sensitivity of cholinesterases and [3H]oxotremorine–M binding in heart and brain of adult and aging rats to organophosphorus anticholinesterases / N. Mirajkar , C. N. Pope // *Biochem Pharmacol.* – 2008. – V. 76, № 8. – P. 1047–1058.

215. Mitochondrial ROS generation following acetylcholine-induced EGF receptor transactivation requires metalloproteinase cleavage of proHB-EGF / T. Krieg, L. Cui, Q. Qin [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2004. – V. 36, № 3. – P. 435–443.
216. Mobine H. R. Pheochromocytoma–induced cardiomyopathy is modulated by the synergistic effects of cell–secreted factors / H. R. Mobine, A. B. Baker, L. Wang [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2009. – V. 2, № 2. – P. 121–128.
217. Mohamed K. M. Estrogen enhancement of baroreflex sensitivity is centrally mediated / Mohamed K. Mohamed, Mahmoud M. El–Mas, Abdel A. Abdel–Rahman // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 1999. – V. 276, Issue 4. – P. R1030–R1037.
218. Muraoka S. Protection by estrogens of biological damage by 2,2'–azobis(2–amidinopropane) dihydrochloride / S. Muraoka, T. Miura // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2002. – V. 82, № 4–5. – P. 343–348.
219. Muzakova V. Antioxidant vitamin levels do not exhibit negative correlation with the extent of acute myocardial infarction / V. Muzakova, P. Vojtisek, M. Meloun // *Physiol. Res.* – 2005. – № 2. – P. 162–166.
220. Myocardial Infarction After Racemic Epinephrine Administration [Electronic source] / Manish J. Butte, Bac X. Nguyen, Tim J. Hutchison [et al.] // *Pediatric.* – 1999. – V. 104, № 1. – P. 9. – Access mode: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/104/1/e9>
221. Myocardial ischemia–reperfusion injury, antioxidant enzyme systems, and selenium: a review / K. M. Venardos, A. Perkins, J. Headrick, D. M. Kaye // *Curr Med Chem.* – 2007. – V. 14, № 14. – P. 1539–1549.
222. Nath A. Different cardiovascular effects of progestins according to structure and activity / A. Nath , R. Sitruk–Ware // *Climacteric.* – 2009. – V. 12, Suppl. 1. – P. 96–101.
223. Nathan L. Antioxidant and prooxidant actions of estrogens: potential physiological and clinical implications / L. Nathan , G. Chaudhuri // *Semin Reprod Endocrinol.* – 1998. – V. 16, № 4. – P. 309–314.

224. National Use of Postmenopausal Hormone Therapy: Annual Trends and Response to Recent Evidence [Electronic source] / L. Adam, V. Hersh, L. Marcia [et al.] // JAMA. – 2004. – V. 291. – P. 47–53. – Access mode: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/291/1/47>
225. Niederhoffer N. The peripheral sympathetic nervous system is the major target of cannabinoids in eliciting cardiovascular depression / N. Niederhoffer, K. Schmid, B. Szabo // Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. – 2003. – V. 67, № 5. – P. 434–443
226. Nithipongvanitch R. Mitochondrial and nuclear p53 localization in cardiomyocytes: redox modulation by doxorubicin (Adriamycin) ? / R. Nithipongvanitch, W. Ittarat, M. P. Cole [et al.] // Antioxid Redox Signal. – 2007. – V. 9, № 7. – P. 1001–8.
227. Nitric oxide and cardiac function [Electronic source] / P.B. Massion, O. Ferron, C. Dessy, J.-L. Balligand // Circ. Res. – 2003. – V. 93. – P. 388–400. – Access mode: <http://circres.ahajournals.org/cgi/reprint/93/5/388>
228. Oestrogen changed cardiomyocyte contraction and beta-adrenoceptor expression in rat hearts subjected to ischaemia–reperfusion / Q. Wu, Z. Zhao, H. Sun [et al.] // Exp Physiol. – 2008. – V. 93, № 9. – P. 1034–1043.
229. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial “The ESPRIT team” [Electronic source] // The Lancet. – 2002. – V. 360, Issue 9350. – P. 2001–2008. – Access mode: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(02\)12001-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(02)12001-0/fulltext)
230. Ondicova K. Multilevel interactions between the sympathetic and parasympathetic nervous systems: a minireview / K. Ondicova, B. Mravec // Endocr Regul. – 2010. – V. 44, № 2. – P. 69–75.
231. Ouyang P. Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular System / Pamela Ouyang, Erin D. Michos¹, Richard H. Karas // J Am Coll Cardiol. – 2006. – V. 47, № 9. – P. 1741–1753.

