

ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАН УКРАЇНИ

Зінкович Ігор Іванович

Індекс УДК 616.127-092.9

**МЕХАНІЗМИ СТІЙКОСТІ МІОКАРДУ ДО ЕКЗОГЕННИХ
β-СИМПАТОМІМЕТИКІВ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

А в т о р е ф е р а т

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2003

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Донецькому державному медичному університеті ім. М.Горького

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
Яблчанський Микола Іванович
Харківський національний університет
ім. В.М. Каразіна, завідувач кафедри терапії

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Ткачук Світлана Сергіївна
Буковинська державна медична академія,
професор кафедри фізіології людини

доктор медичних наук, професор, Лауреат
державної премії України
Середенко Михайло Михайлович
Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України,
завідувач відділу по вивченню гіпоксичних станів

доктор медичних наук,
Нещерет Олександр Павлович
Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка, АМН України
провідний науковий співробітник

Провідна установа: **Одеський медичний університет**
Міністерства охорони здоров'я України
кафедра патологічної фізіології, м. Одеса

Захист відбудеться «___» _____ 2003 р. о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.198.01 при Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (01024 Київ, вул. Богомольця, 4)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України (Київ, вул. Богомольця, 4)

Автореферат розісланий «___» _____ 2003 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор біологічних наук _____ З.О.Сорокіна-Маріна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. З проблемою стійкості організму до дії ушкоджувальних факторів різної природи пов'язують такі поняття, як адаптація, виживаність, раптова смерть, раптова серцева смерть, життєво небезпечні порушення серцевого ритму тощо [Судаков К.В., 1996; Маркова Е.А. и др., 1998; Меерсон Ф.З. и др., 1998; Goraya T.Y. et al., 2000]. Нею в остаточному підсумку визначаються резерви здоров'я, здатність протистояти хворобам чи померти [Сиротинин Н.Н., 1981; Яблучанский Н.И., 2000; Tabib A. et al., 2000; Tedesco C. et al., 2000]. Від розуміння цієї проблеми залежить правильність прийняття рішень у питаннях професійної придатності і багатьох інших [Льїн В.М., 1999; Fuller С.М., 2000].

Із упровадженням у наукові дослідження і лікарську практику технологій оцінювання регуляторних систем стала очевидною їх визначальна роль у стійкості організму до дії екстремальних факторів [Bigger I.T. et al., 1992; Opthof T. et al., 2000], причому, якщо раніше основний упор робився на вегетативну регуляцію [Баевский Р.М. и др., 1984; Жемайтиту Д.И. 1982; Akselrod S. et al., 1981], то останнім часом усе більше уваги приділяють гуморальним складовим [Льїн В.М., 1999; Яблучанский Н.И. и др., 2000; Kucera J.P. et al., 2000; Massin M.M. et al., 2000].

У сфері фізіології і патофізіології біологічних систем ключова роль регуляторних систем у проблемах життя і смерті знайшла відображення в нервізмі І.П. Павлова, теоріях реактивності, природної резистентності [Сиротинин Н.Н., 1981; Судаков К.В., 1996], функціональних систем [Анохин П.К., 1978], закономірностей патологічного процесу [Давыдовский И.В., 1987], загальному адаптаційному синдрому [Selye H., 1956] і ін.

Інтерес до проблеми стійкості організму все більше зростає ще й тому, що, завдяки дослідженням останніх років, стало можливим не лише передбачення, але й попередження смертельних наслідків при екстремальних впливах [Kam R.M. et al., 1999; Guideri F. Et al., 1999].

На сьогодні в розглянутій проблемі стійкості до екстремальних факторів найменше вивчена роль саме гуморально-метаболических систем. З позицій важливості впливів на структурну стабільність найбільшу увагу приділяють системам ліпопероксидації, циклічних нуклеотидів і простаноїдів. Значення їх для здоров'я і фундаментальна роль у сприятливому перебігу й ускладненнях хвороб не потребують окремих доказів [Барабой В.А., 1991; Губський Ю.І. і ін., 2002].

Беручи до уваги, що фатальною для організму «мішенню» екстремальних впливів є, насамперед, серце, оскільки основною причиною смерті в таких випадках є серцева смерть, природно буде у вивченні місцевого (тканинного) рівня гуморальних і метаболических факторів стійкості зосередитися саме на цьому органі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом конкурсної науково-дослідної роботи Міністерства охорони здоров'я України, виконаної в 1998-2000 рр. (№ держреєстрації 0197V002096 МК 97.02.02). Дослідження проведені на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Донецького державного медичного університету ім. М. Горького.

Мета і задачі дослідження.

Мета дослідження - на основі вивчення показників спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму, систем ліпопероксидації, циклічних нуклеотидів, простаноїдів та інших біохімічних характеристик тканинного метаболізму тварин, що вижили або загинули в результаті впливу екстремальними дозами ізадрину, а також реакцій цих систем в ізольованому міокарді на модуляцію місцевої про- і антиоксидантної активності, визначити механізми стійкості міокарда до обробки β -симпатоміметиками.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані такі основні задачі:

1. на основі використання технології спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму вивчити взаємовідношення компонентів нейрогуморальної регуляції в стійкості кроликів до навантаження екстремальними дозами ізадрину;

2. установити зв'язок між початковим станом і змінами системи ліпопероксидації з виживаністю кроликів при парентеральному введенні ізадрину;
3. визначити роль початкового стану і змін системи простаноїдів у виживаності кроликів після введення ізадрину;
4. виявити значущість початкового стану і наступних змін системи циклічних нуклеотидів у виживаності кроликів після введення ізадрину;
5. оцінити внесок структурних змін міокарда у виживаність кроликів після введення ізадрину;
6. визначити роль місцевої (тканинної) ланки гуморально-метаболических систем у виживаності кроликів після введення ізадрину;
7. установити роль про- і антиоксидантних втручань у гуморально-метаболический гомеостаз ізольованого міокарда в його реакціях на вплив ізадрином;
8. вивчити ефективність антиоксидантних заходів на рівні ізольованого міокарда при впливі ізадрином.

Об'єкт дослідження – експериментальні кролики, препарати ізольованого міокарда, модельні системи, що імітують *in vitro* біологічні середовища.

Предмет дослідження - гуморально-метаболическі системи і механізми стійкості міокарда до дії екстремальних доз β -симпатоміметика ізадрину.

Методи дослідження – моделювання екстремальних впливів (навантаження ізадрином, експериментальний гострий інфаркт міокарда) на тваринах та ізольованому міокарді, спектральний аналіз варіабельності серцевого ритму для оцінки нейрогуморальної регуляції, біохімічні, біофізичні, радіоімунні та імуноферментні методи оцінки інтенсивності ліпопероксидації, вмісту циклічних нуклеотидів, простаноїдів, метаболітів крові і тканини міокарда для аналізу стану гуморально-метаболических систем, статистичні методи обробки результатів наукових досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів

Уперше:

- виявлені нові відомості про гуморально-метаболичні реакції міокарда на навантаження критичними дозами екзогенного β -симпатоміметика ізадрину, що вносить нові положення в теоретичні уявлення про механізми його стійкості до екстремальних впливів;

- визначене значення початкового стану гуморально-метаболичних показників організму і міокарда для сприятливих і несприятливих для життя наслідків у відповідь на вплив ізадрином, що може бути використане в розробці нових способів прогнозування стійкості до дії екстремальних факторів. Розроблені способи захищені авторським свідоцтвом СРСР (N 1745209) і патентом України (N 18934) на винаходи;

- установлені системно-локальний характер гуморально-метаболичного забезпечення стійкості міокарда до дії β -симпатоміметика і першорядне значення в ній систем ліпопероксидації, циклічних нуклеотидів і простаноїдів;

- визначені закономірності еволюції гуморально-метаболичних систем у відновлювальному періоді після впливів ізадрином у тварин, що вижили;

- доведено, що провідним механізмом загибелі при впливі екстремальними дозами ізадрину є регуляторні, насамперед, гуморально-метаболичні порушення, але не його пряма пошкоджувальна дія на міокард.

Практична значущість одержаних результатів. Робота належить до фундаментальних досліджень.

Одержані результати поглиблюють існуючі уявлення про гуморально-метаболичні механізми стійкості міокарда до впливу екстремальних доз β -симпатоміметика ізадрину. Конкретизується роль систем ліпопероксидації, циклічних нуклеотидів і простаноїдів. Знання цих механізмів створює передумови для розробки і використання нових підходів до діагностики, прогнозування і профілактики екстремальних станів у медицині.

Розроблено стандартизовані моделі вивчення стійкості тварин до навантаження ізадрином і способи її прогнозування до дії екстремальних

факторів, які рекомендуються для використання в експериментальних дослідженнях.

Результати можуть бути використані у навчальному процесі при викладанні нормальної і патологічної фізіології, біохімії, нервових і внутрішніх хвороб, медицини катастроф, у роботі лабораторій науково-дослідних інститутів відповідних наукових напрямків, при написанні підручників і монографій із зазначених галузей теоретичної медицини.

Результати досліджень упроваджені в навчальний процес теоретичних і клінічних кафедр Донецького державного медичного університету ім.М.Горького, Харківського медичного університету, Запорізького медичного університету, Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, Луганського медичного університету, а також у роботу науково-дослідних лабораторій інституту невідкладної і відновної хірургії АМН України.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно сформульовані напрямки досліджень, їх цілі і завдання, запропоновані і відпрацьовані експериментальні моделі. Ним особисто виконані операційні втручання на кроликах, збір, вивчення й аналіз матеріалів дослідження, статистична обробка отриманих результатів, сформульовані висновки роботи. Автор був відповідальним виконавцем науково-дослідної роботи МОЗ України, виконаної за темою дисертації.

Частина біохімічних і біофізичних досліджень виконана на базі відділу клінічної хімії (зав., к.б.н., ст. науков. співробітник О.Д. Якубенко) ЦНДЛ Донецького медичного університету, за що автор висловлює щирю подяку.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи повідомлені на IV Всесоюзному з'їзді патофізіологів "Порушення механізмів регуляції та їхня корекція", Кишинів, 1989; обласній конференції «Науково-технічні проблеми сучасної терапії», Харків, 1989; III Всесоюзній конференції "Біоантиоксидант", Москва, 1989; науково-практичній конференції "Нові додатки морфометрії і математичного моделювання в медико-біологічних дослідженнях", Харків, 1990; науково-практичній конференції "Структурно-

функціональні одиниці та їхні компоненти в органах вісцеральних систем у нормі і патології”, Харків, 1991; школі-конференції молодих учених “Актуальні питання загальної патології і патофізіології», Новосибірськ, 1991; ІУ Всесоюзному симпозиумі “Стрес, адаптація і дисфункції”, Кишинів, 1991; науково-практичній конференції “Роль ейкозаноїдів у патогенезі і терапії серцево-судинних захворювань”, Харків, 1991; обласній науковій конференції морфологів, Донецьк, 1993; XVth Meeting of the International Society for Heart Research, Missouri, 1993; ХІУ з'їзді Українського фізіологічного товариства ім. І.П. Павлова, Київ, 1994; науковій конференції анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України, присвяченій 100-річчю з дня народження професора А.П. Любомудрова “Актуальні проблеми функціональної анатомії судинної системи”, Львів, 1995; Першому російському конгресі з патофізіології “Патофізіологія органів і систем. Типові патологічні процеси (експериментальні і клінічні аспекти)», Москва, 1996; Другому російському конгресі з патофізіології “Патофізіологія органів і систем. Типові патологічні процеси», Москва, 2000; науково-практичній електронній конференції, присвяченій 70-річчю Донецького медичного університету ім.М.Горького “Медицина на порозі третього тисячоліття”, Донецьк, 2000; ІУ Міжнародному слов'янському конгресі з електростимуляції і клінічної електрофізіології, Санкт-Петербург, 2000; засіданні сектора вісцеральних систем Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України та товариства патофізіологів від 25.04.2002; спільному засіданні кафедр патофізіології, біохімії і Центральної науково-дослідної лабораторії Донецького державного медичного університету ім. М. Горького, Донецьк, 2002; Українському Пленумі товариства патофізіологів, 2002; УІІІ Українському біохімічному з'їзді, Чернівці, 2002.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 51 наукова праця, з них - 3 винаходи, 1 монографія, 20 - у спеціалізованих наукових виданнях, інші - в журналах, збірниках, матеріалах і тезах конференцій.

