

УДК: 612.172.2-02:616.12-001:577.175.5]-055-092.9

Денефіль О.В.

Механізм впливу атропіну сульфату на автономний баланс серцевого ритму щурів різної статі при адреналіновому пошкодженні серця

Кафедра патологічної фізіології (зав. каф. – проф. Ю.І.Бондаренко)

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Резюме. У досліджах, що проведено над білими нелінійними щурами різної статі, віком 4,5-5 місяців, з'ясовано характер впливу атропіну сульфату на автономну регуляцію серцевого ритму. Виявлено, що у самців при введенні неселективного М-холіноблокатора активується тонус симпатичного відділу автономної нервової системи, у самиць пригнічується тонус парасимпатичного відділу. Введення адреналіну викликає у самців зниження тону парасимпатичного відділу автономної нервової системи, у самиць – інертність відповіді як симпатичного, так і парасимпатичного відділів. Відзначено різну дію кардіотоксичної дози адреналіну на фоні атропіну: у самців при цьому знижується активність парасимпатичного відділу автономної нервової системи при інертності адренергічних впливів; у самиць, крім зниження холінергічних впливів, значно зростає тонус симпатичного відділу, що свідчить про підвищену реактивність регуляторних механізмів. Введення адреналіну на фоні дії атропіну викликає потенціювання класичного впливу обох препаратів, що більше виражено у самців. Отримані результати вказують на значну статеву різницю механізму дії адреналіну, атропіну сульфату та поєднаного введення цих препаратів на щурів.

Ключові слова: атропін, адреналін, автономний баланс, щурі, статеві.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

У зв'язку зі зростанням темпів життя людина потерпає від постійних стресів. У результаті порушується автономна регуляція серця [8], виникають серцево-судинні захворювання, зростає ризик розвитку артеріальної гіпертензії. На сьогоднішній день у медицині широко використовують препарати, що змінюють активність автономної нервової системи (АНС) [7]. М-холіноблокатори переважно застосовуються у хірургічній практиці, анестезіології [3], але вони діють по-різному на осіб чоловічої та жіночої статі, а також в стресових умовах [6, 9]. Загальновідома статеві різниця дії окремих препаратів на людей [10], але, що стосується дії М-холіноблокаторів в експерименті, то їх механізм впливу не вивчено.

Мета. Вивчити механізми впливу атропіну сульфату на автономний баланс щурів різної статі при гіперадреналінемії.

Матеріал і методи дослідження

В експеримент було взято 109 білих безпорідних щурів віком 4,5-5 місяців (53 самці і 56 самиць). Тварин було розділено на 2 групи: першій вводили доочеревинно 0,18 % розчин адреналіну гідротартрату з розрахунку 0,5 мг/кг маси [1], другій – для блокади М-холінорецепторів внутрішньом'язово вводили 0,1 % розчин атропіну сульфату з розрахунку 1,0 мг/кг маси, а через 30 хв розчин адреналіну гідротартрату [1]. У контролі, через 30 хв після введення атропіну та через 30 і 60 хв після введення адреналіну проводили запис електрокардіограм у II відведенні з їх наступним математичним аналізом. Визначали моду (Мо, с), амплітуду моди (АМо, %), варіаційний розмах (ΔХ, с), обчислювали індекс напруження регуляторних систем (ІН, ум. од.), показник адекватності процесів регуляції (ПАПР, ум. од.), вегетативний показник ритму (ВПР, ум. од.), індекс вегетативної рівноваги (ІВР, ум. од.) [4].

Усі втручання та забій тварин проводилися з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [2].

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel з вико-

ристанням методів варіаційної статистики. Визначали середньоарифметичне значення (М), стандартну похибку (m), критерій Стьюдента (t), коефіцієнт вірогідності (p). При p<0,05 зміни показників вважали вірогідними.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження для 1 групи тварин подано у таблиці 1.