232. Oxidative stress and antioxidants in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction / S. Senthil, R. M. Veerappan, Rao M. Ramakrishna, K. V. Pugalendi // *Clin Chim Acta.* – 2004. – V. 348, № 1–2. P. 131–137.
233. Parasympathetic failure and risk of subsequent coronary events in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction / O. Manfrini, C. Pizzi, D. Trere [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – V. 24, № 17. – P. 1560–1566.
234. Parvin R. Protective effect of tomato against adrenalin–induced myocardial infarction in rat / Roksana Parvin, Nargis Akhter // *Bangladesh Med Res Counc Bull.* – 2008. – № 34. – P. 104–108.
235. Patel H. Symptoms in acute coronary syndromes: does sex make a difference? / H. Patel, A. Rosengren, I. Ekman // *Am. Heart J.* – 2004. – V. 148, № 1. – P. 27–33.
236. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy: Scientific Review [Electronic source] / D. Heidi , V. Nelson, L. Linda [et al.] // *JAMA.* – 2002. – V. 288. – P. 872–881. – Access mode: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/288/7/872>
237. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause [Electronic source] / E. Jacques, V. Rossouw , Ross L. Prentice V. [et al.] // *JAMA.* – 2007. – V. 297, № 13. – P. 1465–1477. – Access mode: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/297/13/1465>
238. Predictors of survival in unselected patients with acute myocardial infarction requiring continuous catecholamine support / W. Schreiber, H. Herkner, M. Koreny [et al.] // *Resuscitation.* – 2002. – V. 55, № 3. – P. 269–276.
239. Putland M. Adverse events associated with the use of intravenous epinephrine in emergency department patients presenting with severe asthma / M. Putland, D. Kerr, A. M. Kelly // *Annals of Emergency Medicine.* – 2006. – V. 47. – P. 559–563.

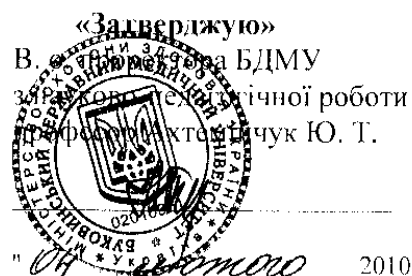
240. Rajadurai M. Preventive effect of naringin on lipid peroxides and antioxidants in isoproterenol-induced cardiotoxicity in Wistar rats: biochemical and histopathological evidences / M. Rajadurai, P. Stanely Mainzen Prince // *Toxicology*. – 2006. – V. 228, №2–3. – P. 259–268.
241. Raloxifene and Cardiovascular Events in Osteoporotic Postmenopausal Women: Four-Year Results From the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) Randomized Trial [Electronic source] / Elizabeth Barrett-Connor V. Deborah Grady V. Andreas Sashegyi V. [et al.] // *JAMA*. – 2002. – V. 287. – P. 847–857. – Access mode: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/287/7/847>
242. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women (HERS) Research Group / Stephen Hulley, Deborah Grady, Trudy Bush [et al.] // *JAMA*. – 1998. – V. 280. – P. 605–613.
243. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes / Dmitry B. Zorov, Charles R. Filburn, Lars-Oliver Klotz [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2000. – V. 192, № 7. – P. 1001–1014.
244. Relationship between right cervical vagus nerve stimulation and atrial fibrillation inducibility: therapeutic intensities do not increase arrhythmogenesis / Y. Zhang, I. Iltis, H. N. Sabbah [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2009. – V. 6, № 2. – P. 244–50.
245. Repeated delta1-opioid receptor stimulation reduces delta2-opioid receptor responses in the SA node / Deo SH, Johnson-Davis S, Barlow MA [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2006. – V. 291, № 5. – P. 2246–2254.
246. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators [Electronic source] // *JAMA*. – 2002. – V. 288. – P. 321–333. – Access mode: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/288/3/321>

247. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs / O. F. Sharifov, V. V. Fedorov, G. G. Beloshapko [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – V. 43, № 3. – P. 483–490.
248. Rosano G. M. Comparative cardiovascular effects of different progestins in menopause / G. M. Rosano, M. Fini. // *Int J Fertil Womens Med.* – 2001. – 46, № 5. – P. 248–256.
249. Satoh H. Suppressive responses to calcium and catecholamines in immobilization stress-loaded rats / H. Satoh // *Gen Pharmacol.* – 1998. – V. 30, № 3. – P. 373–378.
250. Selective estrogen receptor- α and estrogen receptor- β agonists rapidly decrease pulmonary artery vasoconstriction by a nitric oxide-dependent mechanism / T. Lahm , P. R. Crisostomo , T. A. Markel [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2008. – V. 295, № 5. – P. 1486–1493.
251. Seshadri G. The delivery of superoxide dismutase encapsulated in polyketal microparticles to rat myocardium and protection from myocardial ischemia-reperfusion injury / G. Seshadri, J. C. Sy, M. Brown [et al.] // *Biomaterials.* – 2010. – V. 31, № 6. – P. 1372–1379.
252. Shirai M. The influence of ovarian hormones on the granulomatous inflammatory process in the rat lung [Electronic source] / M. Shirai, A. Sato, K. Chida // *European Respiratory Journal.* – 1995. – № 8. – P. 272–277. Access mode: <http://erj.ersjournals.com/cgi/reprint/8/2/272>
253. Shulman L. P. Effects of progestins in different hormone replacement therapy formulations on estrogen-induced lipid changes in postmenopausal women / L. P. Shulman // *Am J Cardiol.* – 2002. – V. 89, № 12A. – P. 47E–55E.
254. Sitruk-Ware R. New progestogens: a review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women / R. Sitruk-Ware // *Drugs Aging.* – 2004. – V. 21, № 13. – P. 865–883.
255. Stefanick M. L. Estrogen, progestogens and cardiovascular risk / M. L. Stefanick // *J Reprod Med.* – 1999. – V. 44, № 2. – P. 221–226.