Структура й обсяг дисертації. Робота складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 9 розділів власних

досліджень, аналізу одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій і покажчика літератури, що містить 353 джерел. Дисертація викладена на 316 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 36 таблицями і 75 малюнками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Моделювання екстремального впливу виконано на 45 кроликах-самцях породи Шиншила з масою тіла від 2 до 3,2 кг однократним підшкірним уведенням β -симпатоміметика ізадрину дозою 6 мг/кг на масу тіла. У перші 30 хвилин експерименту загинуло 17 (1-а група – нестійкі до навантаження ізадрином). Інші 28 кроликів (2-а група – стійкі до навантаження ізадрином) були виведені з експерименту через добу шляхом гострого кровопускання під гексеналовим наркозом.

Роль місцевих (тканинних) факторів у стійкості міокарда до навантаження ізадрином вивчали на препаратах ізольованого міокарда 121 рандомбредного щура-самця з масою тіла від 190 до 250 гр. Усього поставлено 11 серій дослідів (табл. 1).

Для підтвердження зв'язків між рівнем сироваткового міоглобіну (МГ) і інтенсивністю ліпопероксидації на 24 кроликах та 16 собаках моделювали гострий інфаркт міокарда способом перев'язки відгалужень передньої міжшлуночкової артерії в середній третині. Додатково в модельних експериментах *in vitro* вивчали антиоксидантний потенціал препаратів очищеного міоглобіну в концентраціях від 50 до 500 нг/мол на швидкість переокислення ліпідів у сироватці крові 18 інтактних щурів і в суспензії жовтка курячих яєць. Як систему, що генерує вільні радикали, використовували розчини двовалентного заліза [Клебанов Г.И. и др., 1988].

Також у модельних дослідах, на сироватці крові 40 інтактних щурів, з'ясовували можливі механізми впливу фосфотидилхолінових ліпосом на рівні ендогенних протаноїдів.

Характеристика серій експериментів із препаратами ізольованого міокарда

№ серії	Умови експерименту	Кількість
1.	Перфузія фізіологічним розчином	17
2.	Перфузія розчином ізадрину (10 мкмоль/л)	24
3.	Перфузія ізадрином (10 мкмоль/л) і пропранололом (3 мкмоль/л)	12
4.	Перфузія розчином тренталу (0,05 г/л)	9
5.	Перфузія ізадрином (10 мкмоль/л) і тренталом (0,05 г/л)	9
6.	Перфузія розчином FeSO ₄ (25 ммоль/л)	12
7.	Перфузія ізадрином (10 мкмоль/л) і FeSO ₄ (25 ммоль/л)	6
8.	Перфузія розчином супероксиддисмутази – СОД (50 мг/л)	7
9	Перфузія ізадрином (10 мкмоль/л) і СОД (50 мг/л)	9
10	Перфузія суспензією лецитинових ліпосом	9
11.	Перфузія ізадрином (10 мкмоль/л) і суспензією ліпосом	7

Дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) проводили за допомогою комп'ютерного електрокардіографа «Cardiolab-2000» на п'ятихвилинних послідовностях RR-інтервалів ЕКГ відповідно до діючих вимог [Malik M. et al., 1996; Яблучанский Н.И. и др., 2000].

Для оцінки системи ліпопероксидації використовували методи спектрофотометрії і хемілюмінесценції (ХЛ). У плазмі крові, перфузатах, міокарді й інкубаційних середовищах визначали вміст дієнових кон'югат (ДК), малонового діальдегіду (МДА), α -токоферолу (ТФ), активність супероксиддисмутази (СОД), каталази, загальну антиоксидантну активність (АОА) [Горячковский А.М., 1998; Королюк М.А. и др., 1988; Csonka S. et al., 2000; Waterfal A. N. et al., 1997;]. Показники про- і антиоксидантної активності також розраховували за даними ХЛ [Павленко І. О. і ін., 1996].

Ліпідний обмін оцінювали з використанням комерційних наборів Біо-Ла-Тест (Чеська республіка) за рівнями загальних ліпідів (ЗЛ), фосфоліпідів (ФЛ) і неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК). Про ушкодження клітинних і

субклітинних мембран судили за виходом у кров і перфузат ферментів лактатдегідрогенази (ЛДГ), креатинкінази (КК), кислої фосфатази (КФ), катепсину Д (КД), рівнем низько- і середньомолекулярних пептидів чи молекул середньої маси (МСМ) [Горячковский А.Ф., 1998].

Вміст у біологічних рідинах і в тканині міокарда циклічних нуклеотидів (цАМФ і цГМФ), простаноїдів (стабільного метаболіту простацикліну 6-кето-простагландину- $F_{1\alpha}$ - ПЦ, тромбоксану A_2 - ТХ, простагландину $F_{2\alpha}$ - Пг $F_{2\alpha}$ і простагландину E_2 - Пг E_2) і міоглобіну визначали радіоімунним методом з використанням комерційних наборів відповідно до інструкцій фірм-виготовлювачів. Математичну обробку результатів радіометрування проб проводили на ПСOM із використанням пакета прикладних програм "PIA" (ПО "Медапаратура", Україна).

Електронномікроскопічні дослідження виконані за стандартними методами на мікроскопі «TESLA-BS-613».

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на ПСOM IBM PC/AT за допомогою ліцензійного пакета прикладних програм Statistica 5.5.

Результати дослідження та їх обговорення. Насамперед на рівні цілісного організму у кроликів, що вижили і загинули, були проаналізовані особливості нейрогуморальних реакцій на підшкірне введення ізадрину. Показано, що за даними аналізу часових показників ритмограм, ранній період адаптації у тварин з різною стійкістю до навантаження β -симпатоміметиком перебігає неоднаково.

Для загиблих кроликів характерне зростання варіабельності ритму, парасимпатичних впливів, менша участь надорганних (центральных) механізмів регуляції (рис. 1).

Початкові значення спектральних характеристик ВСР у тварин, що вижили і загинули, мало відрізняються (табл. 2). Нейрогуморальні реакції на вплив ізадрином у всіх тварин якісно однакові і характеризуються підвищенням загальної потужності регуляції за рахунок утворюючих її доменів.

Характер і ступінь змін потужностей у доменах, що відповідають симпатичній і парасимпатичній ланкам вегетативної регуляції, у тварин порівнюваних груп виявляються різними. Через 10 хвилин від початку експерименту для загиблих характерне зростання потужності низькочастотного домена регуляції (рис. 2).

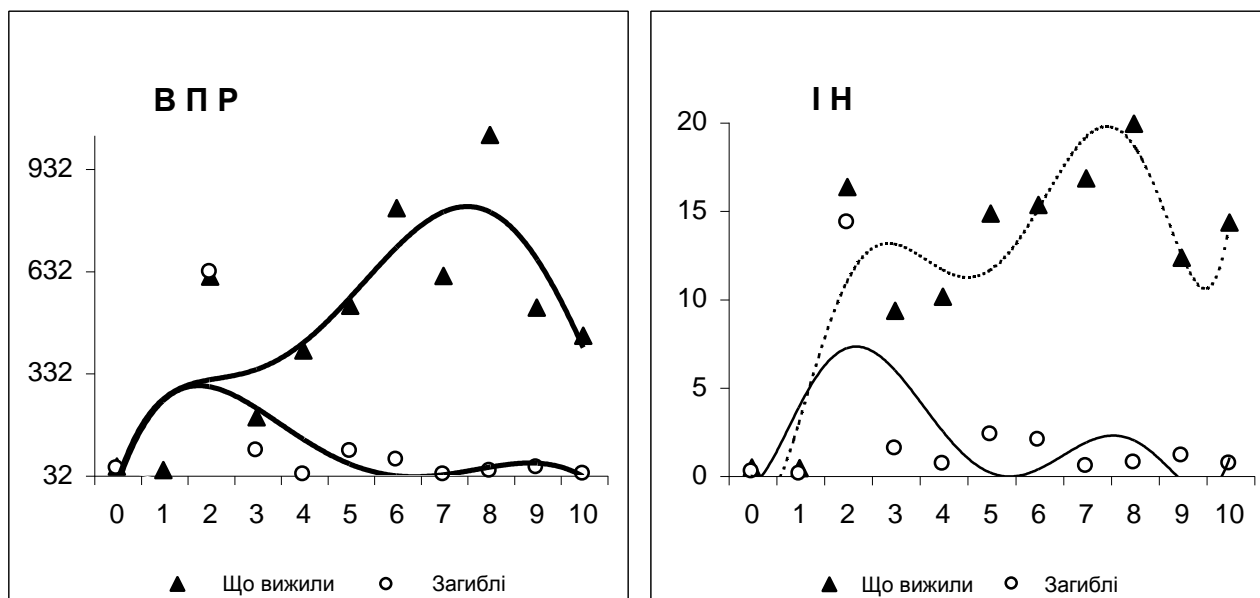


Рис. 1. Динаміка вегетативного показника ритму (ВПР) та індексу напруги (ІН) у кроликів порівнюваних груп у перші 10 хвилин після навантаження ізадрином.

Реакція на введення ізадрину з боку високочастотного домена у цих тварин, навпаки, характеризується зниженням його потужності (рис. 3). У частині випадків вона «вироджується», створюючи помилкове враження про нормалізацію симпато-вагального балансу. Вся регуляція у цих тварин ніби концентрується в гуморальній ланці – дуже низькочастотному домені. Результати біохімічних і біофізичних досліджень показали, що стійкість кроликів до ізадрину визначається переважно початковим балансовим станом системи ліпопероксидації.

Шанси на життя і ризик смерті, насамперед, пов'язані з рівнями ДК і α -токоферолу, власними характеристиками спонтанної й індукованої ХЛ. Початково високе ПОЛ і низький АОП знижують стійкість до екстремальних впливів і можуть розглядатися як фактори ризику загибелі тварин (табл. 3).

