**Хара Марія Романівна. Роль холінергічної системи в патогенезі адреналінової міокардіодистрофії у тварин різної статі : дис... д-ра мед. наук: 14.03.04 / Тернопільський держ. медичний ун-т ім. І.Я.Горбачевського. - Т., 2006.**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Хара М.Р. Роль холінергічної системи в патогенезі адреналінової міокардіодистрофії у тварин різної статі.** – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. - Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2006 р.  Дисертація присвячена вивченню особливостей холінергічних процесів у серці тварин різної статі при дії кардіотоксичної дози адреналіну.  Доведено, що більша резистентність серця самок до адреналіну зумовлена домінуванням холінергічних механізмів у комплексі адаптаційних змін. Ця закономірність визначає більшу залежність наслідків дії катехоламіну від ініціальної активності холінорецепторів, зміненої препаратами холінорецепторної дії.  Гонадектомія суттєво зменшує резистентність міокарда до токсичного впливу адреналіну лише у самок. Така залежність зумовлена зменшенням ефективності холінергічних процесів при адаптації серця до пошкодження і підтверджується суттєвішим, ніж у самців, зменшенням активності препаратів холінорецепторної дії.  Встановлено, що організм самців використовує холінергічні кардіопротекторні механізми лише при застосуванні -адреноблокатора. Гонадектомія зменшує кардіопротекторний ефект -адреноблокатора головним чином у самок, що викликане зниженням ролі холінергічних процесів у комплексі пристосувальних змін. Це доводить суттєвий вплив естрогенів на формування холінергічного компонента адаптації серця і визначає більшу резистентність міокарда самок до токсичного впливу адреналіну. | |
| |  | | --- | | В дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової проблеми, що полягає у встановленні особливостей холінергічної регуляції серця тварин різної статі в умовах адреналінової міокардіодистрофії, впливу зміненої активності холіно- та адренорецепторів серця і зниженого рівня статевих гормонів на ступінь пошкодження серця адреналіном на підставі дослідження інтенсивності структурних та метаболічних змін, активності ланок автономної нервової системи, чутливості холінорецепторів, вмісту та ферментативного гідролізу ацетилхоліну у міокарді.  1. Кардіотоксична доза адреналіну викликає якісно аналогічне пошкодження міокарда шлуночків у самців і самок щурів. Більша кількість некротизованих кардіоміоцитів у шлуночках самців є наслідком інсивнішого нагромадження пірувату, лактату, подуктів ліпопероксидації, іонів натрію, кальцію, дефіциту калію та магнію.  2. Вища резистентність серця самок до пошкоджуючого впливу адреналіну зумовлена переважанням холінергічного контролю діяльності серця з боку автономної нервової системи, більшою, ніж у самців, чутливістю холінорецепторів (в 1,9 раза; Р<0,001) та вмістом ацетилхоліну в міокарді шлуночків (в 1,5 раза; Р<0,001).  3. Попереднє застосування карбахоліну сприяє виживанню самок, зменшенню смертності самців в умовах гіперадреналемії, зменшує ступінь структурних та метаболічних змін у міокарді. Кардіопротекторна властивість препарату яскравіше виявляється у самок, вміст ацетилхоліну в серці яких при реалізації токсичного ефекту адреналіну залишається стабільним, незважаючи на обмеження холінергічних впливів на серце з боку автономної нервової системи. Розвиток некротичного процесу в серці самців на тлі активованих холінорецепторів та посилення холінергічного контролю діяльності серця з боку автономної нервової системи супроводжується зменшенням вмісту та активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну.  4. Попереднє введення атропіну сприяє пошкоджуючій дії адреналіну, що виявляється зростанням смертності, ступеня некротизування міокарда, більш інтенсивного у самок (відсоток некрозів у самок зростає в 5,2 раза (Р<0,001), у самців – в 1,9 раза (Р<0,001)), та розладами метаболізму. Реалізація кардіотоксичного ефекту адреналіну в організмі самок відбувається за умов обмеження холінергічних та посилення адренергічних впливів автономної нервової системи на серце, на тлі меншого, ніж у самців, вмісту ацетилхоліну та значного пригнічення активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну.  5. Гонадектомія у самців не впливає на ступінь структурних та метаболічних розладів у міокарді, зумовлених адреналіном, а у самок - сприяє збільшенню смертності та ступеня некрозоутворення (на 87,8 %; Р<0,001) внаслідок значного нагромадження продуктів ліпопероксидації та гліколізу. Кастрація нівелює відмінність між самцями і самками у ступені пошкодження серця адреналіном.  6.У самок кастрація викликає інтенсивніше, ніж у самців, обмеження холінергічного контролю діяльності серця з боку автономної нервової системи, зменшення чутливості міокардіальних холінорецепторів до ендогенного (самці - на 61,5 % (Р<0,001), самки - в 3,1 раза (Р<0,001)) та екзогенного ацетилхоліну (самці - на 61,3 % (Р<0,001), самки - в 4,7 раза (Р<0,001)). Зниження резистентності серця кастрованих самок до токсичної дії адреналіну є наслідком інертності холінергічної ланки автономної регуляції серця у пристосуванні до патологічних умов. Нагромадження ацетилхоліну в міокарді та збільшення чутливості холінорецепторів в умовах некротизування не компенсують дефіцит холінергічного компонента адаптації гонадектомованих самок.  7. Гонадектомія зменшує здатність холіноміметика карбахоліну та холіноблокатора атропіну модулювати ступінь пошкодження серця адреналіном. Зменшення активності препаратів, що виявляєтся головним чином у кастрованих самок, є наслідком зниження ролі холінергічних реакцій у пристосуванні серця до пошкодження і свідчить про більшу залежність їхньої реалізації від рівня естрогенів.  8. Попереднє застосування -адреноблокатора тразикору сприяє виживанню тварин в умовах гіперадреналінемії, зменшує розлади метаболізму та структури міокарда (у самців відсоток некрозів зменшується в 3,5 раза (Р<0,001), в самок – у 2,6 раза (Р<0,001)). Обмеження адренергічних та посилення холінергічних впливів на серце самців з боку автономної нервової системи, зростання чутливості холінорецепторів, збільшення вмісту ацетилхоліну у міокарді доводять активну участь холінергічних механізмів у адаптації, що виявляється лише за умов низької вихідної активності -адренорецепторів.  9. Посткастраційний стан зменшує кардіопротекторний ефект -адреноблокатора, особливо у самок. Обмеження участі холінореактивних структур серця самок у формуванні адаптаційних реакцій та значний дефіцит ацетилхоліну сприяють пошкодженню міокарда адреналіном, незважаючи на застосування тразикору, і свідчить про контроль естрогенами холінергічних механізмів адаптації серця.  10. Отримані експериментальні дані є обгрунтуванням провідної ролі холінергічних механізмів у життєдіяльності серця самок, та адренергічних – у самців. Головна роль естрогенів у формуванні та ефективній реалізації компенсаторно-пристосувальних реакцій за участю холінергічних механізмів є підгрунтям для значної переваги самок в умовах гіперадреналінемії, що сприяє максимальній кардіопротекції та виживанню. | |