

## ПОЛОВЫЕ ОТЛИЧИЯ РЕАКЦИИ МИОКАРДИАЛЬНЫХ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ СЕРДЦА АДРЕНАЛИНОМ НА ФОНЕ МЕЛАТОНИНА

Тернопольский национальный педагогический университет им. В. Гнатюка (г. Тернополь)

\*ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет

им. И. Я. Горбачевского МЗ Украины» (г. Тернополь)

Данная работа является фрагментом комплексной научно-исследовательской работы учебно-научного института моделирования и анализа патологических процессов Государственного высшего учебного заведения «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины» «Медицинские закономерности и информационные модели течения патологических процессов при различных функциональных условиях и их коррекция», № гос. регистрации 0110U001937.

**Вступление.** Поиски эффективных препаратов для коррекции течения некротического процесса в миокарде и профилактики тяжелых осложнений способствовало более активному изучению эффектов мелатонин – гормона шишковидной железы. Его антистрессорные, антиишемические/антигипоксические, антиоксидантные свойства хорошо изучены [2, 8]. Постоянно увеличивается число доказательств положительного влияния мелатонина на течение сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Это было результатом успешного его использования при лечении десинхроноза и способствовало более активному изучению и других положительных эффектов, накоплению знаний относительно возможности применения гормона с целью коррекции развития сосудистых нарушений не только в головном мозге, но и в сердце.

Присутствие гендерной составляющей в показателях заболеваемости на сердечно-сосудистую патологию, которая по данным ВОЗ [7, 10] является доминирующей, свидетельствует об актуальности научных исследований направленных на установление причин такого отличия, что невозможно без раскрытия более глубоких механизмов взаимодействия патогенного влияния негативных факторов и ответа организма, с учетом пола. В контексте сказанного интерес представляют исследования связанные с установлением способности мелатонина влиять на активность стресс-лимитирующих систем, активность которых определяют степень повреждения сердца. К таким системам относится холинергическая. В предыдущих работах показано, что превалирование у животных женского пола холинергических механизмов в комплексе приспособления сердца к развитию гормонального дисбаланса способствует лучшему выживанию, меньшему структурному повреждению миокарда желудочков [3, 5, 6]. Способность мелатонина влиять на эти механизмы

тоже активно изучается [2, 9]. Но на сегодняшний день отсутствуют данные о гендерном аспекте этой проблемы.

**Цель исследования** – изучить половые отличия влияния мелатонина на чувствительность миокардиальных холинорецепторов при воспроизведении некротического процесса в сердце.

**Объект и методы исследования.** Исследования провели на половозрелых лабораторных крысах обоего пола, у которых моделировали адреналиновый некроз миокарда (АНМ) (адреналин 1 мг/кг). Мелатонин (Мел) в дозе 5 мг/кг вводили в организм крыс за 1 час до моделирования патологии. Чувствительность холинорецепторов синусного узла оценивали по показателю интенсивности брадикардии (ИБах), которой отвечало сердце крыс на введение ацетилхолина (АХ) в яремную вену (50 мкг/кг) в [4]. Значение ИБах определяли по формуле  $ИБах = R - R_{max} / R - R_0$ , где  $R - R_0$  – среднее значение длительности кардиоинтервалов на ЭКГ до введения АХ,  $R - R_{max}$  – максимальное значение длительности кардиоинтервала после введения АХ. Исследовали также чувствительность сердца к электрической стимуляции периферического отрезка правого блуждающего нерва (БН) на протяжении 60 с (электрические импульсы длительностью 1 мс, частота 50 Гц, амплитуда 5 В) [4]. Интенсивность негативного хронотропного эффекта оценивали по показателю интенсивности брадикардии (ИБбн), который определяли по формуле  $ИБбн = R - R_{max} / R - R_0$ , где  $R - R_0$  – среднее значение длительности кардиоинтервалов на ЭКГ до стимуляции БН,  $R - R_{max}$  – максимальное значение длительности кардиоинтервала, который регистрировали во время стимуляции БН.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Анализ значения ИБах, которое отображает чувствительность постсинаптических холинорецепторов, показал, что развитие АПМ у животных 1-й группы сопровождалось зависимой от пола динамикой показателя. У самцов достоверные изменения возникали лишь через 3-е суток от начала развития некротического процесса (табл. 1). Анализируемый показатель уменьшался на 80%. К 7 суткам эксперимента дефицит показателя несколько уменьшался и составил 37%. В отличие от самцов изменения ИБах у самок были волнообразными. Через 1 час после введения адреналина данный показатель уменьшился, к