Вихідні значення показників ВСР кроликів ($M \pm m$)

Показники	Загиблі (n=11)	Що вижили (n=7)
TP, mc^2	389 ± 173	492 ± 165
VLF, mc^2	$203 \pm 43^{(1)}$	113 ± 34
LF, mc^2	72 ± 28	105 ± 34
HF, mc^2	138 ± 80	135 ± 85
LF/HF, безразм.	1,7	1,2

Примітка. ⁽¹⁾- $p < 0,05$ у показниках порівнюваних груп тварин

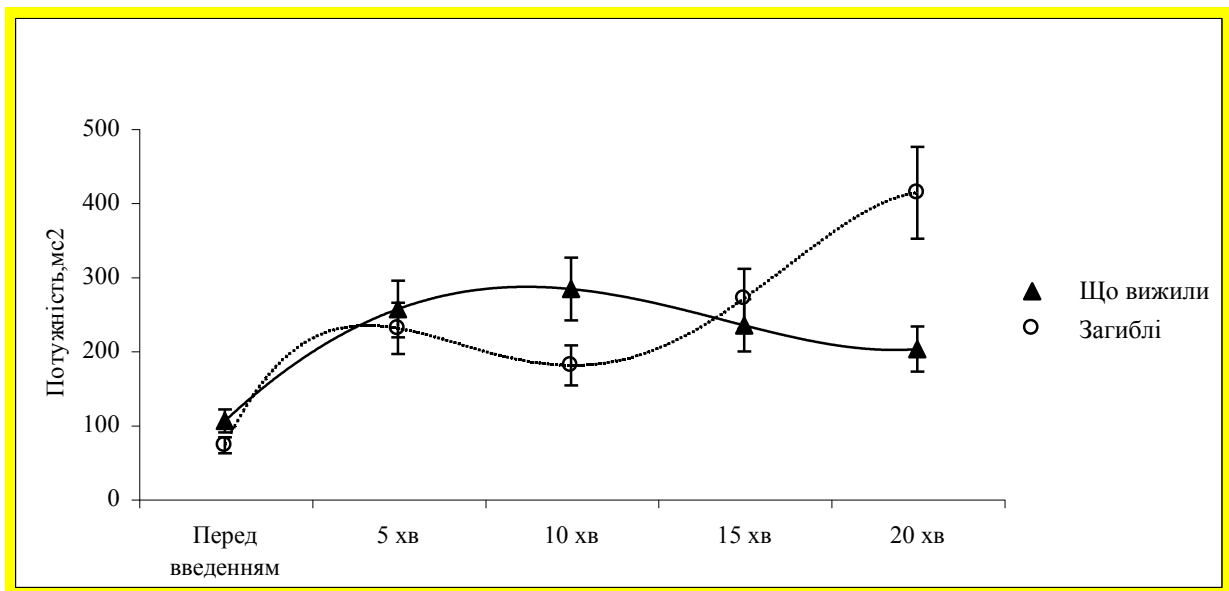


Рис. 2. Динаміка потужності низькочастотного домена (LF, mc^2) після навантаження ізадрином кроликів порівнюваних груп.

Доведено, що на стан балансу ПОЛ-ОАП істотно впливають сироватковий міоглобін, низько- і середньомолекулярні продукти деградації тканин, кислі гідролази, причому, якщо стимульована експериментальним впливом активація ферментів позитивно корелює з інтенсивністю переокислення ліпідів, то вплив сироваткового МГ і МСМ можна оцінити як антирадикальний.

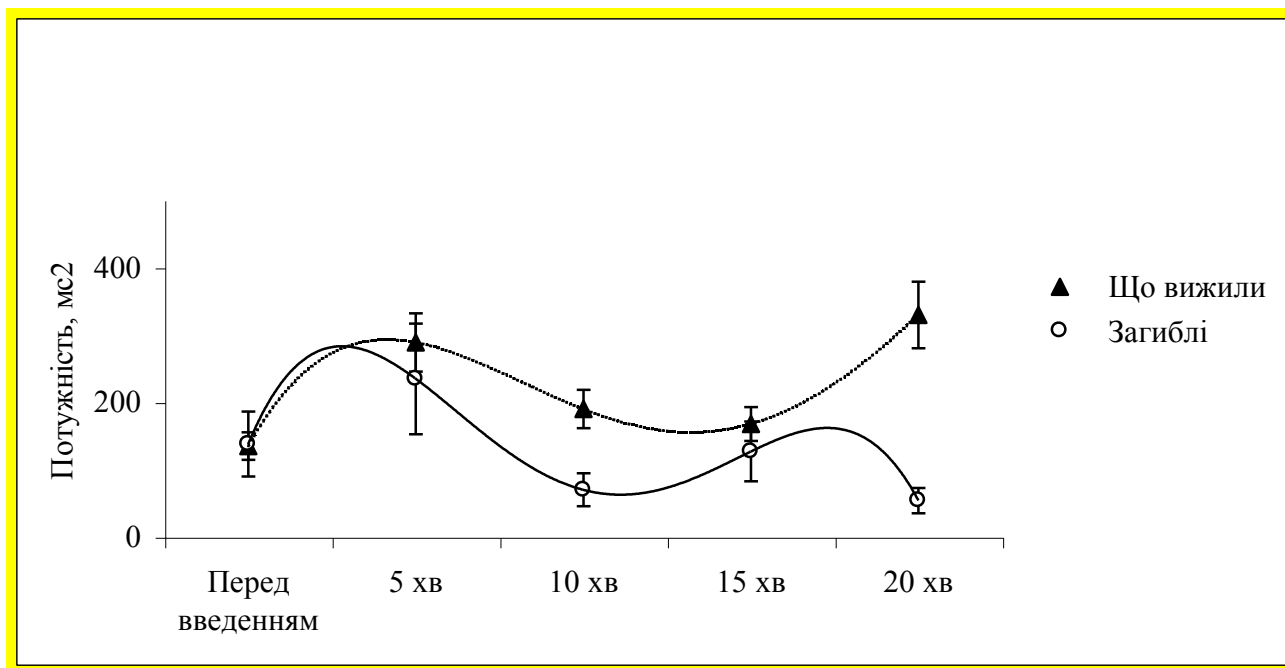


Рис. 3. Динаміка потужності високочастотного домена (HF, ms^2) після навантаження ізадрином кроликів порівнюваних груп.

Таблиця 3

Розрахункові показники ліпопероксидації кроликів ($M \pm m$)

Показники *	Що вижили (n=28)	Загинули (n=17)
α -токоферол/ДК	$2,64 \pm 0,33$	$1,65 \pm 0,36$
Латентний період/ α -токоферол	$0,38 \pm 0,10$	$1,22 \pm 0,30$
Латентний період \times ДК	$1,03 \pm 0,27$	$2,90 \pm 0,77$

Примітка. *- розходження достовірні для всіх показників, $p < 0,05$

У проведених модельних дослідках на суспензії фосфоліпідів і на сироватці крові інтактних щурів доведені антиокисні властивості сироваткового міоглобіну (рис. 4). Ці дані були пізніше підтвержені в класичних біохімічних дослідженнях (Тимочко М.Ф. и др., 1992).

Вплив метаболітів на реакції вільнорадикального окислення значно підсилюється при екстремальних станах. Виявлений у ранній період (у перші години) після навантаження ізадрином чи в умовах гострого інфаркту міокарда позитивний кореляційний зв'язок між рівнями МГ (до +0,7) і МСМ (до +0,4), з одного боку, і різними показниками АОА, з іншого, дозволяє розглядати ці

метаболіти не лише як маркери ушкодження, але й як компоненти регуляції ліпопероксидації, а, отже, і стійкості організму до симпатоміметиків.

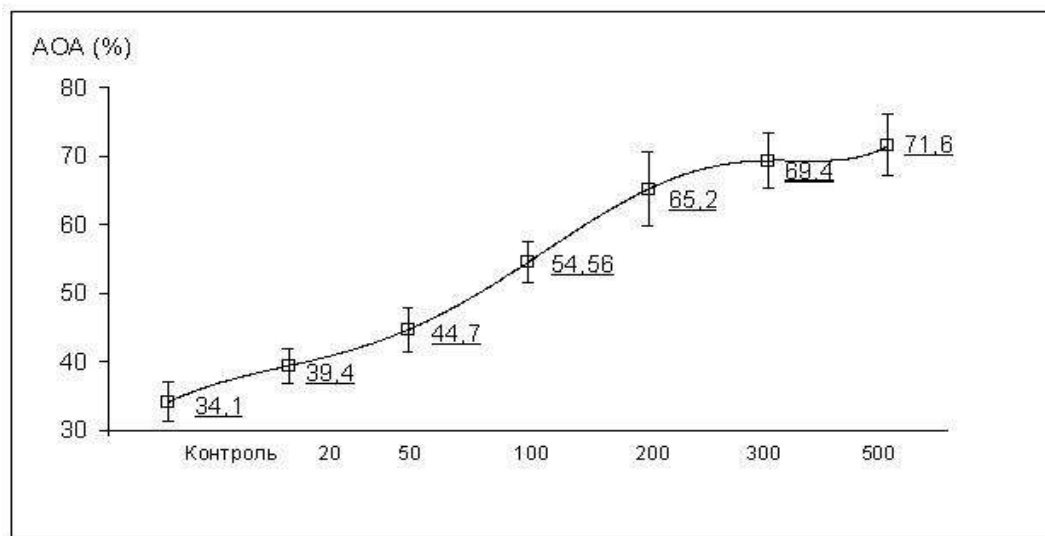


Рис. 4. Вплив міоглобіну на загальну антиоксидантну активність плазми крові інтактних щурів.

Навантаження ізадрином у тварин, що вижили, має своїм наслідком взаємозалежні за інтенсивністю й еволюцією зміни у взаємовідношеннях між компонентами системи ліпопероксидації – ПОЛ та АОП. Баланс між цими компонентами багато в чому визначає стратегію відновлювального періоду. Зростання, що спостерігається у перші години інтенсивності переокиснення ліпідів, закономірно сполучається з достовірним підвищенням потужності антирадикального захисту. Останнє, поряд з іншими факторами, може забезпечуватися і виходом у кров МГ, МСМ і показаним у роботі посиленням у відповідь на навантаження ізадрином активності антиоксидантних ферментів: каталази і СОД.

Привертає увагу виявлене фазове зрушення в ізадрин-індукованих змінах антирадикального потенціалу. Максимальні відхилення його інтегральних показників (загальна антиоксидантна активність і тривалість латентного періоду ХЛ) відзначені вже через 0,5 години. Статистично ж значущі відмінності від початкових значень в активності каталази і СОД наявні лише починаючи з 3 години (табл. 4).

Таблиця 4

Динаміка показників антирадикального захисту в крові кроликів, що вижили після навантаження ізадрином, $M \pm m$ ($n = 28$)

Показник	Час від початку експерименту, година					
	До	0,5	1	3	5	24
АОА, %	62,4 ± 2,6	72,7 ± 4,1 ⁽¹⁾	69,8 ± 2,1 ⁽¹⁾	68,9 ± 2,0 ⁽¹⁾	65,6 ± 3,8	66,2 ± 2,9
Каталаза, мкат/л	14,4 ± 1,1	16,4 ± 2,1	16,0 ± 1,1	18,2 ± 1,4 ⁽¹⁾	21,1 ± 2,9 ⁽¹⁾	18,1 ± 1,2 ⁽¹⁾
СОД, Е/мг білка	0,04 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,08 ± 0,01 ⁽¹⁾	0,09 ± 0,02 ^(1,2)	0,07 ± 0,01 ⁽¹⁾
α-токоферол, мкмоль/л	2,57 ± 0,25	3,19 ± 0,11 ⁽¹⁾	2,45 ± 0,28 ⁽²⁾	2,05 ± 0,22 ⁽²⁾	1,80 ± 0,19 ^(1,2)	1,98 ± 0,14 ^(1,2)

Примітка: 1. ⁽¹⁾ - розходження з вихідними значеннями, $p < 0,05$;

2. ⁽²⁾ - розходження зі значеннями через 0,5 години від початку експерименту, $p < 0,05$.

Удалося довести, що зростання антирадикального потенціалу в різні терміни екстремального стану забезпечується різними механізмами. У перші години після навантаження ізадрином – переважно за рахунок неферментативних компонентів, у тому числі і за рахунок виходу МГ і МСМ. Пізніше, починаючи з 3 години експерименту - переважно за рахунок активізації специфічних ферментних систем антирадикального захисту (рис. 5).

Вагомість внеску ферментів в АОП кроликів через 3 години після навантаження ізадрином підтверджується зростанням середнього модуля кореляції між даними параметрами. Значення цього статистичного показника через 5 годин від початку експерименту статистично достовірно перевищувало їхні початкові значення ($0,60 \pm 0,09$ порівняно з $0,19 \pm 0,03$) і редукція наставала лише з відновлювальними змінами.

