

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

8. Збільшений вміст стабільних метаболітів оксиду азоту в крові мешканців високогір'я / В.Ф. Сагач, Л.Б. Доломан, А.В. Коцюрба та ін. // *Фізіол. журн.* – 2002. – Т. 48, № 5. – С. 3-8.
9. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточій С.Н. Вивчення ролі оксиду азоту у змінах споживання кисню та кисневій вартості роботи серцевого м'яза // *Фізіол. журн.* – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 33-40.
10. Хара М.Р. Зміни гліколізу, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в серці різностатевих щурів з адреналіновою міокардіодистрофією на тлі блокади холінорецепторів // *Мед. хімія.* – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 21-24.
11. Balligand Jean-Luc, Cannon Paul J. Nitric Oxide Synthases and Cardiac Muscle // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biolog.* – 1997. – V. 17. – P. 1846-1858.
12. Contribution of KATP⁺ channels to coronary vasomotor tone regulation is enhanced in exercising swine with a recent myocardial infarction / D. Merkus, B. Houweling, M. van Vliet, D.J. Duncker // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – V. 288, N 3. – P. 1306-1313.
13. Function and production of nitric oxide in the coronary circulation of the conscious dog during exercise / R.D. Bernstein, F.Y. Ochoa, X. Xu et al. // *Circulat. Res.* – 1996. – V. 79. – P. 840-848.
14. Fellet A.L., Balaszczyk A.M., Arranz C., Lopez-Costa J.J., Boveris A., Bustamante J. Autonomic regulation of pacemaker activity: role of heart nitric oxide synthases // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – V. 291. – P. 1246-1254.
15. Herring Neil, Danson Edward J.F., Paterson David J. Cholinergic Control of Heart Rate by Nitric Oxide is Site Specific // *News Physiol. Sci.* – 2002. – V. 17, N. 5. – P. 202-208.
16. Kelly Ralph A., Balligand Jean-Luc, Smith Thomas W. Nitric oxide and cardiac function // *Circulation Research* – 1996. – V. 79. – P. 363-380.
17. Massion P.B., Ferron O., Dessy C., Balligand J.-L. Nitric oxide and cardiac function // *Circ. Res.* – 2003. – V. 93. – P. 388-400.
18. Moncada S., Higgs E.A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology // *British J. Pharm.* – 2006. – V. 147. – P. 193-201.

NITRIC OXIDE AND CARDIOVASCULAR SYSTEM

©**M.R. Khara, A.M. Dorokhina**

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. The authors presented information about physiological and pathophysiological roles of nitric oxide (NO) in the cardiovascular system, the modulatory mechanisms of the basal cardiac function by NO, pathogenetic mechanisms of the endothelial dysfunction, prevented vascular damages. They also showed the important role of the nitric oxide for the supporting sympatho-vagal balans, that would place this gaseous molecule among primary candidates for therapeutic agents in case of cardiovascular disease.

KEY WORDS. Nitric oxide, nitric oxide synthase, L-arginine, endothelium, cardiomyocytes.

УДК 616.12-008.1-02:96:577.175(048.8)

ХОЛІНЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ СЕРЦЯ, ЇХ СТАТЕВА ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ, РОЛЬ У МЕХАНІЗМАХ ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

©**М.Р. Хара, Г.С. Сатурська, Р.С. Усинський**

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

РЕЗЮМЕ. У статті висвітлено сучасні позиції провідних науковців експериментальної та клінічної медицини щодо особливостей холінергічної регуляції серця при серцевій патології залежно від статі. Особлива увага відводиться нейрогуморальним механізмам регуляції серця, серед яких чимала роль належить впливу статевих гормонів. Наведено наукові докази статевих відмінностей у формуванні холінергічних реакцій в умовах серцевої патології.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: холінергічні реакції серця, пошкодження міокарда, статеві відмінності.