256. Stephen Hulley V. Postmenopausal Hormone Treatment [Electronic source] / Hulley V. Stephen, Deborah Grady // JAMA. – 2009. – V. 301. – 2493–2495. – Access mode: <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/301/23/2493>
257. Tanno M. Induction of manganese superoxide dismutase by nuclear translocation and activation of SIRT1 promotes cell survival in chronic heart failure / M. Tanno, A. Kuno, T. Yano [et al.] // J Biol Chem. – 2010. – V. 285, № 11. – P. 8375–8382.
258. The effect of 17beta-oestradiol on regional blood flow in anaesthetized pigs / Vacca G, Battaglia A, Grossini E [et al.] // J Physiol. – 1999. – V. 514, № 3. – P. 875–884.
259. The effects of estrogen on pulmonary artery vasoreactivity and hypoxic pulmonary vasoconstriction: potential new clinical implications for an old hormone / T. Lahm , P. R. Crisostomo , T. A. Markel [et al.] // Crit Care Med. – 2008. – V. 36, № 7. – P. 2174–2183.
260. The vascular and cardioprotective effects of liriodenine in ischemia–reperfusion injury via NO–dependent pathway / W. L. Chang, C. H. Chung, Y. C. Wu, M. J. Su // Nitric Oxide. – 2004. – V. 11, № 4. – P. 307–315.
261. Tracey K. J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. / Kevin J. Tracey // J Clin Invest. – 2007. – V. 117, № 2. – P. 289–296.
262. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction / P. K. Stein, P. P. Domitrovich, H. V. Huikuri, R. E. Kleiger // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2005. – V. 16, № 1. – P. 13–20.
263. Transvenous parasympathetic nerve stimulation in the chronic myocardial infarction phase / S. Reek, J.C. Geller, H.U. Klein [et al.] // Z. Kardiol. – 2004. – V. 93, № 4. – P. 278–286.
264. Type 5 adenylyl cyclase distruption alters not only sympathetic but also parasympathetic and calcium–mediated cardiac regulation / S. Okumura, J. Kawabe, A. Yatani [et al.] // Circ. Res. – 2003. – V. 93, № 4. – P. 364–371.

265. Vanke P. A young woman with cardiac arrest / P. Vanke, T. Nordseth, J. P. Loennechen [et al.] // *Tidsskr Nr. Laegeforen.* – 2010. – V. 130, № 1. – P. 47–50.
266. Vitamin C inhibits hypoxia-induced damage and apoptotic signaling pathways in cardiomyocytes and ischemic hearts / V.H. Guaiquil, D.W. Golde, D.L. Beckles [et al.] // *Free Radic Biol. Med.* – 2004. – V. 37, № 9. – P. 1419–1429.
267. Wallukat G. The beta-adrenergic receptors / G. Wallukat // *Herz.* – 2002. – V. 27, № 7. – P. 683–690.
268. Weisz D. Gender and the treatment of heart disease in older persons in the United States, France, and England: a comparative, population-based view of a clinical phenomenon / D. Weisz, M. Gusmano, V. G. Rodwin // *Gender medicine.* – 2004. – V. 1, № 1. – P. 29–40.
269. Wenger N. Coronary heart disease: an older woman's major health risk [Electronic source] / N. Wenger // *BMJ.* – 1997. – V. 315, № 7115. – P. 1085–1090. – Access mode:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2127693/pdf/9366743.pdf>
270. Wilhelm F. H. Improving estimation of cardiac vagal tone during spontaneous breathing using a paced breathing calibration / F. H. Wilhelm, P. Grossman, M. A. Coyle. // *Biomed Sci Instrum.* – 2004. – V. 40. – P. 317–324.
271. Workman A. J. Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation / A. J. Workman // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2010. – V. 381, № 3. – P. 235–249.
272. Yokota T. Myocardial ischemia and metabolic disorder / T. Yokota, S. Kinugawa, H. Tsutsui // *Nippon Rinsho.* 2010 V. 68, № 4. – P. 621–624.
273. Zweier J. L. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury [Electronic source] / Jay L. Zweier, M.A. Hassan Talukder // *Cardiovascular Research.* – 2006. – V. 70. – P. 181–190. – Access mode:
<http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/70/2/181.full.pdf+html>