Таким чином, у стані спокою характерна «відносна свобода» у поведінці параметрів системи ліпопероксидації, тоді як екстремальні впливи вимагають

їхніх погоджених за часом та інтенсивністю змін, включаючи і встановлені в цьому дослідженні форми фазових зрушень. Синхронізація цих механізмів – необхідна умова ефективності відновлювальних процесів. Основи її закладені в характерних фізіологічних нормах, і всякі відхилення від них спричиняють зниження стійкості до екстремальних впливів, найбільш грізне і тяжке з яких – загибель тварин.

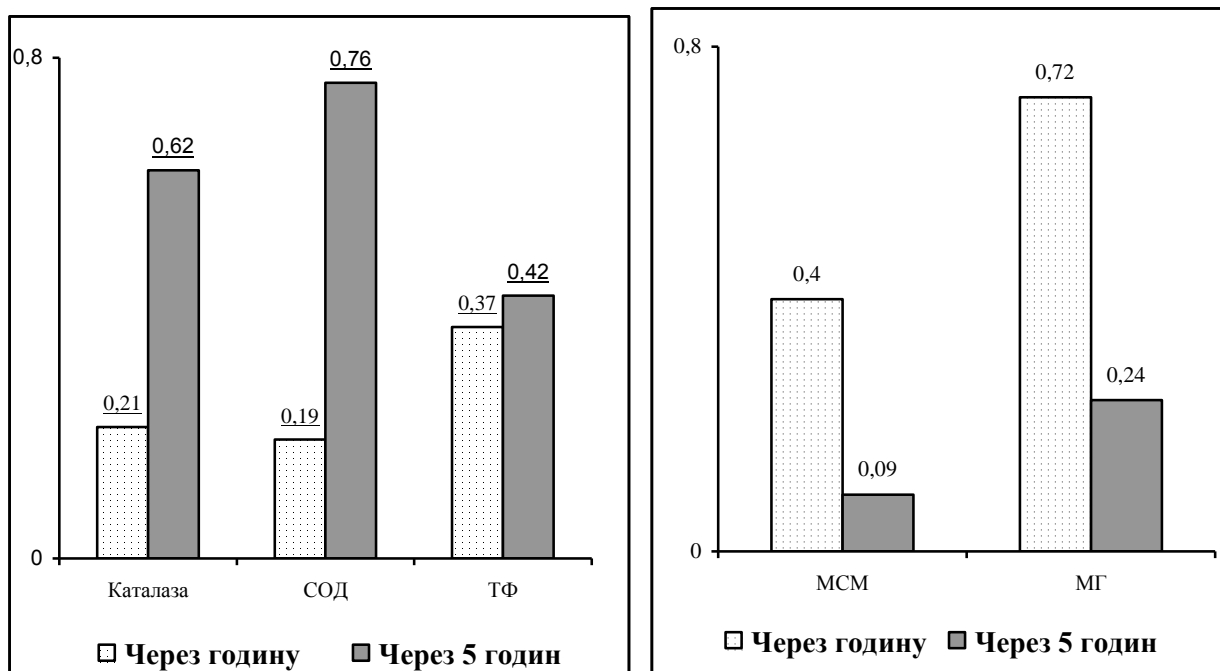


Рис. 5. Коефіцієнти кореляції між активністю каталази, СОД, рівнями ТФ, MSM, МГ і тривалістю латентного періоду ХЛ сироватки крові кроликів через 1 і 5 годин після введення ізадрину.

Вивчення вмісту простаноїдів у крові і міокарді кроликів до і після навантаження ізадрином показало їхню важливу роль у стійкості до екстремальних впливів. Кролики з різною стійкістю до навантаження екзогенним симпатоміметиком відрізнялися початковими значеннями у плазмі крові простагландинів $F_{2\alpha}$ (відповідно, у тих, що вижили – (503 ± 78) пг/мл, у загинувших – (244 ± 59) пг/мл) і E_2 , (відповідно: (1091 ± 189) пг/мл і (619 ± 141) пг/мл) а також величиною балансу концентрацій тромбоксану і простацикліну: $(13,9 \pm 3,9$ і $4,8 \pm 1,4$, відповідно в тих що, вижили і загинули).

Екстремальний вплив ізадрином має у своїх реакціях статистично значуще збільшення рівня практично усіх вивчених простаноїдів (табл. 5) і показників балансу між ними (рис. 6).

Як і в системі ліпопероксидації, у тварин, що вижили, після досягнення максимальних значень у перші години від початку досліду концентрації простаноїдів і балансові співвідношення між ними далі стабілізуються й у своїй більшості виходять на початковий рівень до результату першої доби.

Грунтуючись на порівняльному аналізі кінетики простаноїдів крові тварин, що вижили і загинули, слід вважати, що однією з імовірних причин граничного зниження їхньої стійкості до дії екстремальних факторів є виражений зсув балансу простаноїдів у бік переваги синтезу тромбоксану. Середнє значення показника ТХ/ПЦ у загиблих після навантаження ізадрином кроликів у момент смерті перевищувало початковий рівень у 3,8 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 5

Динаміка рівня простаноїдів плазми крові кроликів, що вижили, ($M \pm m$)

Показник	Час від початку експерименту, година					
	До	0,5	1	3	5	24
ПЦ, пг/мл	174 ± 14	261 ± 29 ⁽¹⁾	285 ± 33 ⁽¹⁾	249 ± 22 ⁽¹⁾	255 ± 32 ⁽¹⁾	231 ± 29
ТХ, пг/мл	2768 ± 499	4706 ± 522 ⁽¹⁾	4215 ± 517 ⁽¹⁾	3899 ± 275 ⁽¹⁾	3338 ± 944	2624 ± 461 ⁽²⁾
ПгF _{2α} , пг/мл	503 ± 78	599 ± 65	688 ± 131	312 ± 51 ^(1,2)	267 ± 62 ^(1,2)	299 ± 56 ⁽¹⁾
ПгE ₂ , пг/мл	1091 ± 189	1425 ± 131	1697 ± 206 ⁽¹⁾	1705 ± 243 ⁽¹⁾	1520 ± 102 ⁽¹⁾	968 ± 1445

Примітка: 1. ⁽¹⁾ - розходження з початковими значеннями, $p < 0,05$;

У початкових умовах (тварини у стані спокою) рівні простаноїдів слабо пов'язані з показниками інтенсивності вільнорадикального окислення і потужності антирадикального потенціалу. Після введення ізадрину значно збільшується ступінь синхронізації станів систем простаноїдів і ліпопероксидації (табл. 6).

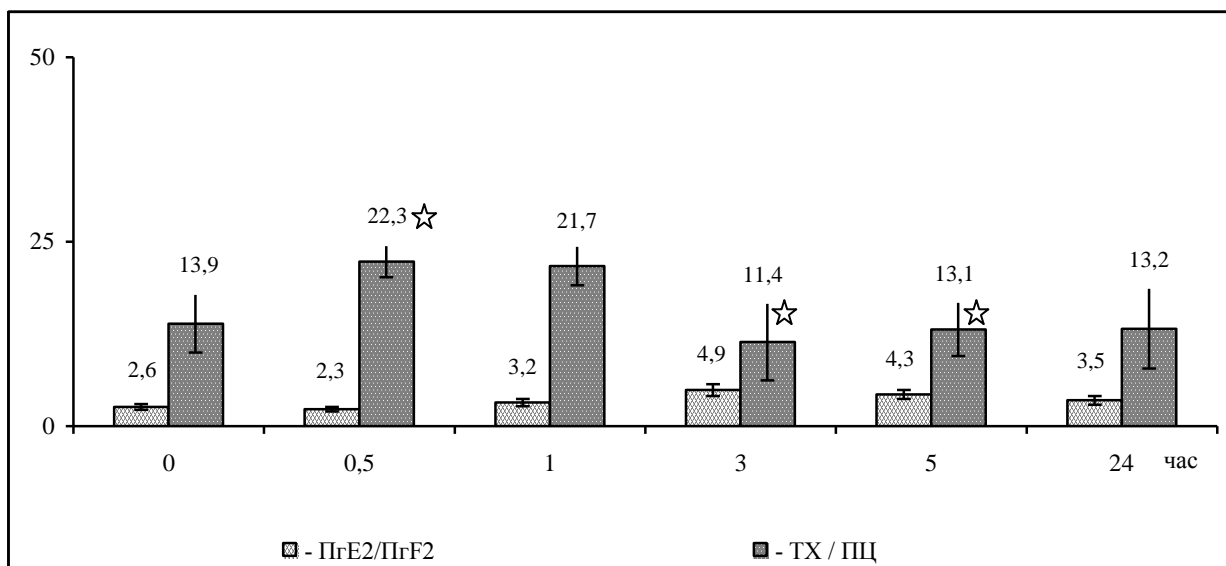


Рис. 6. Динаміка співвідношень рівнів ПгЕ₂ до ПгF_{2α} і ТХ до ПЦ у плазмі крові кроликів, що вижили, після навантаження ізадрином;

Примітка. ☆ - відмінності порівняно з контролем, $p < 0,05$.

Максимальні значення середнього модуля кореляції (СМК) визначаються для вільнорадикальних процесів через 1 годину, а і для показників антирадикального потенціалу – через 5 годин після введення ізадрину.

Таблиця 6

Зміни СМК рівнів простаноїдів і параметрів ПОЛ-АОП (М (m))

Показники	Час від початку експерименту, година			
	До введення	1	5	24
Інтенсивність ПОЛ, N= 12	0,11 ± 0,03	0,56 ± 0,18 ⁽¹⁾	0,47 ± 0,09 ⁽¹⁾	0,20 ± 0,05
Потужність АОП, N= 24	0,22 ± 0,05	0,36 ± 0,11	0,71 ± 0,14 ⁽¹⁾	0,61 ± 0,10 ⁽¹⁾

Примітка: 1. N - кількість усереднених коефіцієнтів кореляції;

2. ⁽¹⁾ - розходження з вихідними даними, $p < 0,05$.

Виявлений взаємозв'язок параметрів ПОЛ та АОП з концентраціями простаноїдів свідчить про наявність в останніх не лише механізмів прямого впливу на міокард, опосередкованого специфічними рецепторами й іншими клітинними компонентами, що є досить відомим фактом (Гусева Н.Г., 2001; Маркова О.О., 1998; Смолянінов К.Б. і ін., 2002; Crofford L. J., 2001). Виразність

міокардіальних ефектів простаноїдів, а, можливо, і характер цих ефектів багато в чому можуть модулюватися станом системи ліпопероксидації.

Зв'язок між рівнями простаноїдів і виживаністю тварин виявляється не лише на системному, але й місцевому (тканинному) рівнях, причому доведено, що, порівняно з даними, одержаними при дослідженні сироватки крові, стійкість кроликів до ізадрину статистично тісніше пов'язана з активацією простаноїдів міокарда (табл. 7).

Незважаючи на однотипний для порівнюваних груп тварин характер реакцій у міокарді з боку ПЦ і ТХ, вдалося показати, що важливою умовою підвищеної резистентності до гіперкатехоламіемії є перевага простациклін-синтетазної над тромбоксансинтетазною функцією міокарда (рис. 7). Аналогічні особливості відзначені і для показника балансу рівнів ПгЕ₂ і ПгF_{2α} (рис. 8).