**Таблиця 1**  
**Реакция сердца на внутривенное введение ацетилхолина при развитии некротического процесса на фоне мелатонина (M ± m, n = 6)**

Показатель		Контроль	АПМ 1 час	АПМ 24 часа	АПМ 3 суток	АПМ 7 суток
Без коррекции (1-я группа)						
ИБах, абс. ч.	♂	3,84±0,16	3,99±0,07#	3,91±0,07#	2,13±0,06*#	2,80±0,31*#
	♀	4,03±0,13	3,40±0,06*#	4,32±0,11#	1,22±0,03*#	2,32±0,05*#
Коррекция мелатонином (2-я группа)						
ИБах, абс. ч.	♂	3,47±0,04#	2,66±0,03*#^	2,78±0,06*^	5,93±0,10*#^	3,05±0,10*#
	♀	2,02±0,03#^	2,37±0,06*#^	3,11±0,12*^	2,29±0,07*#^	2,22±0,10#

**Примечание:** \* – достоверное (p < 0,05) отличие относительно контроля; # – между самцами и самками; ^ – между животными 1-й и 2-й группы.

**Таблиця 2**  
**Частота сердечных сокращений при развитии некротического процесса на фоне мелатонина (M ± m, n = 6)**

	Контроль	АПМ 1 час	АПМ 24 часа	АПМ 3 суток	АПМ 7 суток
Без коррекции (1-я группа)					
♂	471±5#	534±7*#	501±3*#	537±7*#	336±4*#
♀	452±4#	490±6*#	484±4*#	444±2#	455±6#
Коррекция мелатонином (2-я группа)					
♂	410±4#^	489±5*#^	413±3*^	293±2*#^	486±4*#^
♀	378±4#^	445±9*#^	481±7*#	484±3*#^	428±3*#^

**Примечание:** \* – достоверное (p < 0,05) отличие относительно контроля; # – между самцами и самками; ^ – между животными 1-й и 2-й группы.

**Таблиця 3**  
**Реакция сердца на электрическую стимуляцию блуждающего нерва при развитии некротического процесса на фоне мелатонина (M ± m, n = 6)**

Показатель		Контроль	АПМ 1 час	АПМ 24 часа	АПМ 3 суток	АПМ 7 суток
Без коррекции (1-я группа)						
ИБбн, абс. ч.	♂	7,15±0,19#	7,37±0,09#	7,56±0,16	28,01±0,78*	13,94±0,59*
	♀	8,02±0,15#	8,52±0,12#	6,66±0,13*#	3,73±0,09*#	6,11±0,15*#
Коррекция мелатонином (2-я группа)						
ИБбн, абс. ч.	♂	17,80±0,91#^	2,05±0,33*#^	4,39±0,12*#^	5,15±0,21*^	7,75±0,19*#^
	♀	21,40±0,76#^	5,30±0,42*#^	3,47±0,32*#^	5,22±0,05*^	3,61±0,12#^

**Примечание:** \* – достоверное (p < 0,05) отличие относительно контроля; # – между самцами и самками; ^ – между животными 1-й и 2-й группы.

завершению первых суток наблюдения он практически не отличался от контроля, через 3 суток был меньше за показатель контроля в 3,3 раза, а к 7 суткам – на 74 %.

Использование мелатонина существенно изменило характер динамики исследуемого показателя. У самцов 2-й группы значение ИБах на ранних этапах развития АПМ (1 и 24 часа от момента введения адреналина) уменьшалось относительно контроля и было также меньше, чем у животных 1-й группы соответственно на 50 и 41 %. Это свидетельствовало об уменьшении чувствительности холинорецепторов. Оценивая целесообразность таких изменений, необходимо заметить, что частота сердечных сокращений

эffects адреналина наблюдаются на протяжении лишь первых суток.