У самців через 30 хв після введення адреналіну відзначено зменшення тону парасимпатичного відділу АНС нервовими і гуморальними каналами, на що вказувало зростання Мо, зменшення АМо і ПАПР. Ефект зберігався і через 60 хв. Результат від введення був парадоксальним, оскільки адреналін викликає зростання, а не зменшення адренергічних впливів. Можливо, що ефект від введення такої дози препарату є короточасним або у самців досить потужна активність ферментних систем, які призводять до швидкого руйнування адреналіну. Зменшення ж адренергічних впливів можна пояснити тим, що після введення екзогенного адреналіну, ефект якого є короточасним, за принципом зворотного зв'язку спостерігається менше виділення ендogenous адреналіну, що викликає послаблення симпатичних впливів на серцеву діяльність.

У самиць спостерігалася інертність показників АНС через 30 хв і 60 хв після введення адреналіну. Можливо у них заблоковані адренергічні рецептори або потужніші впливи парасимпатичного відділу АНС чи ферментних систем, що забезпечує швидку нормалізацію показників.

Виявлено статеву різницю показників у контролі (у самиць менші симпатичні впливи на діяльність серця) та через 60 хв після введення адреналіну (у самиць більші гуморальні симпатичні впливи). Про вищу вихідну активність парасимпатичного відділу АНС у самиць відомо [5], а результат, що відзначено через 60 хв після введення адреналіну, можна пояснити зниженням тону парасимпатичного відділу АНС у самців.

Результати дослідження для 2 групи тварин подано у таблиці 2.

Таблиця 1. Автономний баланс щурів при дії адреналіну (самці – n=28, самиці – n=29)

| Показник | Стать | Контроль | 30 хв після введення адреналіну | 60 хв після введення адреналіну |
|--------------------------------|--------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Мо, с | Самці | 0,1084±0,0013 | 0,1171±0,0021 *p<0,001 | 0,1188±0,0023 *p<0,001 |
| | Самиці | 0,1126±0,0011 ***p<0,02 | 0,1149±0,0017 | 0,1130±0,0016 ***p<0,05 |
| АМо, % | Самці | 37,68±1,69 | 32,28±1,99 *p<0,05 | 34,29±1,64 |
| | Самиці | 32,62±1,90 ***p<0,05 | 33,07±1,41 | 34,52±1,64 |
| ΔХ, с | Самці | 0,0074±0,0005 | 0,0087±0,0011 | 0,0067±0,0004 |
| | Самиці | 0,0076±0,0004 | 0,0077±0,0006 | 0,0069±0,0005 |
| ІН, ·10 ² , ум. од. | Самці | 283,46±30,04 | 230,79±28,24 | 262,15±29,07 |
| | Самиці | 223,75±23,49 | 224,26±20,32 | 251,35±20,76 |
| ІВР, ум. од. | Самці | 6149,11±648,97 | 5334,15±641,31 | 6181,98±673,26 |
| | Самиці | 4988,47±509,32 | 5070,19±439,97 | 5588,97±440,57 |
| ПАПР, ум. од. | Самці | 347,63±15,24 | 278,56±18,56 *p<0,01 | 291,07±14,84 *p<0,01 |
| | Самиці | 291,55±17,84 ***p<0,02 | 290,55±13,83 | 308,67±16,07 |
| ВПР, ум. од. | Самці | 1431,32±104,19 | 1286,83±107,65 | 1424,15±96,39 |
| | Самиці | 1273,78±79,53 | 1289,99±82,31 | 1399,58±74,28 |

Примітки: * – достовірність різниці порівняно з контролем; *** – достовірність різниці порівняно з самицями