Таблиця 7

Вміст простаноїдів у міокарді кроликів (M ± m)

Показник	Групи тварин			
	інтактні	загиблі	що вижили	
	(n = 9)	(n = 12)	1 година (n=9)	24 години (n=17)
ПЦ, пг/мл	66,8 ± 9,1	104 ± 8,1 ⁽¹⁾	121 ± 10,9 ⁽¹⁾	74,5 ± 2,2
ТХ, пг/мл	13,6 ± 4,9	43,9 ± 13,3 ⁽¹⁾	33,8 ± 8,8 ⁽¹⁾	13,6 ± 2,9
ПгF _{2α} , пг/мл	73,3 ± 8,2	27,1 ± 5,1 ⁽¹⁾	84,7 ± 7,3	34,7 ± 5,0 ⁽¹⁾
ПгЕ ₂ , пг/мл	90,6 ± 7,3	65,8 ± 6,9 ⁽¹⁾	135 ± 21,0 ⁽¹⁾	71,8 ± 10,1

Примітка. ⁽¹⁾ - розходження порівняно з інтактним міокардом, p < 0,05.

Вміст простаноїдів у міокарді тісно синхронізований зі станом системи ліпопероксидації. Як і для крові, значення середнього модуля кореляції зростає в умовах екстремального впливу. Особливо суттєво, статистично значуще – для міокарда кроликів, стійких до навантаження ізадрином (табл. 8).

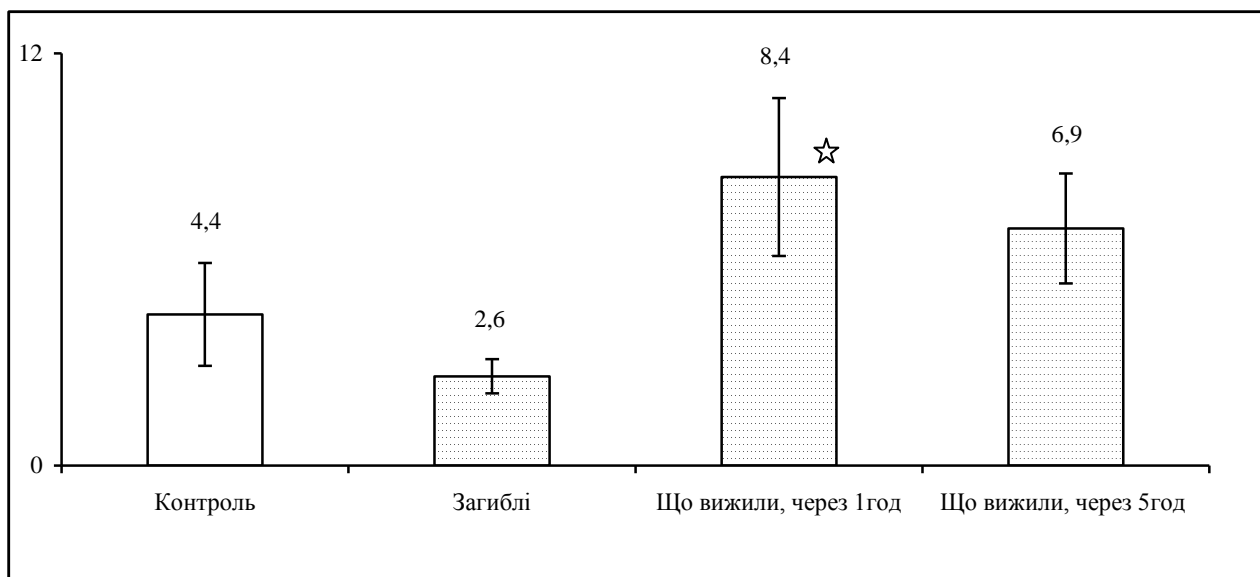


Рис. 7. Баланси рівнів ПЦ і ТХ у міокарді кроликів порівнюваних груп.

Примітка. ☆ - відмінності порівняно з контролем, $p < 0,05$.

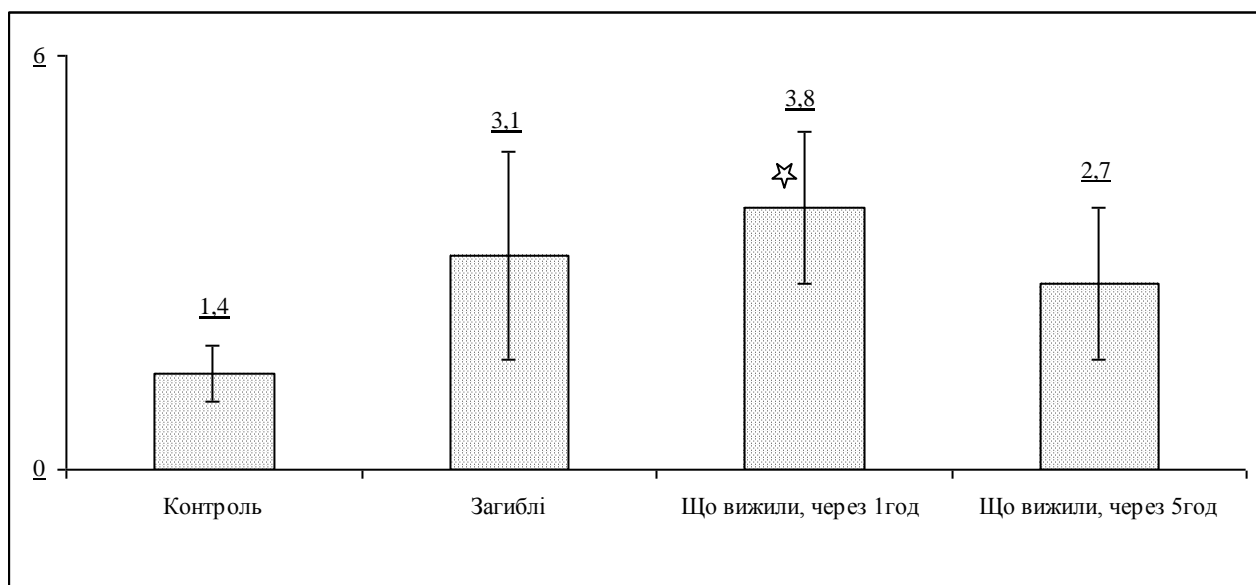


Рис. 8. Баланси рівнів ПгЕ₂ і ПгF_{2α} у міокарді кроликів порівнюваних груп.

Примітка ☆ - відмінності порівняно з контролем, $p < 0,05$.

Вдалося установити, що початковий стан системи циклічних нуклеотидів (ЦН) значною мірою визначає стійкість кроликів до впливу критичними дозами ізадрину. Загиблих тварин відрізняють не тільки інші початкові рівні цАМФ і цГМФ (при характерному для тих, що вижили, балансі даних нуклеотидів), але й менша, порівняно з тими, що вижили, внутрішньогрупова варіабельність

обох показників і більш тісні кореляційні зв'язки між вмістом у крові ЦН і показниками ПОЛ (табл. 9)

Таблиця 8

Значення СМК між рівнями простаноїдів міокарда і станом ліпопероксидації крові кроликів ($M \pm m$)

Показники	Групи тварин		
	інтактні	Загиблі	що вижили, 1 год
Інтенсивність ПОЛ, N = 12	0,23 ± 0,10	0,42 ± 0,11	0,51 ± 0,08 ⁽¹⁾
Потужність АОП, N= 24	0,46 ± 0,12	0,66 ± 0,90	0,79 ± 0,11 ⁽¹⁾

Примітка: 1. N - кількість усереднених коефіцієнтів кореляції;

2. ⁽¹⁾ - розходження з інтактним міокардом ($p < 0,05$).

Реакція системи ЦН на введення симпатоміметика полягає в ранній активації ферментів синтезу і цАМФ і цГМФ. Рівні у крові даних аналізів

Таблиця 9

Початковий рівень циклічних нуклеотидів у плазмі крові кроликів і СМК із показниками ліпопероксидації ($M \pm m$)

Показники	Що вижили (n=28)	загиблі (n=17)
цАМФ, пмоль/л	23,2 ± 3,81	39,9 ± 6,03 ⁽¹⁾
цГМФ, пмоль/л	4,8 ± 0,99	7,91 ± 1,32
цАМФ/цГМФ	3,85 ± 0,73	5,04 ± 0,78
СМК із показниками ПОЛ, N = 12	0,24 ± 0,03	0,41 ± 0,06 ⁽¹⁾
СМК із показниками АОП, N= 24	0,19 ± 0,03	0,25 ± 0,02

Примітка. ⁽¹⁾ - розходження у порівнюваних групах, $p < 0,05$.

зростали протягом перших 3 годин після початку впливу, досягаючи значень ($42,80 \pm 4,16$) пмоль/л і ($7,11 \pm 0,45$) пмоль/л для цАМФ і цГМФ відповідно. Надалі обидва показники мали чітку тенденцію до зниження, причому, якщо концентрація цГМФ вже через 5 годин після навантаження ізадрином не відрізнялася від початкових значень, то нормалізація рівня цАМФ зареєстрована лише через добу від початку впливу. Навантаження ізадрином призводило

не тільки до зміни абсолютних значень концентрацій ЦН. Вже з першої години після впливу було наявним виражене зростання величини їхнього балансу. Найбільші відхилення цього показника від початкового рівня зареєстровані через 5 годин від початку експерименту. Статистична достовірність відмінностей від початкових значень зберігалася і через добу після впливу (рис. 9).

Особливістю реакції системи ЦН загиблих кроликів на навантаження ізадрином є відносно менша (майже у 2 рази) активація аденілатциклази при практично рівному ступені зміни активності гуанілатциклази.

Ізадрин-індукована стимуляція аденілат- і гуанілатциклази супроводжувалася зростанням тісноти кореляційного зв'язку між змінами рівнів циклічних нуклеотидів і параметрів, що відображають інтенсивність вільнорадикального окислення і потужність антиокислювального потенціалу. Найбільші значення показник СМК мав для продуктів ПОЛ у перші 5 годин експерименту.

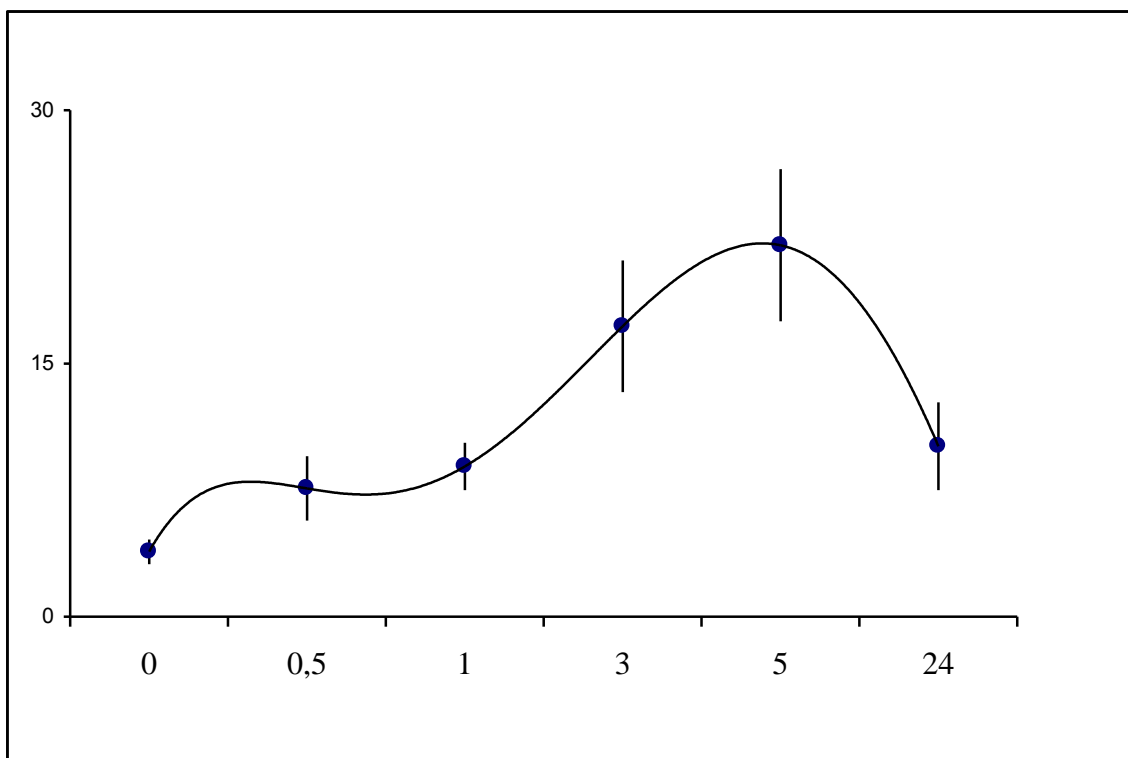


Рис. 9. Динаміка балансу у плазмі крові рівнів цАМФ і цГМФ протягом доби після введення кроликам ізадрину.