ДОДАТОК А



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
 матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

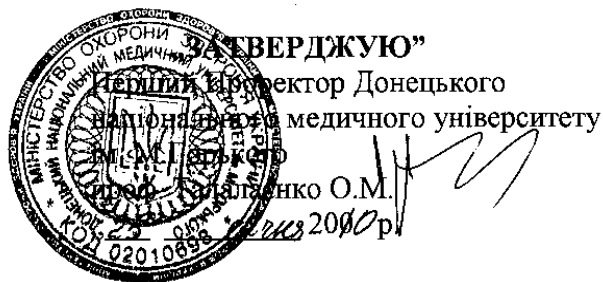
1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив замісної гормонотерапії на активність ліпопероксидації та антиоксидантного захисту при пошкодженні міокарда адреналіном у самок щурів.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач В. С. Пелих.
3. **Джерела інформації:**
 1. Хара М. Р., Пелих В. С. Вплив гормонозамісної терапії на активність перекисного окиснення ліпідів міокарда гонадектомованих самок щурів // Здобутки клініч. та експер. мед. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 99–102.
 2. Хара М. Р., Пелих В. С. Особливості перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у гонадектомованих самок щурів при моделюванні некротичного пошкодження міокарда та корекції // Медична хімія. 2008. – Т. 12, № 1. С. 80–84.

Розвиток експериментального некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок щурів за умов комбінованої замісної гормонотерапії естрогеновим та прогестероновим препаратами супроводжується кращим, ніж при монотерапії естрогеном, кардіопротекторним ефектом в умовах гіперадреналіземії. Про це свідчить менш інтенсивне накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів та активація ферментативної ланки антиоксидантного захисту.
4. **Впроваджено:** На кафедрі фармакології Буковинського державного медичного університету.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами "Антиангінальні засоби, кардіопротектори", "Гормональні засоби стероїдної будови".
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Пелиха В.С. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про вплив естрогенів та їх комбінації з прогестероном на механізми розвитку некротичного процесу в міокарді.
7. **Термін впровадження:** 2010 рік.
8. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри фармакології
 Буковинського державного медичного університету
 д. мед. н., професор

I. I. Заморський

ДОДАТОК Б



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

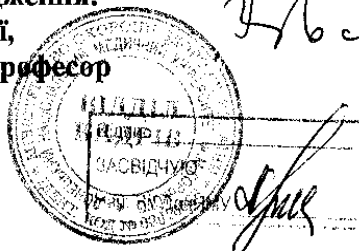
1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості автономної регуляції серцевого ритму при адреналіновому пошкодженні міокарда самок щурів за умов замісної гормонотерапії.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – В.Є. Пелих.
3. **Джерела інформації:**
 1. Хара М.Р., Пелих В.Є. Вплив гонадектомії та гормонозамісної терапії на показники математичного аналізу ритму пошкодженого адреналіном серця самок щурів // Вісник наукових досліджень – 2009. – Т. 56, № 3. – С. 74-76.

Розвиток експериментального некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок щурів протікає на фоні високої активності симпатичної та парасимпатичної ланок автономної нервової системи, що свідчить про порушення балансу активності регуляторних механізмів. Комбінована замісна гормонотерапія естрогеновим (гексестрол) та прогестероновим (прогестерон) препаратами забезпечує максимальне наближення динаміки показників кардіоінтервалометрії в умовах гіперадреналінемії до таких, що реєструються за умов збереженої активності яєчників.

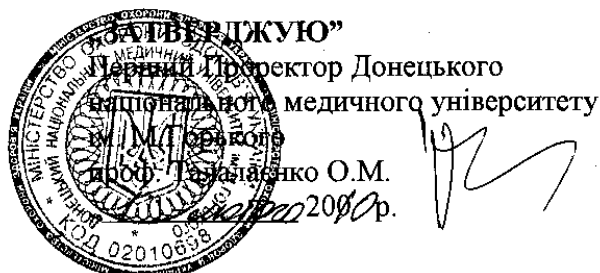
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Донецького національного медичного університету імені М. Горького.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами "Патофізіологія серцево-судинної системи", "Патофізіологія ендокринної системи".
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Пелиха В.Є. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про вплив естрогенів та їх комбінації з прогестероном на механізми розвитку некротичного процесу в міокарді.
7. **Термін впровадження:** 2010 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Зав. кафедри патофізіології,
член-кор. АМН України, професор

В.М. Єльський



ДОДАТОК В



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

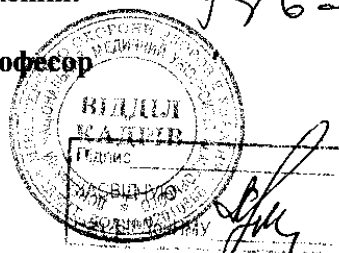
матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив замісної гормонотерапії на активність ліпопероксидації та антиоксидантного захисту при пошкодженні міокарда адреналіном у самок щурів.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – В.Є. Пелих.
3. **Джерела інформації:**
 1. Хара М.Р., Пелих В.Є. Вплив гормонозамісної терапії на активність перекисного окиснення ліпідів міокарда гонадектомованих самок щурів // Здобутки клініч. та експер. мед. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 99-102.
 2. Хара М.Р., Пелих В.Є. Особливості перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у гонадектомованих самок щурів при моделюванні некротичного пошкодження міокарда та корекції // Медична хімія. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 80-84.