У самок 2-й группы изменения ИБах были менее существенными, но их характер отличался от такового в 1-й группе. Несмотря на увеличение относительно контроля, абсолютные значения ИБах на 1 и 24 часа после введения адреналина были меньше, чем у самок 1-й группы, соответственно на 43 и 39%. На таком фоне колебания ЧСС и отличие от 1-й группы были менее значительными даже по сравнению с самцами. При этом изменения реакции сердца на стимуляцию БН были более существенными. У особей 1-й группы уменьшение значения ИБбн наблюдалось через 24 часа, 3 и 7 суток от начала развития АПМ,

(ЧСС) у животных 2-й группы была меньше (на 9 и 21% соответственно на 1 и 24 часа наблюдения) (табл. 2), что могло быть результатом включения компенсаторных механизмов направленных на поддержание уровня артериального давления [1]. Корректность такого суждения подтверждается и значениями показателя ИБбн, который отображает способность БН освобождать необходимое количество квантов АХ. Данный показатель уменьшался еще существеннее. Через 1 и 24 часа после введения адреналина он был меньше, чем у животных 1-й группы, соответственно в 3,6 раза и 1,7 раза (табл. 3). Уменьшение ЧСС при таком характере изменения чувствительности миокардиальных холинорецепторов можно объяснить антиадренергическими эффектами мелатонина, которые реализуются с участием оксида азота, гуанилатциклазы и протеинкиназы С [8]. В последующем значение ИБах у самцов 2-й группы превалировало над показателем 1-й группы. Это продемонстрировало более высокую чувствительность холинорецепторов и объяснялось отсутствием постоянного стимулирования адренорецепторов, началом восстановления структуры миокарда и улучшением микроциркуляции, ибо непосредственные

что составило соответственно 20%, 115% и 31%. А при развитии АПМ на фоне мелатонина аналогического характера изменения наблюдали на всех этапах эксперимента. Уменьшение показателя относительно контроля на 1 и 24 часа эксперимента составило соответственно 3,0 и 6,2 раза, через 3 и 7 суток – 4,1 и 5,9 раза. Последнее, учитывая незначительные изменения чувствительности постсинаптических холинорецепторов, свидетельствует о резком уменьшении способности БН высвобождать кванты АХ в синаптическую щель. Стоит обратить внимание на то, что колебания ЧСС у самок этой группы были не такими резкими, как у самцов, что свидетельствует о более адекватном реагировании адаптационно-компенсаторных механизмов, направленных на поддержание постоянства кровотока.

Полученные данные показали существенное влияние мелатонина на холинергические механизмы функционирования сердца в условиях повреждения адреналином. Сущность таких влияний связана с поддержанием более низкой, чем без коррекции, частоты сердечных сокращений. Реализация этого эффекта на ранних этапах развития адреналиновых

некротозов не опосредуется через холинорецепторные механизмы. В более отдаленные сроки чувствительность миокардиальных холинорецепторов восстанавливается, что свидетельствует о необходимости продолжения исследований для установления более точных механизмов брадикардических эффектов мелатонина.

**Выводы.** Мелатонин способствует более низкой частоте сердечных сокращений при повреждающем действии адреналина на миокарда на фоне уменьшения чувствительности сердца к экзогенному ацетилхолину и стимуляции блуждающего нерва, что свидетельствует о нехолинергическом механизме таких изменений. Различная степень изменения исследуемых параметров у самцов и самок подтверждает присутствие гендерного аспекта чувствительности к препаратам такого механизма действия.

**Перспективы дальнейших исследований** заключаются в исследовании гендерных различий участия роли системы оксида азота в способности мелатонина реализовать свои кардиопротекторные эффекты.