Вміст циклічних нуклеотидів у міокарді тварин обох експериментальних груп був статистично достовірно вищим від рівня, характерного для інтактних

(табл. 10). При цьому, на відміну від показників крові, особливістю тих тварин, що вижили, була відносно велика, порівняно із загиблими, активація гуанілатциклази.

На відміну від крові, реакція системи ЦН міокарда призводила до істотного зниження балансу їхніх концентрацій: $4,83 \pm 1,39$ у тих, що вижили, і $5,28 \pm 1,24$ у загиблих, порівняно з $7,27 \pm 1,86$ для інтактного міокарда.

Зіставлення електронно-мікроскопічних характеристик міокарда тих тварин, що вижили, загиблих та інтактних кроликів дає підстави вважати, що основні механізми стійкості тварин до екстремальних факторів значною мірою перебувають саме на рівні гуморальної регуляції. Загибель тварин, які не витримали екстремальних доз ізадрину, відбувається за рахунок індивідуальної реакції тварин на ту ж саму дозу ушкоджувального фактора ізадрину, за рахунок початкового стану перелічених вище регуляторних систем і, насамперед, гуморальної системи, що реалізується на місцевому, внутрішньоклітинному рівні, але не є прямим наслідком ушкоджувальної дії ізадрину на міокард.

Таблиця 10

Вміст циклічних нуклеотидів у міокарді кроликів ($M \pm m$)

Показник	Групи тварин			
	інтактні (n = 9)	Загиблі (n = 12)	що вижили	
			1 год (n=9)	24 год (n = 15)
ЦАМФ, пмоль/л	$3,73 \pm 0,41$	$8,32 \pm 1,74^{(1)}$	$9,29 \pm 2,11^{(1)}$	$4,84 \pm 0,93$
ЦГМФ, пмоль/л	$0,72 \pm 0,11$	$1,75 \pm 0,38^{(1)}$	$2,34 \pm 0,46^{(1)}$	$1,42 \pm 0,31^{(1)}$

Примітка. ⁽¹⁾ - розходження порівняно з інтактним міокардом, $p < 0,05$.

Результати, одержані на цілісному організмі, доводять принципову значущість біохімічних механізмів для виживаності тварин після екстремальних втручань. Те, що ці захисні механізми реалізуються головним чином на біохімічному, але не структурному рівні, підтверджується й електронно-мікроскопічними дослідженнями. Роль початкового стану і

характеру реакцій з боку гуморальних систем при зворотних ультраструктурних змінах міокарда дає підстави для таких тверджень.

Виділення внеску системних і локальних (тканинних) гуморальних компонентів у стійкість тварин до ізадринового втручання виконано в 11 серіях дослідів на ізольованому міокарді. Беручи до уваги, що в токсичних ефектах високих доз катехоламінів мішенню є система внутрішньоклітинного кальцію, було вирішено звернутися до моделі тотально ішемізованого міокарда (Меерсон Ф.З. и др., 1992; Бабіч Л.Г. 1999). Умови такого експерименту дозволили мінімізувати впливи на кінцеві результати активації системи кальцієвих насосів.

Насамперед, у серіях з використанням блокатора кальцієвих каналів (пропранолол) та інгібітора фосфодіестерази цАМФ (трентал) удалося довести: ефекти ізадрину, що реєструвалися, реалізуються через кардіоміоцитарні рецептор-опосередковані впливи ізадрину на вторинний месенджер β -адренорецепторів - цАМФ. Саме ізадрин запускає каскад «місцевих» реакцій, пов'язаних з активацією ПОЛ, зростанням потужності АОП, зміною синтезу простаноїдів та іншими важливими біохімічними процесами. Додавання в перфузійний розчин пропранололу практично запобігало ізадрин-індукованим змінам цАМФ і розвитку всіх подальших біохімічних процесів у міокарді.

На фоні пропранололу скорочувався ізадрин-індукований вихід з міокарда продуктів ПОЛ, фосфоліпідів, МСМ, обмежувалося нагромадження в міокарді простаноїдів, при цьому запобігалось виснаженню α -токоферолу і зберігалась активність СОД. Ізадрин на фоні пропранололу не призводить до значущого збільшення активності лізосомальних ферментів у відтікаючому від міокарда перфузаті, менше впливає на інтенсивність ліполізу, не змінює співвідношення рівнів вивчених простагландинів.

Незважаючи на те, що виявлені ефекти ізадрину в ізольованому міокарді частково чи повністю пригнічуються додаванням у перфузат блокатора β -адренорецепторів, присутній у міокарді інгібітор фосфодіестерази цАМФ завжди підсилював ізадрин-індукований вихід з нього ДК, ФЛ, НЄЖК. У

результаті достовірно знижувалася активність вивчених ферментів, відзначалося більш виражене виснаження компонентів антирадикального захисту. Трентал поза ізадрином практично не впливав на біохімічні процеси в ізольованому серці.

Одержані нами в дослідях на цілісному організмі і на препаратах ізольованого міокарда докази ролі ліпопероксидації у стійкості організму і міокарда до екстремальних впливів екзогенним симпатоміметиком вимагали уточнення її ролі в чутливості міокарда до ізадрину.

Перфузія ізольованого міокарда розчином двовалентного заліза закономірно призводить до дво - чотирикратного посилення ПОЛ з виснаженням компонентів антирадикального захисту. Примітним був виявлений факт, що при активованому переокисленні ліпідів практично не виявлялися зареєстровані раніше ефекти ізадрину, причому це стосувалося не лише метаболітів, прямо пов'язаних з ліпопероксидацією.

На фоні обробки міокарда солями двовалентного заліза статистично достовірно змінювався ізадрин-індукований вихід у перфузат вивчених протаноїдів.

З іншого боку, у дослідях, коли інтенсивність ПОЛ штучно інгібували додаванням у перфузат СОД, також відзначали не лише обмеження ліпопероксидації (у 3,6 – 5,3 рази, порівняно з серією 2) і запобігання ізадрин-обумовленому виснаженню компонентів антирадикального захисту, але й обмеження виходу в перфузат вивчених ферментів, низько- і середньомолекулярних пептидів, ліпідних компонентів міокарда. Усі ці показники не відрізнялися від серії дослідів з перфузією міокарда фізіологічним розчином. Наявність у перфузаті СОД запобігало посиленню під впливом ізадрину виходу з міокарда продуктів метаболізму арахідонової кислоти.

Усе це підтверджує залежність ефектів ізадрину на міокард від стану системи ліпопероксидації на її місцевому (тканинному) рівні.

Меті уточнення ролі системи ліпопероксидації в механізмах стійкості міокарда до екзогенних симпатоміметиків були присвячені і досліді з

обробкою ізольованого міокарда ізадрином на фоні перфузії лецитинових ліпосом, яким багатьма авторами приписуються антиоксидантні властивості (Тимченко О.Г. та ін., 1995; Vechoua S. et al., 1999). Результати показали, що перфузія лише лецитиновими ліпосомами не виявляє ні про-, ні антиоксидантної активності. Додавання ж у перфузійний розчин ізадрину, однак, кардинально змінює ситуацію. У підсумку комбінована перфузія ізольованого міокарда ліпосомами й ізадрином частково чи повністю пригнічує ізадрин-індуковані ефекти, пов'язані з порушеннями в біохімічних реакціях, які сприяють ушкодженню міокарда. Україв цікавим і несподіваним у контексті комбінованої перфузії ізольованого міокарда ліпосомами та ізадрином є виявлене при цьому явище активації посилення виходу в перфузат вивчених протаноїдів.

Виявлена здатність ліпосом впливати на спектр простагландинів, що відтікають із міокарда при його обробці ізадрином, була перевірена у 4 додаткових серіях модельних дослідів. Використана сироватка крові 40 інтактних щурів. Перша серія - інтактна сироватка (контроль); друга - суміш "сироватка - ліпосоми" в об'ємному співвідношенні 10:1; третя - до 1 мл інтактною сироватки додавали 0,1 мл системи, що ініціює вільнорадикальні реакції (25 ммоль/л розчин сірчаноокислого заліза); четверта - до 1 мл суміші "сироватка-ліпосоми" додавали 0,1 мл розчину двовалентного заліза.

Доведено, що інкубація сироватки крові з добавками лецитинових ліпосом (серія 2) значно збільшує вміст простагландину: до (2893 ± 197) пг/мл порівняно з (1370 ± 107) пг/мл у 1-ій серії ($p < 0,05$). У серії ж, коли в інкубаційній суміші "сироватка + ліпосоми" штучно активували вільнорадикальні реакції (серія 4), відзначене зростання рівня стабільного метаболіту тромбоксану A_2 : (5103 ± 336) пг/мл порівняно з (1597 ± 115) пг/мл у контролі ($p < 0,05$). Ці дані доводять, що лецитинові ліпосоми впливають на спектр протаноїдів і що цей вплив залежить від інтенсивності в середовищі вільнорадикального окислення. Виявлені в модельних дослідах явища

демонструють наявність тісних взаємовідношень між системами простаноїдів і ліпопероксидації.

Проведені дослідження гуморальних систем кроликів і препаратів ізольованого міокарда при впливі ізадрином в умовах попередньо зміненого стану ліпопероксидації підтвердили їхню роль у стійкості організму до екстремальних факторів. Показана у пропонованій роботі залежність виживаності тварин від початкового стану ПОЛ і АОП на системному рівні знайшла своє відображення і на локальному (тканинному) рівні. Зміни в системі ліпопероксидації щоразу мали як наслідок специфічні і відповідні їм модифікації «ізадринових» ефектів на біохімію ізольованого міокарда.

Зниження чутливості міокарда до ізадрину в дослідах зі стимульованою ліпопероксидацією пояснюється виснаженням її механізмів, а в дослідах з пригніченою ліпопероксидацією – падінням швидкості біохімічних реакцій, які лежать в її основі. Важливий висновок із цих результатів полягає в тому, що місцевий (тканинний) стан ПОЛ і АОП дійсно є ключовим механізмом стійкості організму тварин до гіперкатехоламінемії. Саме характеристиками системи ліпопероксидації визначається, якою буде реакція на екстремальний вплив і чи вистійть тварина перед ним, чи він стане причиною загибелі.