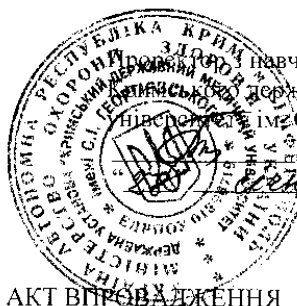
Розвиток експериментального некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок щурів за умов комбінованої замісної гормонотерапії естрогеновим та прогестероновим препаратами супроводжується кращим, ніж при монотерапії естрогеном, кардіопротекторним ефектом в умовах гіперадреналінемії. Про це свідчить менш інтенсивне накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів та активація ферментативної ланки антиоксидантного захисту.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Донецького національного медичного університету імені М. Горького.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологія серцево-судинної системи”, “Патофізіологія ендокринної системи”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Пелиха В.Є. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про вплив естрогенів та їх комбінації з прогестероном на механізми розвитку некротичного процесу в міокарді.
7. **Термін впровадження:** 2010 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Зав. кафедри патофізіології,
член-кор. АМН України, професор

В.М. Єльський



ДОДАТОК Д



навчальної роботи
державного медичного
університету імені С.І. Георгієвського
проф. О.О. Притуло
2010 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості автономної регуляції серцевого ритму при адреналіновому пошкодженні міокарда самок щурів за умов замісної гормонотерапії.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – В.С. Пелих.
3. **Джерела інформації:**
 1. Хара М.Р., Пелих В.Є. Вплив гонадектомії та гормонозамісної терапії на показники математичного аналізу ритму пошкодженого адреналіном серця самок щурів // Вісник наукових досліджень – 2009. – Т. 56, № 3. – С. 74-76.

Розвиток експериментального некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок щурів протікає на фоні високої активності симпатичної та парасимпатичної ланок автономної нервової системи, що свідчить про порушення балансу активності регуляторних механізмів. Комбінована замісна гормонотерапія естрогеновим (гексестрол) та прогестероновим (прогестерон) препаратами забезпечує максимальне наближення динаміки показників кардіоінтервалометрії в умовах гіперадреналінемії до таких, що ресструються за умов збереженої активності яєчників.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами "Патофізіологія серцево-судинної системи", "Патофізіологія ендокринної системи".
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Пелиха В.С. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про вплив естрогенів та їх комбінації з прогестероном на механізми розвитку некротичного процесу в міокарді.
7. **Термін впровадження:** 2010 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

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

А.В. Кубишкін

ДОДАТОК Е



Директор з навчальної роботи
Кримського державного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
проф. О.О. Притуло
2010 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

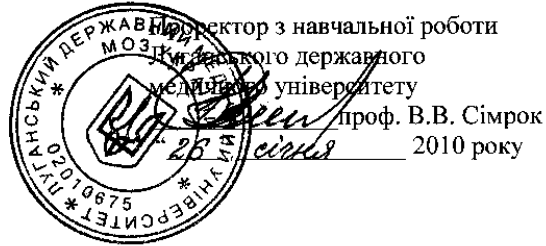
1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив замісної гормонотерапії на активність ліпопероксидації та антиоксидантного захисту при пошкодженні міокарда адреналіном у самок щурів.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – В.Є. Пелих.
3. **Джерела інформації:**
 1. Хара М.Р., Пелих В.Є. Вплив гормонозамісної терапії на активність перекисного окиснення ліпідів міокарда гонадектомованих самок щурів // Здобутки клін. та експер. мед. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 99-102.
 2. Хара М.Р., Пелих В.Є. Особливості перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у гонадектомованих самок щурів при моделюванні некротичного пошкодження міокарда та корекції // Медична хімія. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 80-84.