Таблиця 2. Вплив атропіну сульфату на автономний баланс щурів при дії адреналіну гідрогартрату (самці – n=25, самиці – n=27)

| Показник | Стать | Контроль | 30 хв після введення атропіну | 30 хв після введення адреналіну | 60 хв після введення адреналіну |
|--------------------------------|--------|---------------------------|---------------------------------------|---|--|
| Mo, с | Самці | 0,1095±0,0013 | 0,1040±0,0013 *p<0,01 | 0,1060±0,0015 #p<0,001 | 0,1078±0,0027 #p<0,01 |
| | Самиці | 0,1123±0,0011 | 0,1093±0,0011 ***p<0,01 | 0,1148±0,0022 **p<0,05 ***p<0,001 | 0,1149±0,0019 **p<0,02 ***p<0,05 |
| АМо, % | Самці | 38,08±1,83 | 41,20±2,04 | 38,72±1,78 #p<0,02 | 40,76±3,72 |
| | Самиці | 33,30±1,97 | 35,89±1,61 ***p<0,05 | 38,70±1,64 *p<0,05 #p<0,01 | 38,07±1,88 |
| ΔX, с | Самці | 0,0072±0,0006 | 0,0060±0,0004 | 0,0058±0,0003 *p<0,05 #p<0,01 | 0,0061±0,0008 |
| | Самиці | 0,0076±0,0005 | 0,0063±0,0003 *p<0,02 | 0,0063±0,0004 *p<0,05 #p<0,05 | 0,0072±0,0007 |
| ІН, ·10 ² , ум. од. | Самці | 293,30±33,08 | 378,50±37,58 | 344,40±28,98 #p<0,01 | 372,51±76,50 |
| | Самиці | 230,98±24,67 | 279,00±21,10 ***p<0,05 | 310,41±29,61 *p<0,05 #p<0,02 | 299,32±33,83 |
| ІВР, ум. од. | Самці | 6398,15±709,28 | 7799,15±722,78 | 7208,48±554,91 #p<0,05 | 7796,43±1441,60 |
| | Самиці | 5140,40±535,40 | 6056,83±444,83 ***p<0,05 | 6970,61±595,62 *p<0,05 #p<0,01 | 6799,16±749,47 |
| ПАПР, ум. од. | Самці | 348,04±16,72 | 399,41±22,51 | 368,69±19,77 #p<0,001 | 384,61±42,27 #p<0,05 |
| | Самиці | 298,19±18,49 ***p<0,05 | 329,36±14,91 ***p<0,01 | 340,52±16,07 #p<0,02 | 334,33±17,99 |
| ВІР, ум. од. | Самці | 1464,23±115,42 | 1751,18±101,01 | 1749,58±103,78 #p<0,002 | 1706,26±206,43 |
| | Самиці | 1299,01±76,26 | 1525,73±51,01 *p<0,02 ***p<0,05 | 1557,06±110,83 | 1468,85±113,73 |

Примітки. * – достовірність різниці порівняно з контролем; ** – достовірність різниці порівняно з 30 хв після введення атропіну; *** – достовірність різниці порівняно з самцями; # – достовірність різниці порівняно з 1 групою тварин

Після введення атропіну у самців відзначено значне зниження тільки показника Mo, що вказує на зростання симпатичних впливів на роботу серця. Можливо, механізм дії препарату на організм самців полягає в блокаді парасимпатичних центрів, які розміщені на рівні довгастого мозку. Блокада центральних холінорецепторів викликає активацію симпатичного відділу АНС. Ці дані узгоджуються із законом Анохіна: чим більша дія, тим більша протидія, тобто М-холіноблокуючий ефект (дія) проявляється у зростанні симпатичних впливів (протидія). Через 30 хв після введення адреналіну, порівняно з контролем, відзначено достовірне зменшення показника "X, що вказує на блокаду М-холінорецепторів. Очікувалося отримати наростання симпатичної активності, але такого результату не відзначено, що може вказувати як на запізнилу відповідь організму самців на введення атропіну, так і потенціювання впливу атропіну адреналіном. Можливо, що така доза адреналіну не достатня для активації симпатичного відділу АНС у самців.

