**Зінкович Ігор Іванович. Механізми стійкості міокарду до екзогенних бета-симпатоміметиків: дисертація д-ра мед. наук: 14.03.04 / Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України. - К., 2003**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| **Зінкович І.І. Механізми стійкості міокарда до екзогенних b-симпатомі-метиків. –**Рукопис.Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Інститут фізіології ім.. О.О. Богомольця НАН України, Київ, 2002.Дисертація присвячена дослідженню гуморально-метаболічних механізмів стійкості міокарда до навантаження екзогенним ізадрином. Доведено, що стійкість організму визначається початковим станом регуляторних систем. Для нестійких до навантаження ізадрином тварин у стані спокою характерна концентрація регуляторних впливів у гуморальному домені спектральних характеристик варіабельності серцевого ритму. У стійкості першорядне значення мають системи ліпопероксидації, циклічних нуклеотидів і простаноідїв, їхня адекватна реакція на екстремальні дози ізадрину. Виявлення зв'язків початкового стану гуморально-метаболічних систем та їхніх реакцій на вплив на фоні відсутності значущих розходжень в ультраструктурі міокарда тварин, що вижили і загинули, доводить, що провідними в механізмах загибелі є регуляторні, насамперед, гуморально-метаболічні порушення.Показано, що вплив ізадрину має, як наслідок, закономірні і взаємозалежні за інтенсивністю й еволюцією зміни в системах ліпопероксидації, циклічних нуклеотидів і простаноїдів. Доведено зв'язок цих змін з особливостями відновного періоду у тварин, що вижили. Виявлено, що ізадрин-індуковані реакції гуморальних регуляторних систем синхронізовані одна з одною. Виявлений зв'язок між змінами показників ліпопероксидації і концентраціями продуктів деградації тканин свідчить, що останні не є винятково ознаками ушкодження, але несуть і компенсаторно-пристосувальну функцію. Прикладом є показані антиоксидантні властивості міоглобіну.Доведено, що місцеві механізми гуморальних реакцій на обробку b-симтатоміметиком реалізуються через адренорецептори. У модельних дослідах зі зміною активності ліпопероксидації доведена її здатність модифікувати ефекти ізадрину на міокард, впливати на синтез простаноідїв. |

 |
|

|  |
| --- |
| 1. У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, яка полягає у встановленні гуморально-метаболічних механізмів стійкості міокарда до екстремальних доз екзогенного b-симпатоміметика ізадрину. Експериментально обґрунтована роль систем ліпопероксидації, простаноїдів і циклічних нуклеотидів міокарда в його стійкості, що є теоретичною підставою для розробки підходів до її корекції.2. Шанси тварин вижити при навантаженні екстремальними дозами ізадрину значною мірою визначаються початковим станом і характером реакцій регуляторних систем, але не масштабами його прямої ушкоджувальної дії на міокард. У термінах спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму ознакою стійкості кроликів є приблизно однаковий розподіл загальної потужності спектра між її доменами, які відображають переважно потужність гуморальної, симпатичної і парасимпатичної ланок регуляції. Для нестійких до навантаження ізадрином тварин початково характерна концентрація регуляторних впливів у спектральному домені, що відображає гуморальну ланку регуляції, на яку припадає близько 50 % загальної потужності спектра варіабельності серцевого ритму.3. Стійкість до екстремальних доз ізадрину і закономірності відновного періоду визначаються початковим рівнем, ступенями збалансованості і зв'язаності між показниками системи ліпопероксидації. Інтенсифікація вільнорадикальних процесів у тварин, що вижили, обумовлює двохфазову реакцію компонентів антиоксидантного потенціалу. У першій фазі його зростання забезпечується переважно виходом у кров a-токоферолу і продуктів деградації тканин, у другій – за рахунок активації антиоксидантних ферментів. Загиблих тварин відрізняють початково високий рівень дієнових кон’югат, подовжений латентний період, менша тривалість інкременти хемілюмінесценції, низький вміст a-токоферолу і високий ступінь корельованості параметрів ліпопероксидації.4. Тварини з різною стійкістю міокарда до екстремальних доз ізадрину відрізняються початковими рівнями простаноїдів крові і, в більшій мірі, міокарда. Загиблі характеризуються більш низьким початковим вмістом простагландинів F2a і Е2, тромбоксану В2, а також більшою зв'язаністю між їх рівнями і показниками інтенсивності ліпопероксидації. У тих тварин, що вижили, у відповідь на введення ізадрину знижуються відношення рівнів тромбоксану і простацикліну. Відновний період характеризується посиленням синхронізації у змінах концентрацій простаноїдів і показників ліпопероксидації.5. При початково однаковому у всіх тварин балансі концентрацій цАМФ і цГМФ, у загиблих він підтримується при більш високому вмісті нуклеотидів і більш тісних зв'язках їхніх концентрацій як між собою, так і з показниками ліпопероксидації. Тих тварин, що вижили, відрізняє більш висока у відповідь на навантаження ізадрином активація гуанілатциклази. Відновний період у них характеризується змінами не тільки в абсолютному вмісті, але й балансі нуклеотидів, обумовленому більш ранньою нормалізацією рівня цГМФ порівняно з цАМФ.6. У гуморально-метаболічних механізмах стійкості істотне значення належить місцевим (тканинним) системам міокарда. Їхні реакції реалізуються через рецептор-опосередковані впливи ізадрину на рівні цАМФ із закономірним збільшенням виходу з міокарда продуктів пероксидного окислення ліпідів, компонентів антирадикального захисту, фосфоліпідів, молекул середньої маси, нагромадженням простаноїдів, зростанням активності лізосомальних та інших ферментів. Роль адренорецепторного комплексу міокарда і системи вторинних месенджерів підтверджується зменшенням ефектів ізадрину під дією b-блокатора пропранололу чи посиленням – під дією інгібітора фосфодіестерази цАМФ тренталом.7. Активність гуморально-метаболічних систем ізольованого міокарда істотно залежить від стану ліпопероксидації. Змодельовані в дослідах як активація, так і інгібування ліпопероксидації пригнічують ефекти ізадрину на вміст простаноідїв, активність лізосомальних та інших ферментів, вихід у перфузат продуктів розпаду білкових і ліпідних компонентів міокарда.8. Значущість ліпопероксидації у стійкості міокарда до екстремальних впливів підтверджується дослідами з лецитиновими ліпосомами: при перфузії міокарда фізіологічним розчином вони суттєво не впливають на його метаболічні процеси, але виявляють кардіопротективну дію на фоні обробки ізадрином. Ефекти ліпосом значною мірою зумовлені впливом на синтез простаноїдів, характер якого визначається інтенсивністю вільнорадикального окислення.9. Установлені значущість і механізми реалізації гуморально-метаболічних впливів на стійкість тварин до летально високих концентрацій екзогенного b-симпатоміметика ізадрину, істотну роль у них місцевих систем визначають перспективи розвитку досліджень в області прогнозування і профілактики катастрофічних порушень здоров'я при екстремальних впливах. |

 |