### Литература

1. Дослідження кардіопротекторних ефектів нового фтормісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів / Р. Б. Струтинський, О. О. Мойбенко, Л. М. Ягупольський [та ін.] // Фізіол. журн. – 2001. – Т. 47, №2. – С. 16-23.
2. Малиновская Н. К. Мелатонин и сердечно-сосудистая система. Терапевтические возможности мелатонина у больных артериальной гипертензией / Н. К. Малиновская, С. И. Рапопорт [Электронный ресурс] // Росс. мед. журн. – 2010. – № 3. – Режим доступа: [http://www.rmj.ru/articles\\_6984.htm](http://www.rmj.ru/articles_6984.htm).
3. Половые отличия вегетативной регуляции сердечного ритма при экспериментальной гормональной кардиомиопатии [Электронный ресурс] / М. Р. Хара, О. О. Бандриковская, С. А. Росоловская, В. А. Гаврысьо // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/111-10269>.
4. Хара М. Р. Вплив кастрації на холинергічні реакції серця щурів різної статі в умовах розвитку адреналінової міокардіодистрофії / М. Р. Хара // Вісн. наук. досл. – 2004. – № 1. – С. 91–93.
5. Хара М. Р. Особенности ультраструктуры миокарда самцов и самок щуров за умов дії кардіонекрозогенної дози адреналіну та протекції серця карбахоліном / М. Р. Хара, К. С. Волков, А. М. Кібук // Вісник морфології. – 2003. – № 1. – С. 10-12.
6. Acetylcholine-induced production of reactive oxygen species in adult rabbit ventricular myocytes is dependent on phosphatidylinositol 3- and Src-kinase activation and mitochondrial K(ATP) channel opening / O. Oldenburg, S. D. Critz, M. V. Cohen, J. M. Downey // J. Mol. Cell Cardiol. – 2003. – Vol. 35, №6. – P. 653-660.
7. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEAT study): case-control study / A. Rosengren, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // Lancet. – 2004. – № 364. – P. 953-962.
8. Lochner A. Cardioprotective effect of melatonin against ischaemia/reperfusion damage / A. Lochner, B. Huisamen, F. Nduhirabandi // Front. Biosci. (Elite Ed). – 2013. – Vol. 1, №5. – P. 305-315.
9. Melatonin receptor-mediated protection against myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of its anti-adrenergic actions / S. Genade, A. Genis, K. Ytrehus [et al.] // J. Pineal Res. – 2008. – № 45 (4). – P. 449-458.
10. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes / A. Rosengren, L. Wallentin, A. K. Gitt [et al.] // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25, № 8. – P. 663-670.

УДК 612.181.5-06:616.12-099:577.175.522]-055-092.9

### СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ РЕАКЦІЇ МІОКАРДІАЛЬНИХ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ ПРИ ПОШКОДЖЕННІ СЕРЦЯ АДРЕНАЛІНОМ НА ТЛІ МЕЛАТОНІНУ

Хара М. Р., Шкумбатюк О. В.

**Резюме.** В експерименті на статевозрілих самцях і самицях щурів вивчали здатність мелатоніну впливати на холинергічні механізми регуляції функцій серця при розвитку некротичного процесу, який моделювали введенням кардіотоксичної дози адреналіну (1 мг/кг). За 1 год до цього тваринам вводили мелатонін (5 мг/кг). У тварин вивчали реакцію серця на внутрішньовенне введення ацетилхоліну (АХ) за показником інтенсивності брадикардії, що відображало чутливість постсинаптичних холинорецепторів, та електричну стимуляцію блукаючого нерва, що залежить від здатності блукаючого нерва вивільняти кванти АХ в синаптичну щілину. Було встановлено, що розвиток некротичного процесу в міокарді на тлі мелатоніну викликав зменшення реакції серця на холинергічну стимуляцію, незважаючи на меншу, ніж без корекції частоту серцевих скорочень. Це свідчило про нехолинергічний генез ефектів мелатоніну. Ступінь таких змін залежав від статі, що доводить

доцільність подальших досліджень ефективності кардіотропекторів залежно від статі, зокрема тих, що мають рецепторну дію.