Розвиток експериментального некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок щурів за умов комбінованої замісної гормонотерапії естрогеновим та прогестероновим препаратами супроводжується кращим, ніж при монотерапії естрогеном, кардіопротекторним ефектом в умовах гіперадреналінемії. Про це свідчить менш інтенсивне накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів та активація ферментативної ланки антиоксидантного захисту.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологія серцево-судинної системи”, “Патофізіологія ендокринної системи”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Пелиха В.Є. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про вплив естрогенів та їх комбінації з прогестероном на механізми розвитку некротичного процесу в міокарді.
7. **Термін впровадження:** 2010 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

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

А.В. Кубишкін

ДОДАТОК Ж



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості автономної регуляції серцевого ритму при адреналіновому пошкодженні міокарда самок щурів за умов замісної гормонотерапії.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – В.Є. Пелих.
3. **Джерела інформації:**
 1. Хара М.Р., Пелих В.Є. Вплив гонадектомії та гормонозамісної терапії на показники математичного аналізу ритму пошкодженого адреналіном серця самок щурів // Вісник наукових досліджень – 2009. – Т. 56, № 3. – С. 74-76.

Розвиток експериментального некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок щурів протікає на фоні високої активності симпатичної та парасимпатичної ланок автономної нервової системи, що свідчить про порушення балансу активності регуляторних механізмів. Комбінована замісна гормонотерапія естрогеновим (гексестрол) та прогестероновим (прогестерон) препаратами забезпечує максимальне набліження динаміки показників кардіоінтервалометрії в умовах гіперадреналінемії до таких, що реєструються за умов збереженої активності яєчників.

4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Луганського державного медичного університету.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологія серцево-судинної системи”, “Патофізіологія ендокринної системи”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Пелиха В.Є. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про вплив естрогенів та їх комбінації з прогестероном на механізми розвитку некротичного процесу в міокарді.
7. **Термін впровадження:** 2010 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

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

Н.К. Казимірко

ДОДАТОК 3

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор до науково-педагогічної роботи
Луганського державного медичного університету,
д. мед. н., професор В. В. Сімрок

2010 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Вплив замісної гормонотерапії на активність ліпопероксидації та антиоксидантного захисту при пошкодженні міокарда адреналіном у самок щурів.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ІПБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачовського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – В.Є. Пелих
3. **Джерела інформації:**
 1. Хара М.Р., Пелих В.Є. Вплив гормонозамісної терапії на активність перекисного окиснення ліпідів міокарда гонадектомованих самок щурів //Здобутки клін. та експер. Мед. – 2009. –Т.10,№1. – С.99-102.
 2. Хара М.Р., Пелих В.Є. особливості перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у гонадектомованих самок щурів при моделюванні некротичного пошкодження міокарда та корекції //Медична хімія. – 2008. – Т.12,№1. – С.80-84.
Розвиток експериментального некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок щурів за умов комбінованої замісної гормонотерапії естрогеновим та прогестероновим препаратами супроводжується кращим, ніж при монотерапії естрогеном, кардіопроекторним ефектом в умовах гіперадреналінемії. Про це свідчить менш інтенсивне накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів та активація ферментативної ланки антиоксидантного захисту.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Луганського державного медичного університету.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологія серцево-судинної системи”, “Патофізіологія ендокринної системи”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Пелиха В.Є. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про вплив естрогенів та їх комбінації з прогестероном на механізми розвитку некротичного процесу в міокарді.
7. **Термін впровадження:** 2010 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я Горбачовського.
9. **Зауваження та пропозиції:** не вносились.

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Заслуж. діяч науки і техніки України
д. мед. н., професор

Н. К. Казімірко

ДОДАТОК И

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з навчально-методичної роботи
Одеського державного
медичного університету

“12” січня

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості автономної регуляції серцевого ритму при адреналіновому пошкодженні міокарда самок шурів за умов замісної гормонотерапії.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – В.Є. Пелих.
3. **Джерела інформації:**
 1. Хара М.Р., Пелих В.Є. Вплив гонадектомії та гормонозамісної терапії на показники математичного аналізу ритму пошкодженого адреналіном серця самок шурів // Вісник наукових досліджень – 2009. – Т. 56, № 3. – С. 74-76.

Розвиток експериментального некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок шурів протікає на фоні високої активності симпатичної та парасимпатичної ланок автономної нервової системи, що свідчить про порушення балансу активності регуляторних механізмів. Комбінована замісна гормонотерапія естрогеновим (гексестрол) та прогестероновим (прогестерон) препаратами забезпечує максимальне наближення динаміки показників кардіоінтервалометрії в умовах гіперадреналінемії до таких, що реєструються за умов збереженої активності яєчників.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Одеського державного медичного університету.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологія серцево-судинної системи”, “Патофізіологія ендокринної системи”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Пелиха В.Є. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про вплив естрогенів та їх комбінації з прогестероном на механізми розвитку некротичного процесу в міокарді.
7. **Термін впровадження:** 2010 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

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

А.І. Гоженко

ДОДАТОК К

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з навчально-методичної роботи
Одеського державного медичного університету

проф. В.С. Пелих

“ 2 ” листопада 2010 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив замісної гормонотерапії на активність ліпопероксидації та антиоксидантного захисту при пошкодженні міокарда адреналіном у самок щурів.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – В.С. Пелих.
3. **Джерела інформації:**
 1. Хара М.Р., Пелих В.С. Вплив гормонозамісної терапії на активність перекисного окиснення ліпідів міокарда гонадектомованих самок щурів // Здобутки клін. та експер. мед. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 99-102.
 2. Хара М.Р., Пелих В.С. Особливості перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у гонадектомованих самок щурів при моделюванні некротичного пошкодження міокарда та корекції // Медична хімія. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 80-84.