Вступ. На сьогодні багатьма науковцями доведено, що кардіоваскулярна активність навіть у стані спокою демонструє нерегулярний характер коливань [1-4], що є результатом складної взаємодії, яка включає нервові, гуморальні та клітинні системи контролю діяльності серцево-судинної системи (ССС) [1, 5-10]. Такі

взаємовідносини забезпечуються нейрогуморальними механізмами, що включають у себе здатність автономної нервової системи (АНС) здійснювати регуляторні впливи за посередництва нейротрансмітерів. Однак при дії на організм надмірних стресорних чинників їх наслідки будуть залежати від здатності холінергічної ланки

АНС ефективно протидіяти надмірній активації адренергічної. Завдяки ацетилхоліну (АХ) парасимпатична ланка АНС забезпечує відповідний до потреб серця ритм, регулює екстра- та інтракардіальну гемодинаміку, впливає на скоротливу функцію кардіоміоцитів, захищає мембрани від пошкодження, бере участь у регуляції метаболізму міокарда. Тому важко переоцінити важливість адекватного функціонування холінергічної ланки АНС при патології серця, зумовленої гіпоксією/ішемією [11, 12, 13]. У зв'язку з розвитком нового напрямку досліджень у галузі експериментальної кардіології з використанням стовбурових клітин, трансплантології, широким застосуванням оперативних втручань при кардіоваскулярній патології та завдяки впровадженню більш прогресивних гістохімічних та імуофлюоресцентних методик, внутрішньосерцева нервова система ґрунтовно досліджувалася вітчизняними та зарубіжними вченими [14].

Основна частина. Іннервація провідної системи серця забезпечується холінергічними та адренергічними нервами АНС [7, 22]. Густина залягання цих волокон зменшується від основи до верхівки серця [23], тому в передсердях їх більше, ніж у шлуночках. Найбільша густина залягання нервових волокон різних типів спостерігається в ділянках синоатріального (СА) і атріовентрикулярного (АВ) вузлів, дещо менша – в пучку Гіса, ще менша – в ніжках пучка Гіса та міокарді. Провідна система утворена атипovими кардіоміоцитами, які мають менше виражену посмугованість і нечіткі краї. СА-вузол та менше АВ-вузол містять також маленькі округлі клітини з малою кількістю органел, що з'єднані за допомогою щільних контактів. Можливо, що це справжні пейсмейкерні клітини, тому їх називають Р-клітинами. СА-вузол розвивається зі структур правого боку ембріона, а АВ-вузол – зі структур лівого боку. Тому в дорослих людей правий блукаючий нерв іннервує переважно СА-вузол, а лівий – АВ-вузол. Подібно до цього симпатичні нерви правого боку підходять до СА-вузла, а симпатичні нерви лівого боку – до АВ-вузла. З обох боків більшість симпатичних волокон відходить від зірчастого вузла. Норадренергічні волокна є епікардіальними, тоді як волокна блукаючого нерва – ендокардіальними. Існують також сполучення між парасимпатичними і симпатичними нервами серця, які забезпечують реципрокні гальмівні ефекти. Наприклад, АХ діє пресинаптично, пригнічуючи виділення норадреналіну симпатичними нервами; а нейропептид У, що його виділяють норадренергічні нервові закінчення, може пригнічувати виділення АХ. Враховуючи описані вище особливості іннер-

вації серця, стимулювання правого блукаючого нерва сповільнює частоту скорочення серця внаслідок пригнічення СА-вузла, тоді як стимулювання лівого блукаючого нерва головно сповільнює АВ-провідність. Саме тому в експериментах з електричним подразненням блукаючого нерва слід використовувати правий п. Vagus. Подібно до цього, стимулювання правого зірчастого вузла прискорює роботу серця, а стимулювання лівого зірчастого вузла прискорює АВ-провідність і зменшує рефрактерність [14].