Досліди з лецитиновими ліпосомами мають набагато ширше значення, ніж могло здаватися на перший погляд. Те, що лецитинові ліпосоми в ізольованому міокарді не впливають на ліпопероксидацію й інші біохімічні структури міокарда, те, що вони починають показувати кардіопротективні ефекти при додатковому впливі ізадрином, свідчить про вибірковість дії ліпосом. Як з'ясувалось, для реалізації ефектів ліпосом необхідні особливі умови, зокрема попередня стимуляція ПОЛ, що, безсумнівно, ними буде пригнічена. Відповідно до цих результатів слід очікувати, що й багато інших факторів у своїх потенційних впливах на стійкість тварин прямо залежать від початкового стану ліпопероксидації. Дані мають і прикладне значення. У клініці, стає зрозумілим, що дія тієї ж самої лікарської речовини буде безпосередньо визначатися початковим станом організму. У різних випадках

терапевтичний ефект може бути зовсім неоднаковим, у тому числі й неочікуваним, а тому й не тільки корисним.

І, нарешті, досліди щодо вивчення впливу міоглобіну на реакції перекисного окислення ліпідів. Не викликає сумнівів, що вихід міоглобіну у кров – наслідок тих чи інших клітинних порушень, обумовлених ушкоджувальною дією екстремальних концентрацій ізадрину на м'язову тканину. Але, виявляється, зростання його концентрації у крові це не лише інформація про відповідні деструктивні процеси. Міоглобін виступає і як один з регуляторів ПОЛ, виявляючи високий ступінь антиоксидантних властивостей як *in vivo*, так і *in vitro*.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, яка полягає у встановленні гуморально-метаболических механізмів стійкості міокарда до екстремальних доз екзогенного β -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 α -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 α -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 $F_{2\alpha}$ і E_2 , тромбоксану B_2 , 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 простаглантину. 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-метаболических 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 β -блокатора пропранололу чи посиленням – під дією інгібітора фосфодіестерази цАМФ тренталом.

7. Активність гуморально-метаболических систем ізольованого міокарда істотно залежить від стану ліпопероксидації. Змодельовані в досліді як активація, так і інгібування ліпопероксидації пригнічують ефекти ізадрину на вміст простаноїдів, 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 досліді 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-метаболических впливів на стійкість тварин до летально високих концентрацій екзогенного β -симпатоміметика ізадрину, істотну роль у них місцевих систем визначають перспективи розвитку досліджень в області прогнозування і профілактики катастрофічних порушень здоров'я при екстремальних впливах.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Вариабельность сердечного ритма в современной клинике / Н.И. Яблунчанский, Б.Я. Кантор, А.В. Мартыненко, А.И. Питык, И.И. Зинкович, Н.А. Поступная, И.В. Друнов. - Донецк: ЧНИПФ «Будень», 1997. - 107 с.**

2. **Зинкович И.И., Якубенко Е.Д. Об интерпретации результатов миоглобинового теста в остром периоде инфаркта миокарда // Определение**

миоглобина в биологических жидкостях. Клиническое значение: Сб. научн. трудов. - Обнинск: НИИМР АМН СССР, 1990. - С. 24-29.

3. Зінкович І.І., Якубенко О.Д., Турсунова Ю.Д., Зяблицев С.В. Вміст циклічних нуклеотидів у плазмі крові кроликів при введенні ізадрину // Фізіол. журн.-1992.- Т. 38, N 1.- С. 111-114.

4. Сокрыт В.Н., Яблучанский Н.И., Зинкович И.И., Якубенко Е.Д. Кинетика миоглобина, креатинкиназы и аспартатаминотрансферазы при неосложненном и осложненных формах заживления инфаркта миокарда в эксперименте // Патол. физиол.- 1992.- N 1.-С. 15-17.

5. Якубенко Е.Д., Зинкович И.И., Хрипаченко И.А. О диагностической значимости показателей перекисного окисления липидов // Актуал. проблемы современной терапии: Сб. научн. тр. Харьк. НИИ терапии.- Харьков, 1992.- С. 13-15.

6. Зінкович І.І., Якубенко О.Д., Ковальчук Н.В., Северин Г.К. Вміст деяких простаноїдів в міокарді кролів під впливом ізадрину // Физиол. журнал. - 1993. - N 2-3. - С. 82-85.

7. Шляховер В.Е., Зинкович И.И., Зенин О.К. Особенности выделения активных метаболитов арахидоновой кислоты при ишемической деструкции кардиомиоцитов // Пат. физиол. - 1993. - N 3. - С. 9-10.

8. Шляховер В.Е., Зинкович И.И., Ковальчук Н.В. Использование морфологической характеристики миокарда для выявления индивидуальных особенностей реагирования организма при введении изадрина // Патол. Физиол.- 1994.- N 3.- С. 53-55.

9. Зинкович И.И., Якубенко Е.Д., Зяблицев С.В., Хрипаченко И.А. Роль перекисного окисления липидов, простаноидов и циклических нуклеотидов в индивидуальной устойчивости животных к экзогенным катехоламинам // Укр. биохим. журнал.- 1994.- Т. 66, N 1.- с. 50-54.

10. Zinkovitch I.I., Donsky G.I., Yakubenko E.D., Zjablitsev S.V., Kchochotva I.A. About possible mechanisms of therapeutic activity of the phospholipid liposomes // School of Fundamental Medicine Journal. - 1995. - Vol. 1, N 1. - P. 70-72.

11.Зинкович И.И., Шляховер В.Е., Якубенко Е.Д. Количественная оценка состояния адаптации на популяционном уровне // Архив клинической и экспериментальной медицины. - 1995. Т. 4, N 1. - С. 115-117.

12.Зінкович І.І. Вплив супероксиддисмутази на стійкість міокарду до ізадрину //Архив клинической и экспериментальной медицины.- 1997.- Т.6,№ 1. - С. 10-12.

13.Зинкович И.И. Влияние лецитиновых липосом на интенсивность липопероксидации и уровень простаноидов в миокарде крыс при перфузии изадрином // Запорожский медицинский журнал.- 2001.- № 5-6.- С. 43-45.

14.Зинкович И.И. Состояние липопероксидации при экстремальных воздействия // Вестник гигиены и эпидемиологии.- 2001.- Т.5, № 2.- С. 172-175.

15.Зинкович И.И. Влияние изадрина на выход простаноидов из препаратов изолированного миокарда крыс // Запорожский медицинский журнал.- 2002.- № 1-2.- С. 25-27.

16.Хрипаченко И.А., Яблучанский Н.И., Зинкович И.И., Якубенко Е.Д. Регуляция ритма сердца при экстремальных воздействиях // Архив клинической и экспериментальной медицины. - 2002.- Т.11, N 2. - С. 238-240.

17. Зинкович И.И., Яблучанский Н.И., Якубенко Е.Д., Хрипаченко И.А. Патофизиологические механизмы устойчивости при экстремальных состояниях // Вестник неотложной и восстановительной медицины.- 2002.- Т.3, № 3 (Приложение).- С. 43-44.

18.Зинкович И.И. Циклические нуклеотиды в остром периоде восстановительного процесса после нагрузки экстремальными дозами изадрина // Мед.-соц. проблеми сем'ї.- 2002.- Т. 7, № 2,- С. 67-70.

19.Яблучанский Н.И., Зинкович И.И., Хрипаченко И.А. Состояние нейрогуморальной регуляции животных при экстремальных условиях // Вісн. Харк. нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна. серія «Медицина». - 2002.- № 545, Вип. 3. - С. 85-90.

20. Зинкович И.И., Якубенко Е.Д. Гуморально-метаболические системы изолированного миокарда при перфузии изадринном // Вестник гигиены и эпидемиологии.- 2002.- Т.6, № 1.- С. 28-30.

21.Зинкович И.И. Синхронизация гуморально-метаболических систем в устойчивости к экстремальным воздействиям // Запорожский медицинский журнал.- 2002.- № 4.- С. 62-63.

22.А.С. СССР 1648956 «Способ моделирования осложненного инфаркта миокарда» // Сокрут В.Н., Яблчанский Н.И., Зинкович И.И., Шевченко В.В., Швыренко И.Р.// Бюл.- 1991.- № 18

23.А.С. СССР 1745209 «Способ отбора животных в хронический эксперимент» //Зинкович И.И.,Ковальчук Н.В.,Якубенко Е.Д.,Хрипаченко И.А., Педенко Э.П.// Бюл.- 1992.- N 25.

24.Патент України N 18934 А "Спосіб прогнозування стійкості тварин до навантаження екзогенними катехоламінами"// Зінкович І.І., Якубенко О.Д., Ковальчук Н.В. // Заявка N 96062510, опубл. 25.12.97 в Бюл. N 6.

25.Шляховер В.Е., Ковальчук Н.В., Баринов Э.Ф., Зинкович И.И. Спектральная характеристика вариабельности сердечного ритма у крыс при нагрузке изадринном // Вісник наукових досліджень. - 1995. - N 6 (электронный журнал, регистрационное свидетельство КВ N 264).

26.Sokrut V.N., Yabluchansky N.I., Moibenko A.A., Shvirenko I.R., Siroid D., Zinkovich I.I. Concentration of prostaglandins (PG) in different forms of healing of myocardial infarction (MI) // Journal of Molecular and Cellular Cardiology.- 1993.- Vol. 25, Suppl. III, p. 75.

27.Зинкович И.И. Антиоксидантные свойства сывороточного миоглобина // Вопросы экспериментальной и клинической медицины: Сб. статей. - Донецк, 1997. - Ч.2. -С.50-52.

28.Зинкович И.И. Влияние активации процессов липопероксидации на биохимические показатели перфузата изолированного тотально ишемизированного миокарда // Вопросы экспериментальной и клинической медицины: Сб. статей. - Донецк, 1998. - Т. 1. - С. 67-69.

29.Зинкович И.И., Якубенко Е.Д. Влияние изадрина и пропранолола на биохимические показатели перфузата изолированного миокарда // Вопросы экспериментальной и клинической медицины: Сб. статей. - Донецк, 1999. - Т. 2. - С. 54-58.

30.Зинкович І.І. Фактори прогнозування стійкості організму до стресу // Фізіологічний журнал. - 1998. - Т.44, N 3. - С.293.

31.Яблчанский Н.И., Зинкович И.И. Принципы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека // Вестник аритмологии.- 2000. - № 15. - С.171.

32.Зинкович И.И., Транковский А.М., Якубенко Е.Д., Шляховер В.Е., Шевченко Н.И. Нарушения распределения микроэлементов крови и перекисного окисления липидов при остром инфаркте миокарда // Нарушение механизмов регуляции и их коррекция: Тез: докл. 1У Всесоюзн. съезда патофизиологов, Кишинев, 1989.-Том 3.- С. 967.

33.Зинкович И.И., Якубенко Е.Д. Некоторые особенности свободнорадикального окисления липидов в остром периоде экспериментального инфаркта миокарда // Научно-технические проблемы современной терапии: Тез. докл. обл. конф. - Харьков, 1989. - С. 77-79.

34.Зинкович И.И., Якубенко Е.Д. Перекисное окисление липидов и состояние зоны экспериментального инфаркта миокарда // Биоантиоксидант: Тез. докл. III Всесоюзн. конф. - М., 1989. - Т. 2. - С.132-133.

35.Зинкович И.И., Якубенко Е.Д., Ковальчук Н.В. Количественная оценка индивидуальной устойчивости к повреждающим факторам // Новые приложения морфометрии и математического моделирования в медико-биологических исследованиях: Тез. докл. научно-практ. конф.- Харьков, 1990.- С. 83.

36.Зинкович И.И., Якубенко Е.Д., Ковальчук Н.В., Хрипаченко И.А. Оценка устойчивости животных к повреждающему фактору катехоламинов // Тез. докл. научн. конф. молодых ученых и специалистов (21 декабря 1990 г.) - Донецк, 1990.- С. 18.

37.Зинкович И.И. Устойчивость миокарда к нагрузке экзогенными симпатомиметиками // Структурно-функциональные единицы и их компоненты в органах висцеральных систем в норме и патологии: Тез. докл. научно-практ. конф. - Харьков, 1991. - С. 100.