Розвиток експериментального некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок щурів за умов комбінованої замісної гормонотерапії естрогеновим та прогестероновим препаратами супроводжується кращим, ніж при монотерапії естрогеном, кардіопротекторним ефектом в умовах гіперадреналінемії. Про це свідчить менш інтенсивне накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів та активація ферментативної ланки антиоксидантного захисту.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Одеського державного медичного університету.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологія серцево-судинної системи”, “Патофізіологія ендокринної системи”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Пелиха В.С. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про вплив естрогенів та їх комбінації з прогестероном на механізми розвитку некротичного процесу в міокарді.
7. **Термін впровадження:** 2010 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

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

А.І. Гоженко

ДОДАТОК Л

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



Проректор з навчальної роботи
Тернопільського державного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
проф. І.Р. Мисула
09 лютого 2010 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості автономної регуляції серцевого ритму при адреналіновому пошкодженні міокарда самок щурів за умов замісної гормонотерапії.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – В.Є. Пелих.
3. **Джерела інформації:**
 1. Хара М.Р., Пелих В.Є. Вплив гонадектомії та гормонозамісної терапії на показники математичного аналізу ритму пошкодженого адреналіном серця самок щурів // Вісник наукових досліджень – 2009. – Т. 56, № 3. – С. 74-76.

Розвиток експериментального некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок щурів протікає на фоні високої активності симпатичної та парасимпатичної ланок автономної нервової системи, що свідчить про порушення балансу активності регуляторних механізмів. Комбінована замісна гормонотерапія естрогеновим (гексестрол) та прогестероновим (прогестерон) препаратами забезпечує максимальне наближення динаміки показників кардіоінтервалометрії в умовах гіперадреналінемії до таких, що реєструються за умов збереженої активності яєчників.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологія серцево-судинної системи”, “Патофізіологія ендокринної системи”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Пелиха В.Є. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про вплив естрогенів та їх комбінації з прогестероном на механізми розвитку некротичного процесу в міокарді.
7. **Термін впровадження:** 2010 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

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

М.Р. Хара

ДОДАТОК М

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Перший проректор
 Тернопільського державного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського
 проф. І.Р. Мусула
 “09” *Мусула* 2010 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив замісної гормонотерапії на активність ліпопероксидації та антиоксидантного захисту при пошкодженні міокарда адреналіном у самок щурів.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – В.Є. Пелих.
3. **Джерела інформації:**
 1. Хара М.Р., Пелих В.Є. Вплив гормонозамісної терапії на активність перекисного окиснення ліпідів міокарда гонадектомованих самок щурів // Здобутки клініч. та експер. мед. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 99-102.
 2. Хара М.Р., Пелих В.Є. Особливості перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у гонадектомованих самок щурів при моделюванні некротичного пошкодження міокарда та корекції // Медична хімія. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 80-84.

Розвиток експериментального некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок щурів за умов комбінованої замісної гормонотерапії естрогеновим та прогестероновим препаратами супроводжується кращим, ніж при монотерапії естрогеном, кардіопротекторним ефектом в умовах гіперадреналінемії. Про це свідчить менш інтенсивне накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів та активація ферментативної ланки антиоксидантного захисту.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологія серцево-судинної системи”, “Патофізіологія ендокринної системи”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Пелиха В.Є. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про вплив естрогенів та їх комбінації з прогестероном на механізми розвитку некротичного процесу в міокарді.
7. **Термін впровадження:** 2010 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

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

М.Р. Хара

М.Р. Хара

ДОДАТОК Н

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з навчальної роботи

Вінницького національного

медичного університету імені М.І.Пирогова

проф. Ю.Й. Гумінський

січня 2010 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

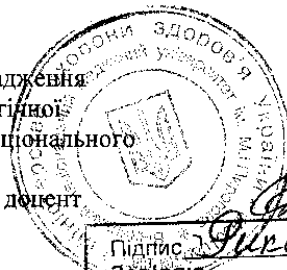
матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості автономної регуляції серцевого ритму при адреналіновому пошкодженні міокарда самок щурів за умов замісної гормонотерапії.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – В.Є. Пелих.
3. **Джерела інформації:**
 1. Хара М.Р., Пелих В.Є. Вплив гонадектомії та гормонозамісної терапії на показники математичного аналізу ритму пошкодженого адреналіном серця самок щурів // Вісник наукових досліджень – 2009. – Т. 56, № 3. – С. 74-76.