Важливим у життєдіяльності кардіоміоцитів є процес реполяризації, забезпечення якого передбачає підвищення за участі АХ калієвої провідності вузлової тканини. Цей ефект відбувається через M_2 -холінорецептори, які через β - та γ -субодиниці G-білка зумовлюють відкриття K^+ -каналів. Активування M_2 -холінорецепторів знижує рівень цАМФ у клітинах. Це веде до сповільненого відкриття Ca^{2+} -каналів, і, як наслідок, частота імпульсів зменшується. Значне ж стимулювання блукаючого нерва може на деякий час припинити спонтанне генерування імпульсів [14].

Холінергічна регуляція серця, як відомо, має здатність до саморегуляції. Це забезпечує відновлення стану постсинаптичної мембрани через гідроліз нейромедіатора ацетилхолінестеразою [15], завдяки присутності у крові ендогенних блокатора і сенситизатора М-холінорецепторів [16], десенситизації холінорецепторів. Вважають, що останнє полягає в зменшенні реактивності постсинаптичної мембрани внаслідок високоафінного зв'язування холінорецепторів вільним АХ, або є проявом механізму компенсації недостатньої активності ацетилхолінестерази [17].

На сучасному етапі пошуків інформативних методів діагностики та прогнозування перебігу захворювань серця значна увага приділяється показнику варіабельності ритму серця, що, на думку більшості авторів, є самостійним і незалежним критерієм можливого порушення автономного контролю [18, 19]. Зменшення варіативності ритму серця спостерігається при ослабленні холінергічних впливів на роботу серця і вважається небезпечним передвісником погіршення стану чи раптової смерті після перенесеного інфаркту міокарда [20], ознакою ураження синусового вузла [5], часто супроводжує нестабільну стенокардію та розвиток недостатності серця [21]. Антиаритмічний та кардіопротекторний ефекти помірного холінергічного домінування у регуляції серцевої діяльності доведені багатьма дослідженнями. В експериментах з перерізанням блукаючого нерва показано, що відсутність фонові активності призводить до зниження порога фібриляції, в той час як електрична си-

муляція цього ж нерва запобігає розвитку аритмії [22]. Клінічні спостереження також свідчать про те, що важкі пошкодження міокарда у хворих часто виникають саме на ґрунті недостатньої парасимпатичної активності [18].

До кардіопротекторних механізмів холінергічної ланки АНС можна віднести здатність АХ при збільшенні його концентрації в міокарді запобігати вивільненню катехоламінів, зокрема норадреналіну, з симпатичних терміналей [23]. Це, в свою чергу, пригнічує стимульований катехоламінами трансмембранний потік кальцію з позаклітинного простору та його негативні ефекти і зменшує відповідь серця на рефлекторні реакції системи кровообігу через меншу активність вазомоторного центру та гіпосенситизацію рецепторного апарату кардіоміоцитів [24]. За рахунок негативного іно- та хронотропного ефектів, опосередкованих АХ, суттєво зменшується споживання кисню, що сприяє збереженню макроергічних сполук у кардіоміоцитах [25].

Позитивні метаболічні та функціональні ефекти АХ, що є протилежними до катехоламінових, на внутрішньоклітинному рівні опосередковуються циклічним гуанозинмонофосфатом (цГМФ), вміст якого збільшується завдяки активації гуанілатциклази. Крім того, активація M_2 -холінорецепторів знижує активність аденілатциклази та синтез цАМФ, що в кінцевому результаті зміщує баланс вторинних посередників в бік цГМФ [26]. Ще одним із встановлених позитивів посилення парасимпатичного контролю серця при дії катехоламінів є попередження альтерації кардіоміоцитів завдяки зменшенню скоротливої активності, споживання кисню та макроергів.

Важливим, але не єдиним, посередником кардіопротекторних ефектів ацетилхоліну є NO [27]. З допомогою цього фактора, а також зменшення синтезу ангіотензину II, може реалізуватися холінергічна дилатація вінцевих судин через активацію АТФ-чутливих калієвих каналів, що супроводжується зменшенням проникнення кальцію через L-канали. Висловлюється думка, що за участі NO також реалізується негативний іотропний ефект блукаючих нервів [28].