38.Зинкович И.И., Ковальчук Н.В. Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) кроликов в условиях индукционного стресса // Тез. докл. школы-конф. молодых ученых "Актуальные вопросы общей патологии и патофизиологии». - Новосибирск, 1991. - С. 26-27.

39.Зинкович И.И., Якубенко Е.Д., Ковальчук Н.В. Влияние циклических нуклеотидов и некоторых простаноидов на устойчивость животных к стрессу // Стресс, адаптация и дисфункции: Тез. IV Всесоюзн. симпозиума. - Кишинев, 1991.- С. 233.

40.Зинкович И.И., Якубенко Е.Д., Турсунова Ю.Д. Влияние простаноидов на устойчивость миокарда к стрессу // Роль эйкозаноидов в патогенезе и терапии сердечно-сосудистых заболеваний: Тез. докл. научно-практич. конференции.- Харьков, 1991.- С. 40 - 41.

41.Зинкович И.И., Шляховер В.Е., Ковальчук Н.В. Использование морфологической характеристики миокарда для выявления индивидуальных особенностей реагирования организма на гиперкатехоламинемия // Тез. докл. X областной научной конференции морфологов. - Донецк, 1993. - С. 46.

42.Зинкович И.И., Якубенко Е.Д. Влияние перекисного окисления липидов на адренореактивность изолированного миокарда // Морфо-функциональные и клинические аспекты проблем стоматологии: Материалы научно-практ. конф. - Ч. 1. - Донецк, 1993. - С. 13.

43.Зинкович И.И., Ковальчук Н.В., Шляховер В.Е., Сокрут В.Н. Оценка адренореактивности на органном и клеточном уровнях // Тез. докл. XI обл. научн. конфер. морфологов, посвящ. 60-летию зав. каф. анатомии человека, д.м.н., проф. Г. С. Кирьякулову. - Донецк, 1994.- С. 68.

44.Якубенко О.Д., Зинкович И.И., Хрипаченко І.А., Сокрут В.М. Особливості екстреної адаптації кролів до експериментального інфаркту міокарда // XIV

з'їзд Українського фізіологічного товариства ім. І.П.Павлова: Тези доповідей. - Київ, 1994. - С. 127.

45.Ковальчук Н.В., Шляховер В.І., Баринов Е.Ф., Зінкович І. І. Використання спектрального аналізу варіабельності ритму серцевої діяльності в прогнозуванні стійкості щурів до стресорного пошкодження // Актуальні проблеми функціональної анатомії судинної системи: Матеріали наукової конференції анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України, присвяченої 100-річчю від дня народження професора А.П. Любомудрова. - Львів, 1995. - С. 62.

46.Зінкович І.І., Якубенко О.Д., Зяблицев С.В., Хохотва І.О. Вплив ізадрину на вміст протанодів у міокарді кролів // Актуальні проблеми функціональної анатомії судинної системи: Матеріали наукової конференції анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України, присвяченої 100-річчю від дня народження професора А.П. Любомудрова. - Львів, 1995. - С. 52-53.

47.Якубенко О.Д., Зинкович І.І., Сокрут В.М., Кетов С.А., Хрипаченко І.А. Вплив супероксиддисмутази на стійкість ізольованого серця до симпатоміметиків // Актуальні проблеми функціональної анатомії судинної системи: Матеріали наукової конференції анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України, присвяченої 100-річчю від дня народження професора А.П. Любомудрова. - Львів, 1995. - С. 129-130.

48.Зинкович И.И., Якубенко Е.Д., Зяблицев С.В., Хохотва И.А. Влияние лецитиновых липосом на образование продуктов метаболизма арахидоновой кислоты в условиях *in vitro* // Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы (экспериментальные и клинические аспекты): Тез. докл. первого российского конгресса по патофизиологии с международным участием. - М.,1996. - С. 195.

49.Зинкович И.И., Якубенко Е.Д., Хохотва И.А., Кетов С.А. Влияние лецитиновых липосом на чувствительность изолированного сердца к симпатомиметикам // Сб. научн. тр. молодых ученых и специалистов,

посвященный 65-летию Донецкого медицинского университета. - Донецк, 1996. - С. 69-71.

50. Зинкович И.И., Якубенко Е.Д., Удод А.А. Роль системных и внутритканевых факторов и механизмов в индивидуальной устойчивости миокарда к стрессорному повреждению // Патология органов и систем. Типовые патологические процессы: Тез. докл. Второго Российского конгресса по патофизиологии (Москва, 9-12 октября 2000 г.). - М., 2000. - С.212-213.

51. Зинкович И.И., Удод А.А., Шевченко Н.И., Турсунова Ю.Д. Роль липопероксидации в чувствительности изолированного миокарда к изадрину // Укр. біохім. журн.- 2002.- Т. 74, № 4а (додаток 1).- С. 134-135.

Анотація

Зінкович І.І. Механізми стійкості міокарда до екзогенних β-симпатоміметиків. –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-метаболических 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 простагландинів, їхня адекватна реакція на екстремальні дози ізадрину. Виявлення зв'язків початкового стану гуморально-метаболических 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-метаболическі 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-приспосувальну функцію. Прикладом є показані антиоксидантні властивості міоглобіну.

Доведено, що місцеві механізми гуморальних реакцій на обробку β -симпатоміметиком реалізуються через адренорецептори. У модельних дослідах зі зміною активності ліпопероксидації доведена її здатність модифікувати ефекти ізадрину на міокард, впливати на синтез простаноїдів.

Ключові слова: β -симпатоміметики, стійкість міокарда, нейро-гуморальна регуляція, ліпопероксидація, простаноїди, циклічні нуклеотиди.

Summary

Zinkovych I.I. The mechanisms of myocardium tolerance to exogenous β -sympathomimetics. –Manuscript.

Thesis for the scientific degree of the Doctor of Medicine by speciality 14.03.04 – Pathologic Physiology.- O.O. Bogomolets Institute of Physiology of Ukrainian NAS, Kyiv, 2002.

The dissertation has studied humoral and metabolic mechanisms of myocardium tolerance to isadrin. It has been proved that an organism's tolerance is determined by the initial state of regulatory systems. In the normal state, animals not resistant to isadrin have a concentration of regulatory influences in the humoral domain of the spectral characteristics of heart rate variability. Resistance is primarily defined by lipid peroxidation, cyclic nucleotides and prostanoids, as well as their adequate reaction to extreme doses of isadrin. A link has been found between the initial state of humoral and metabolic systems and their reaction to isadrin overdose, whereas no substantial differences have been found in the ultrastructure of myocardium in the deceased and surviving animals. This proves that the main factors leading to death are regulatory disorders, particularly of the humoral and metabolic

nature. It has been demonstrated that isadrin injection leads to regular and interconnected, in terms of intensity and evolution, changes in lipid peroxidation, cyclic nucleotides and prostanoids. A link has been proved between these changes and the characteristics of the recuperation period in surviving animals. It has been found that isadrin-induced reactions of humoral regulatory systems are synchronized with each other. The link discovered between lipid peroxidation indicators and the concentration of degradation products shows that the latter are not just signs of damage –they also have a compensatory and adjustment function. One example of this is the proved anti-oxidation effects of myoglobine. It has been proved that local mechanisms of humoral reactions to β -sympathomimetics are exercised via adrenoreceptors. Model experiments that involved changing activity of lipid peroxidation have proved its ability to modify the effects of isadrin on myocardium and affect the synthesis of prostanoids.

Key words: β -sympathomimetics, myocardium tolerance, neuro-humoral regulation, lipid peroxidation, prostanoids, cyclic nucleotides.

Аннотация

Зинкович И.И. Механизмы устойчивости миокарда к экзогенным β -симпатомиметикам. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология.- Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев, 2002.

Диссертация посвящена исследованию роли систем липопероксидации, циклических нуклеотидов, простаноидов и других характеристик тканевого метаболизма в устойчивости миокарда к нагрузке β -симпатомиметиком. Доказано, что устойчивость организма к экстремальным дозам изадрина определяется исходным состоянием регуляторных систем, их гуморальным и вегетативным звеньями. Определено, что в терминах спектрального анализа variability сердечного ритма признаками устойчивости кроликов является примерно равное распределение общей мощности регуляции между гуморальным и вегетативными доменами. Для неустойчивых животных в

состоянии покоя характерна концентрация регуляторных влияний в гуморальном домене и дальнейшие нарушения характерного для устойчивых животных баланса мощностей регуляторных доменов. Показано, что необходимым условием устойчивости является адекватная реакция изученных регуляторных систем на действие изадрина. Обнаруженные связи исходного состояния изученных гуморально-метаболических систем и их реакций на воздействие на фоне практического отсутствия значимых различий в ультраструктуре миокарда животных, выживших и погибших под действием критических доз изадрина, доказывает, что ведущими в механизмах гибели при действии изадрина являются регуляторные, прежде всего, гуморально-метаболические нарушения, но не прямое повреждающее действие изадрина на миокард.

Показано, что влияние β -симпатомиметика на организм имеет следствием закономерные и взаимосвязанные по интенсивности изменения в системах перекисного окисления липидов, циклических нуклеотидов и простаноидов. Доказана связь этих изменений со стратегией восстановительного периода. Наблюдаемые после нагрузки изадрином первоначальный рост и последующие снижение перекисного окисления липидов сочетаются с достоверным адекватными изменениями антиокислительного потенциала и простаноидов. Выявлено, что изадрин-индуцированные реакции гуморальных регуляторных систем характеризуются синхронизированными друг с другом временными фазовыми сдвигами. Обнаруженная тесная связь между изменениями показателей системы свободнорадикального окисления и концентрациями продуктов деградации тканей свидетельствует, что последние не являются исключительно признаками повреждения миокарда, но несут и компенсаторно-приспособительную функцию. Данное заключение подтверждено на модели инфаркта миокарда. Примером является наличие прямых антиоксидантных свойств у миоглобина. Факт, установленный нами в модельных опытах, позже подтвержден другими исследователями.

В опытах на изолированных препаратах миокарда крыс доказано, что тканевые механизмы гуморальных реакций на обработку β -симпатомиметиком реализуются через рецепторопосредованные влияния изадрина на синтез цАМФ, с последующей активацией образования простаноидов и других внутриклеточных метаболитов. В сериях опытов с изменением интенсивности липопероксидации в изолированном миокарде доказана способность процессов свободных радикалов модифицировать эффекты изадрина на сердце. Падение изадриновых эффектов в опытах со стимулированной липопероксидацией объясняется истощением ее механизмов, а в опытах с угнетением – уменьшением скорости лежащих в ее основе биохимических реакций. В опытах *in vitro* определена зависимость синтеза простаноидов от состояния свободно-радикальных процессов, возможность управлять различными метаболическими реакциями посредством модуляции баланса про- и антиокислительных свойств биосистемы.

Полученные новые знания о гуморально-метаболических реакциях миокарда на критические дозы изадрина вносят новые положения в теоретические представления о механизмах его устойчивости к экстремальным воздействиям. Значимость гуморального звена регуляции в устойчивости животных к экстремальным дозам изадрина на организменном и местном уровнях, их существенная зависимость от состояния местных метаболических систем позволяют утверждать о перспективности исследований в области изучения механизмов повреждения миокарда, прогнозирования, профилактики и лечения катастрофических нарушений здоровья при воздействии экстремальных факторов и, прежде всего, в повышении устойчивости и резистентности к гиперкатехоламинемии.

Ключевые слова: β -симпатомиметики, устойчивость миокарда, нейро-гуморальная регуляция, липопероксидация, простаноиды, циклические нуклеотиды.