Розвиток експериментального некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок щурів протікає на фоні високої активності симпатичної та парасимпатичної ланок автономної нервової системи, що свідчить про порушення балансу активності регуляторних механізмів. Комбінована замісна гормонотерапія естрогеновим (гексестрол) та прогестероновим (прогестерон) препаратами забезпечує максимальне наближення динаміки показників кардіоінтервалометрії в умовах гіперадреналінемії до таких, що реєструються за умов збереженої активності яєчників.

4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологія серцево-судинної системи”, “Патофізіологія ендокринної системи”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Пелиха В.Є. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про вплив естрогенів та їх комбінації з прогестероном на механізми розвитку некротичного процесу в міокарді.
7. **Термін впровадження:** 2010 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

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



Н.А. Рикало

Підпис: Рикало Н.А.
Завіряю
Начальник відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І.Пирогова
" " 200 р.

ДОДАТОК П

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

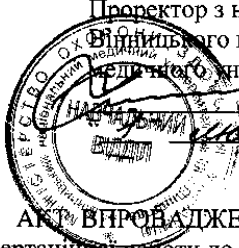
Проректор з навчальної роботи

Вінницького національного

медичного університету імені М.І.Пирогова

проф. Ю.Й. Гумінський

2010 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив замісної гормонотерапії на активність ліпопероксидації та антиоксидантного захисту при пошкодженні міокарда адреналіном у самок шурів.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ШБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – В.Є. Пелих.
3. **Джерела інформації:**
 1. Хара М.Р., Пелих В.Є. Вплив гормонозамісної терапії на активність перекисного окиснення ліпідів міокарда гонадектомованих самок шурів // Здобутки клін. та експер. мед. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 99-102.
 2. Хара М.Р., Пелих В.Є. Особливості перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у гонадектомованих самок шурів при моделюванні некротичного пошкодження міокарда та корекції // Медична хімія. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 80-84.

Розвиток експериментального некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок шурів за умов комбінованої замісної гормонотерапії естрогеновим та прогестероновим препаратами супроводжується кращим, ніж при монотерапії естрогеном, кардіопротекторним ефектом в умовах гіперадреналінемії. Про це свідчить менш інтенсивне накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів та активація ферментативної ланки антиоксидантного захисту.
4. **Впроваджено:** На кафедрі патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Патофізіологія серцево-судинної системи”, “Патофізіологія ендокринної системи”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Пелиха В.Є. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про вплив естрогенів та їх комбінації з прогестероном на механізми розвитку некротичного процесу в міокарді.
7. **Термін впровадження:** 2010 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

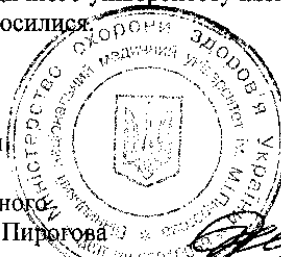
Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри патологічної
фізіології Вінницького національного
медичного університету імені М. Пирогова
кандидат медичних наук, доцент

Підпис

Завіряю

/Начальник відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І.Пирогова

“ ” 2009 р.



Н.А. Рикало

ДОДАТОК Р

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Перший проректор
 Тернопільського державного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського
 проф. А.Р. Мисула
 “09” листопада 2010 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вплив замісної гормонотерапії на активність ліпопероксидації та антиоксидантного захисту при пошкодженні міокарда адреналіном у самок щурів.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології. Здобувач – В.Є. Пелих.
3. **Джерела інформації:**
 1. Хара М.Р., Пелих В.Є. Вплив гормонозамісної терапії на активність перекисного окиснення ліпідів міокарда гонадектомованих самок щурів // Здобутки клін. та експер. мед. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 99-102.
 2. Хара М.Р., Пелих В.Є. Особливості перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у гонадектомованих самок щурів при моделюванні некротичного пошкодження міокарда та корекції // Медична хімія. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 80-84.

Розвиток експериментального некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок щурів за умов комбінованої замісної гормонотерапії естрогеновим та прогестероновим препаратами супроводжується кращим, ніж при монотерапії естрогеном, кардіопротекторним ефектом в умовах гіперадреналінемії. Про це свідчить менш інтенсивне накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів та активація ферментативної ланки антиоксидантного захисту.
4. **Впроваджено:** На кафедрі фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
5. **Включено:** В лекційний курс і практичні заняття за темами “Засоби, що впливають на серцево-судинну систему”, “Фармакологія гормональних препаратів”.
6. **Результати впровадження:** Використання результатів роботи Пелиха В.Є. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про вплив естрогенів та їх комбінації з прогестероном на механізми розвитку некротичного процесу в міокарді.
7. **Термін впровадження:** 2010 рік.
8. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
9. **Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

Відповідальний за впровадження завідувач
 кафедри фармакології з клінічною фармакологією
 Тернопільського державного медичного
 університету імені І.Я. Горбачевського
 доктор медичних наук, професор



К.А. Посохова