Клінічні та експериментальні спостереження показали, що адренергічно-холінергічний дисбаланс в умовах β -адренергічної стимуляції іноді може виникати внаслідок неефективної регуляції діяльності серця гуморальними факторами, які здатні збільшувати калієву провідність та знижувати вхідний кальцієвий струм через гальмівні G білки, зв'язані з аденілатциклазою системою. Такі властивості притаманні соматостатину, що розміщений разом з ацетилхоліном у вагусних терміналях, енкефалінам та нейротензину. Кардіопротекторні ефекти останніх опосе-

редковуються через контроль за виділенням ендогенних катехоламінів [29].

Активну участь у регуляції впливів АНС на серце беруть статеві гормони. Це проявляється вже на етапі статевого дозрівання і зумовлює становлення певного адренергічно-холінергічного балансу [29]. Залежність активності ланок АНС від змін рівня гормонів підтверджується в експериментах на оварієктомованих самках, у яких гіпоестрогенемія та відсутність естральних циклів призводить повної інертності регуляторних впливів на серце з боку АНС, що головним чином проявляється обмеженням парасимпатичного компонента регуляції [30]. За таких умов дещо дискусійно виглядають дані про те, що, незалежно від фази естрального циклу, в когорті самок щурів домінують особини з нормо- та парасимпатикотонією, тоді як у когорті самців переважають тварини нормо- та симпатикотоніки. Роль естрогенів у формуванні адренергічних та холінергічних механізмів регуляції серця підтверджується тим, що їх недостатність (в особин жіночої статі) призводить до збільшеного синтезу катехоламінів та адреночутливості судин і серця [31], а замісна терапія викликає збільшення густини М-холінорецепторів у міокарді при збереженні їхньої чутливості.

Про статеву диференціацію холінергічних процесів свідчать і популяційні дослідження активності холінестерази крові здорових людей. У жінок активність ферменту зазнає значних коливань при зміні рівня статевих гормонів. Подібні відмінності виявлено й у тварин [32]. Цікаво, що базальний рівень активності холінестерази в крові самок достовірно вищий, ніж у самців, що забезпечує більшу стійкість до негативного впливу хлорофосу і відображає підвищені функціональні резерви холінергічної системи [32].

Статева відмінність у здатності організму адаптуватися до екстремальних умов ґрунтується на різному ступені чутливості тканин-мішеней (надниркові залози, серце) до стресорних впливів [32, 33]. В експериментах на щурах доведено, що міокард самок більш стійкий до токсичного впливу адреналіну, введеного ззовні в кардіотоксичній дозі. Видалення статевих залоз у них сприяє збільшенню смертності та ступеня некрозоутворення в міокарді, викликаних адреналіном, а в самців не впливає на ці показники. Даний феномен автори пояснюють природним домінуванням холінергічних механізмів у адаптації серця до токсичного впливу адреналіну [30], які є важливим компонентом реакції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, підвищуючи стійкість ССС до тривалих та інтенсивних стресів. Важлива роль глюкокортикоїдів у системній регуляції кардіогемодинамічних

зсувів дозволяє припустити, що позитивний вплив холінергічних механізмів на стійкість до стресорних впливів ССС в жінок значною мірою опосередковується через підвищену в них адренкортикальну чутливість до стресів. Ця гіпотеза підтверджується тим, що в межах однієї статі – чоловічої – переважання парасимпатичного типу регуляції також корелює з підвищеною амплітудою глюкокортикоїдної відповіді та більш високою стійкістю до стресорних впливів [32]. Серед чинників, які детермінують статеві відмінності в глюкокортикоїдній чутливості до стресів, велику роль відіграють статеві особливості кардіодинамічних зсувів при цьому. Дослідження чоловіків з ішемічною хворобою серця та тих, що перенесли інфаркт міокарда, показують пряму залежність між зростанням у крові вільної фракції тестостерону та посиленням активності парасимпатичних впливів на серце, що, на думку авторів дослідження, вважається позитивним у першу чергу для функціонування системи циркуляції крові [34].