У самиць через 30 хв після введення атропіну відзначено достовірне зменшення показника "X і наростання ВІР, що вказує на блокаду парасимпатичного відділу АНС. Через 30 хв після введення адреналіну, порівняно з контролем, спостерігалось зростання тону симпатичного відділу АНС (підвищення показників АМо, ІН, ІВР, зниження Мо), зниження – парасимпатичного ("X), що вказує на адекватну реакцію тварин на введення катехоламінів. Через 30 і 60 хв після введення адреналіну, порівняно з терміном після введення атропіну, відзначено відновлення гуморального каналу адренергічних механізмів регуляції, що може вказувати

на зменшення виділення ендogenous адреналіну у відповідь на введення екзогенного.

Виявлена статеві різниця показників математичного аналізу серцевого ритму. Так, у контролі у самиць спостерігалися менші симпатичні та більші парасимпатичні впливи на діяльність серця, про що свідчило менше значення показника ПАПР. Після введення атропіну в самиць, порівняно з самцями, відзначено вищі значення Mo, менші – АМо, ІН, ІВР, ПАПР, ВІР, що вказувало на менший тону симпатичного відділу АНС у тварин. Очевидно, що в даний момент у самців зростала активність симпатичної ланки, а у самиць знижувалася – парасимпатичної ланки, що й призводило до такої значної статевої різниці у дії атропіну. Через 30 і 60 хв після введення адреналіну в самиць, порівняно із самцями, була менша активність гуморального каналу адренергічних механізмів регуляції, що може вказувати на потенціювання дії адреналіну атропіном у самців.

Відзначено різницю між 1 і 2 групами тварин після введення адреналіну. Так, у 2 групі самців і самиць через 30 хв після введення адреналіну був більший тону симпатичного відділу АНС, менший – парасимпатичного, більше напруження регуляторних механізмів. Це може вказувати на потенціювання дії атропіну адреналіном. Через 60 хв тільки у самців залишався більший тону симпатичного відділу АНС гуморальними каналами, що вказує на потенціювання дії адреналіну атропіном.

Отже, дія адреналіну на фоні попереднього введення атропіну викликає різну реакцію АНС у самців і самиць.

Висновки

1. Виявлено різний характер дії атропіну сульфату на автономну регуляцію серцевого ритму у щурів різної статі: у самців при цьому активується тону симпатичного відділу АНС, у самиць пригнічується тону парасимпатичного відділу.

2. Відзначено статево різницю ефекту кардіотоксичної дози адреналіну на фоні дії атропіну: у самців знижується активність парасимпатичного відділу АНС при інертності адренергічних впливів; у самиць, крім зниження холінергічних впливів, зростає тону симпатичного відділу АНС. Ефект впливу адреналіну на фоні дії атропіну у тварин обох статей є короточасним. Отримані результати вказують на більшу інертність регуляторних механізмів у самців та більшу їх реактивність у самиць.

3. Уведення адреналіну на фоні дії атропіну викликає потенціювання класичного впливу обох препаратів, що більше виражено у самців.

Перспективи подальших досліджень

Оскільки знайдено різну статево реактивність адренергічної та холінергічної ланки регуляції, то в подальшому буде вивчено вплив селективних адреноблокаторів на автономний баланс серцевого ритму тварин різної статі.