**Ключові слова:** некроз міокарда, мелатонін, статеві відмінності, чутливість холінорецепторів.

УДК 612.181.5-06:616.12-099:577.175.522]-055-092.9

### **ПОЛОВЫЕ ОТЛИЧИЯ РЕАКЦИИ МИОКАРДИАЛЬНЫХ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ СЕРДЦА АДРЕНАЛИНОМ НА ФОНЕ МЕЛАТОНИНА**

**Хара М. Р., Шкумбатюк Е. В.**

**Резюме.** В экспериментах на половозрелых крысах обоего пола исследовали гендерные отличия влияния мелатонина, как кардиопротектора, на чувствительность миокардиальных холинорецепторов (ХР) при развитии адреналиновых некрозов. Чувствительность ХР оценивали по реакции на внутривенное введение ацетилхолина (АХ) и стимуляцию блуждающего нерва (БН). Животных наблюдали через 1 и 24 часа, 3 и 7 суток после инъекции кардиотоксической дозы адреналина (1 мг/кг). Мелатонин (5 мг/кг) вводили за 1 час до воспроизведения основной патологии. Было установлено, что при введении мелатонина развитие некротического процесса в миокарде происходит на фоне более низкой ЧСС. На таком фоне чувствительности сердца к экзогенному АХ и стимуляции БН уменьшаются, что свидетельствует о нехолинэргическом механизме таких изменений, которые были более существенными у самцов, что подтверждает присутствие гендерного аспекта чувствительности к данному препарату.

**Ключевые слова:** некроз миокарда, мелатонин, половые отличия, чувствительность холинорецепторов.

UDC 612.181.5-06:616.12-099:577.175.522]-055-092.9

### **Gender Difference of Myocardial Cholinergic Receptors Sensitivity at Adrenalin Heart Damage on the Ground of Melatonin**

**Khara M. R., Shkumbatyuk O. V.**

**Abstract.** The search of effective substances for correction of a course of necrotic process in the myocardium and prophylaxis of complications; which will allow more active studying of melatonin effects. Melatonin – hormone of hypophysis. It has been studied well in terms of its' antistressor, antischimic, antihypoxic, and antioxydant properties. The number of studies have been increasing about positive influence of melatonin on the course of cardiovascular diseases. That brought a successful treatment of desynchronization and promoted more active studying of other melatonin positive effects. Also, that conveyed an accumulation of knowledge of possible usage of melatonin in the correction of development of vascular disorders not only in the brain but in the heart too. Important interest present studies which focus on the ability of melatonin to influence the activity of stress-limiting systems, which define the level of the myocardial harm. One of those systems is a cholinergic system.

The purpose of this study is to learn melatonin influence on the sensitivity of the myocardial cholinoreceptors in the genderly different rats during the simulated necrotic process in the myocardium.

Experiments were conducted on the gender mature male and female rats to determine influence of melatonin on the cholinergic regulative mechanisms of the heart function during development of necrotic process, which was modulated by injection of cardiotoxic dose of adrenaline (1mg/kg). One hour before that the rats were injected with melatonin (5mg/kg). Rats' hearts were studied based on the reaction of their hearts to the intravenous injection of the acetylcholine (ACh) based on the intensity of bradycardia, which was mirroring the sensitivity of the postsynaptic cholinoreceptors and the electric stimulation of the nervus vagus which depends on the ability of the nervus vagus to free vacants of the ACh in the synaptic gap.

The obtained data showed a significant influence of melatonin on the cholinergic mechanisms of the heart functioning during adrenaline damage. The essence of such influence is connected to the maintenance of lower than, without correction, heart rate. The implementation of this effect at the early stages of adrenal necrosis development is not mediated through the cholinergic mechanisms. In more remote terms the sensitivity of the myocardial cholinoreceptors is being restored, which is evident of the necessity to continue research in order to discover more precise mechanisms of the bradycardiac effects of melatonin.

It was established that the development of the necrotic process in the myocardium on the background of the melatonin, was causing the reduction of the heart reaction to the cholinergic stimulation, despite of the reduced heart rate which had no correction. This is evidence of non-cholinergic genesis of the melatonin effect. The level of particular changes was influenced by the gender of studied rats, which is a proof that more studies needed based on the gender, to learn the effectiveness of cardioprotectors, particularly those that have receptive action.

**Keywords:** myocardial necrosis, melatonin, gender differences, cholinoreceptor sensitivity.

*Рецензент – проф. Костенко В. О.*

*Стаття надійшла 19. 09. 2014 р.*