У системних механізмах, що забезпечують статеві відмінності в кардіоваскулярній стресрезистентності, важливу роль відіграє оксид азоту. NO бере участь в регуляції ССС, посилюючи холінергічні та пригнічуючи адренергічні впливи, здійснює регіональні вазодилатуючі ефекти і має стрес-лімітувальні властивості, а його нестача супроводжується розвитком NO-дефіцитної гіпертонії. Експериментальні дані, отримані здебільшого в дослідках *in vitro*, відображають підвищену продукцію NO в ендотелії різних судин, включаючи вінцеві, в жіночому організмі, порівняно з чоловічим. В дослідках на самцях і самках статевозрілих щурів були отримані результати, що засвідчили вищий базальний рівень NO в крові самок, ніж у самців. В умовах іммобілізаційного стресу співвідношення NO було також на користь самок, незважаючи на збільшення цього показника в самців. З цих даних автор робить висновок, що активність NO-ергічної системи в жіночому організмі є вищою, ніж у чоловічому, в умовах фізіологічного спокою і стресу, норми і патології, про що свідчать більш високі базальні і стресорні рівні NO як у здорових, так і в гіпертензивних самок, порівняно з самцями [35].

Підвищена активність NO-ергічної системи в жіночому організмі значною мірою визначається естрогенами, які потенціюють утворення NO-синтази і ендотеліозалежні ефекти ацетилхоліну, синтез якого, у свою чергу, посилюється NO. Взаємостимулюючі ефекти NO і ацетилхоліну та збільшення продукції NO лежать в основі більш виражених у самок холінергічних впливів на ССС, що обмежує її активність при стресі, знижує ризик кардіоваскулярних порушень, збільшує здатність серця до спонтанної дефібриляції [36].

Механізм холінергічної вазодилатації та кардіопротекції за участі NO реалізується через активацію калієвих каналів. В експериментах *in vitro* було встановлено, що естрадіолу та тестостерону притаманна властивість безпосередньо контролювати активність цих каналів, по-різному змінюючи їхню функціональну активність [37]. Ці та багато інших даних спонукають до пошуків нових препаратів, серед яких – потенційний донор NO – нітрату естрадіолу.

Статеві гормони у фізіологічних і фармакологічних концентраціях можуть здійснювати прямий вплив на серце. Про це свідчать зменшення скоротливої активності ізольованого серця і стрічки міокарда при дії на них 17β -естрадіолу, коронарна вазодилатація. Ці фізіологічні ефекти частково пояснюють антиангінальну і протиішемічну активність естрадіолу. Антиаритмічний ефект естрогенів доведено також на моделі постішемічної реперфузії серця. Виявляється, що при внутрішньовенному введенні гормону суттєво зменшується частота загрозливих тахіаритмій і покращується коронарна перфузія в умовах ішемії [38]. Жіночі статеві гормони показують виражений антиаритмічний ефект при моделюванні аконітинової аритмії. Її виникнення пов'язане зі зміною властивостей "швидких" натрієвих каналів збудливої мембрани та збільшенням їх провідності. Відомо, що за механізмом антиаритмічної дії естрон, естріол та естрадіолу валеат відносять до I класу антиаритмічних засобів, які блокують "швидкі" натрієві потоки. Проте не виключено, що антиаритмічний ефект естрогенів може бути пов'язаний із впливом на кальцієві канали. В експериментах підтверджено, що естрадіол і синтетичний естроген диетилstilbestрол мають здатність викликати швидке інгібування кальцієвих каналів L-типу, зменшуючи потік кальцію в ізольованих кардіоміоцитах на 80 % [39].

Не менш актуальними є вивчення ролі чоловічих статевих гормонів у функціонуванні тестостерону, В.В. Фролькис і соавт. (1992) довели, що під їх впливом розвивається гіперполяризація плазматичних мембран клітин [40]. Зокрема, було зроблено припущення, що механізми гіперполяризуючої дії тестостерону, на клітини надниркових залоз зокрема, зумовлені не впливом на калієві канали мембран, а активацією мембранного ферменту Na,K-АТФази. Проте інші серії експериментів показали, що сам по собі тестостерон не впливає на активність мембранного ферменту Na,K-АТФази. Ці дані дозволили зробити висновок, що в результаті активації біосинтезу білка в цитозолі клітин з'являється фактор, який активує даний фермент.

Його назвали специфічним гіперполяризуючим фактором [41].

Сьогодні активно проводяться дослідження взаємозв'язку різних стрес-лімітувальних систем – холінергічної, оксиду азоту, ендогенної опіоїдної. В контексті сказаного, цікавими є дані про статеву диференціацію інтенсивності больових відчуттів та здатність естрогенів викликати аналгезію. Подібні висновки було зроблено й стосовно тестостерону, оскільки деякі больові симптоми, наприклад, стенокардія, стають більш вираженими в чоловіків із віком, коли рівень цього гормону зменшується. У дослідях на тваринах доведено, що статеві гормони, зокрема естрогени і прогестерон, впливають на ендогенну

опіоїдну систему, яка бере участь в механізмах ноцицепції [42]. Урахування цих фактів є необхідним з огляду на зростання останнім часом кількості безбольових форм ішемії міокарда, що ускладнює діагностику, і, разом з тим, є підґрунтям для розробки нових принципів та методів профілактики ускладнень захворювань ССС.

Висновок. Подальші пошуки та розкриття тонких патогенетичних механізмів перебігу серцево-судинної патології з диференційованим підходом до цього питання залежно від статі залишається актуальним, особливо в площині вивчення взаємовідносин усіх компонентів стрес-лімітувальної системи, враховуючи сучасні принципи фармакокорекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / [Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин и др.] // Вестн. аритмол. – 2001. – № 24. – С. 65–87.
2. Баевский Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвук. и функцион. диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108–127.
3. Баевский Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. – М.: Наука, 1984. – 221 с.
4. Goldberger A. L. Is the normal heart beat chaotic or homeostatic? / A. L. Goldberger // News Physiol. – 1991. – Vol. 6. – P. 87–91.
5. Вариабельность и спектральный анализ сердечного ритма в диагностике дисфункций синусового узла / [И. М. Воронин, Ю. А. Говша, Т. А. Истомина и др.] // Кардиология. – 1999. – Т. 39, № 10. – С. 32–34.
6. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах / [С. А. Котельников, А. Д. Ноздрачев, М. М. Одинок и др.] // Физиол. человека. – 2002. – Т. 28, № 1. – С. 130–143.
7. Освобождение катехоламинов из адренергических нейронов / под ред. проф. Д. М. Патона : пер. с англ. – Москва : Медицина, 1982. – 352 с.
8. A case of atropine-resistant bradycardia in a patient on long-term lithium medica Белялов Ф. И. Вариабельность сердечного ритма при многодневном наблюдении за течением нестабильной стенокардии / Ф. И. Белялов, С. Г. Куклин // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 1. – С. 48–51.
9. A case of atropine-resistant bradycardia in a patient on long-term lithium medication / Y. Uchiyama, S. Nakao, T. Asai [et al.] // Masui. – 2001. – Vol. 50, № 11. – P. 1229–1231.
10. Lerebours G. Sinus rhythm: mechanisms and function / G. Lerebours // Med. Sci. – 2007. – Vol. 23, № 6–7. – P. 657–662.
11. Peart J. N. Effect of exogenous kappa-opioid receptor activation in rat model of myocardial infarction / J. N. Peart, E. R. Gross, G. J. Gross // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2004. – Vol. 43, № 3. – P. 410–415.
12. Маркова О. О. Миокардиодистрофия і реактивність організму / О. О. Маркова. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – 152 с.
13. Освобождение катехоламинов из адренергических нейронов / под ред. проф. Д. М. Патона : пер. с англ. – Москва : Медицина, 1982. – 352 с.
14. Хара М. Р. Вплив атропіну на метаболізм ацетилхоліну в міокарді різностатевих щурів при дії кардіотоксичної дози адреналіну / М. Р. Хара // Мед. хімія. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 24–27.
15. Kawano H. Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart / H. Kawano, R. Okada, K. Yano // Heart Vessels. – 2003. – Vol. 18, № 1. – P. 32–39.
16. Холинергическая регуляция биохимических систем клетки / [Голиков С. Н., Долго-Сабуров В. Б., Елаев Н. Р., Кулешов В. И.]. – М.: Медицина, 1985. – 224 с.
17. Изменение М-холинореактивности миокарда лягушки под влиянием сыровотки пуповинной крови человека / [В. И. Циркин, А. Н. Трухин, Е. Н. Сизова и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2004. – № 2. – С. 64–69.
18. Довгалецкий П. Я. Показатели вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от тяжести атеросклероза коронарных артерий (по данным селективной коронарографии) и функционального класса стенокардии / Довгалецкий П. Я., Рыбак О. К., Фурман Н. В. // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 9. – С. 17–22.
19. Явелов И. С. Факторы, связанные с низкой вариабельностью ритма сердца, оцененной за короткое время в покое в ранние сроки инфаркта миокарда / Явелов И. С., Травина Е. Е., Грацианский Н. А. // Кардиология. – 2001. – Т. 41, № 8. – С. 4–10.
20. Лякишев А. А. Влияние азимилида на смертность у больных с нарушенной функцией левого желудочка и низкой вариабельностью ритма сердца после недавнего инфаркта миокарда / А. А. Лякишев // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 6. – С. 85.
21. Белялов Ф. И. Вариабельность сердечного ритма при многодневном наблюдении за течением нестабильной стенокардии / Ф. И. Белялов, С. Г. Куклин // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 1. – С. 48–51.
22. Столярчук А. А. Влияние вегетативной нервной системы на устойчивость желудочков сердца к фиб-

- риляції / Столярчук А. А., Васильева С. А., Сторожук Б. Г. // Физиол. журн. – 1990. – Т. 30, № 3. – С. 73–76.
23. Vagosympathetic interactions in ischemia-induced myocardial norepinephrine and acetylcholine release / T. Kawada, T. Yamazaki, T. Akiyama [et al.] // J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2001. – Vol. 280, № 1. – P. 216–221.
24. Литвицкий П. Ф. Патогенные и адаптивные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующем возобновлении коронарного кровотока / П. Ф. Литвицкий // Патол. физиол. и эксп. тер. – 2002. – № 2. – С. 2–12.
25. М-холиноблокирующая активность сыворотки крови при остром коронарном инциденте и влияние на нее физических тренировок / [С. В. Мальчикова, Е. Н. Сизова, В. И. Циркин и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2003. – Т. 89, № 5. – С. 556–563.
26. Осадчий О. Е. Роль различных звеньев холинергической регуляции в развитии управляемой брадикардии при раздражении блуждающего нерва у кошек / О. Е. Осадчий, В. М. Покровский // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1999. – Т. 85, № 5. – С. 637–645.
27. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань / [О. О. Мойбенко, В. Ф. Сагач, М. М. Ткаченко та ін.] // Физиол. журн. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 11–30.
28. Лагодич Т. С. Вплив донорів оксиду азоту на скоротливу функцію міокарда / Т. С. Лагодич // Физиол. журн. – 2001. – Т. 47, № 1. – С. 34–38.
29. Алипов Н. Н. Пейсмекерные клетки сердца: электрическая активность и влияние вегетативных нейромедиаторов / Н. Н. Алипов // Успехи физиол. наук. – 1993. – Т. 24, № 2. – С. 37–69.
30. Хара М. Р. Вплив карбахоліну на частоту серцевих скорочень і показники пульсографії інтактних і кастрованих щурів / М. Р. Хара // Экспер. і клін. мед. – 2003. – № 2. – С. 106–109.
31. Караченцев А. Н. Эстрогены и инфаркт миокарда / Караченцев А. Н., Шварц Г. Я., Кулес В. Г. // Пробл. эндокринол. – 1998. – Т. 44, № 6. – С. 49–54.
32. Анищенко Т. Г. Половые различия холинергического статуса у белых крыс / Анищенко Т. Г., Мамонтов Б. Н., Шорина А. Н. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1992. – Т. 114, № 10. – С. 351–353.
33. Половые особенности кардиоваскулярной стресс-реактивности у здоровых и гипертензивных крыс / [Т. Г. Анищенко, О. В. Глушкова-Семьякина, В. А. Бердникова и др.] // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2007. – Т. 143, № 2. – С. 136–139.
34. Sex steroids and heart rate variability in men with coronary artery disease after myocardial infarction / J. K. Wranicz, M. Rosiak, I. Cygankiewicz [et al.] // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2003. – Vol. 109, № 2. – P. 157–163.
35. Глушкова-Семьякина О. В. Половые различия в содержании оксида азота в крови нормотензивных и гипертензивных крыс в покое и при стрессе / Глушкова-Семьякина О. В., Анищенко Т. Г., Лексина О. В. // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 10. – С. 28.
36. Pasternak G. W. When it comes to opiates, just say NO / G. W. Pasternak // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, № 11. – P. 3185–3187.
37. Testosterone induces cytoprotection by activating ATP-sensitive K⁺ channels in the cardiac mitochondrial inner membrane F. Er, G. Michels, N. Gassanov et al. // Circulation. – 2004. – V. 110, N 19. P. 3100–3107
38. Антиаритмические свойства эстрогенов / [А. И. Матюшин, Н. В. Каверина, Н. Л. Шимановский и др.] // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2006. – Т. 143, № 3. – С. 312–315.
39. Does enhanced expression of the Na⁺-Ca²⁺ exchanger increase myocardial vulnerability to ischemia/reperfusion injury in rabbit hearts? / T. Matsumoto, T. Miura, T. Miki [et al.] // Mol. Cell. Biochem. – 2003. – Vol. 48, № 1–2. – P. 141–147.
40. Фролькис В. В. Мембранные механизмы действия тестостерона / Фролькис В. В., Кобзарь А. Л., Тютин Г. М. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1992. – Т. 113, № 6. – С. 565–567.
41. Hyperpolarization is not responsible for the acetylcholine-induced negative chronotropic action in the presence of isoproterenol / M. Miura, T. Furuta, H. Ueda [et al.] // Basic Res. Cardiol. – 2000. – Vol. 95, № 6. – P. 442–448.
42. Blomqvist A. Sex hormones and pain: a new role for brain aromatase? / A. J. Blomqvist // J. Comp. Neurol. – 2000. – Vol. 423, № 4. – P. 549–551.

CHOLINERGIC REACTIONS OF HEART, THEIR SEXUAL DISTINCTIONS AND ROLE AT THE MECHANISMS OF ADRENALINE MYOCARDIUM DAMAGE

©M.R. Khara, A.S. Saturska, R.S. Usynskyi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

SUMMARY. The article describes the current position of the leading experimental and clinical scientists of medicine about the cholinergic regulation of heart in cardiac diseases depending on gender. Particular attention is paid to mechanisms of neurohumoral regulation of heart, including a considerable influence of sex hormones. A scientific evidence of sex differences in the formation of cholinergic effects in cardiac pathology is shown.

KEY WORDS: cholinergic reactions of heart, damage of myocardium, sexual differences.