Література

1. Денефіль О.В. Вплив атропіну на автономний баланс серцевого ритму щурів при розвитку адреналінового ураження серця за різних типів погоди / О.В. Денефіль // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2009. – Т. 47, № 3. – С. 37–41.
2. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
3. Зноскова І.А. Целесообразно ли включение атропина в премедикацию перед отомикрохирургическими вмешательствами? / И.А. Зноскова // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 106–111.
4. Потіха Н.Я. Співвідношення між холінергічною й адренергічною регуляцією серцевого ритму у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом / Н.Я.Потіха // Клін. та експер. патологія. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 55–58.
5. 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.
6. Balci S.S. Effects of gender, endurance training and acute exhaustive exercise on oxidative stress in the heart and skeletal muscle of the rat / S.S.Balci, H.Pepe // Chin. J. Physiol. – 2012. – Vol. 55, № 4. – P. 236–244.
7. Berg T. Simultaneous parasympathetic and sympathetic activation reveals altered autonomic control of heart rate, vascular tension, and epinephrine release in anesthetized hypertensive rats / Berg T., Jensen J. // Front. Neurol. – 2011. – Vol. 2. – P. 71.
8. Lester D. The autonomic nervous system and personality / Lester D. // Psychol. Rep. – 2012. – Vol. 111, № 1. – P. 44–46.
9. Rogers T. Emotional stress and the female heart – not so simple! / Rogers T., Byrne J., Dworakowski R. // Kardiol. Pol. – 2012. – Vol. 70, № 12. – P. 1317.
10. Salivary testosterone in female-to-male transgender adolescents during treatment with intra-muscular injectable testosterone esters / Bui H.N., Schagen S.E., Klink D.T. [et al.] // Steroids. – 2013. – Vol. 78, № 1 – P. 91–95.

Денефіль О.В.

Механізм впливу атропіну сульфата на автономний баланс серцевого ритма крыс різного полу при адреналіновому пошкодженні серця

Резюме. В опытах, проведенных на белых нелинейных крысах разного пола возрастом 4,5-5 месяцев, выяснено характер влияния атропина сульфата на автономную регуляцию сердечного ритма. Выявлено, что у самцов при введении неселективного М-холинорецептора активизируется тонус симпатического отдела вегетативной

нервной системы (ВНС), а у самок угнетается тонус парасимпатического отдела. Введение адреналина вызывает у самцов снижение тонуса симпатического отдела ВНС, у самок – инертность ответа как симпатического, так и парасимпатического отделов. Отмечено разное действие кардиотоксической дозы адреналина на фоне атропина: у самцов при этом снижается активность парасимпатического отдела ВНС при инертности адренергических влияний; у самок, кроме снижения холинергических воздействий, значительно возрастает тонус симпатического отдела, что свидетельствует о повышенной реактивности регуляторных механизмов. Введение адреналина на фоне действия атропина вызывает потенцирование классического влияния обоих препаратов, что более выражено у самцов. Полученные результаты указывают на значительное половое различие механизма действия адреналина, атропина сульфата и сочетанного введения этих препаратов на крыс.

Ключевые слова: атропин, адреналин, вегетативный баланс, крысы, пол.

Denefil O.V.

Mechanism of Atropine Sulfate Influences on Autonomic Balance of Cardiac Rhythm of Different Sex Rats with Adrenalin Heart Damage

Summary: In experiments conducted on white nonlinear rats of both sexes, aged 4.5-5 months, the influence of atropine sulfate on the autonomic regulation of heart rate was clarified. It was found that in male rats with the injection of nonselective M-cholinoblockers, the sympathetic tone of the autonomic nervous system is activated, in female rats the parasympathetic tone is decreased. Injection of adrenaline causes in male rats the decrease of the tone of the sympathetic section of the autonomic nervous system, in female rats – the inertness of response of both sympathetic and parasympathetic sections is caused. It is noted various cardiotoxic effects of adrenaline on the background of atropine: in male rats the activity of the parasympathetic section of the autonomic nervous system with inertness of adrenergic effects is decreased, in female rats, in addition to reducing cholinergic effects, the tone of the sympathetic section increased, indicating that the increased reactivity of regulatory mechanisms. Injection of adrenaline on the background of atropine causes potentiation of classical effects of both medications which are more expressed in male rats.

The results indicate a significant gender differences in the mechanism of adrenaline effect, sulfate atropine and combined injection of these medications into rats.

Key words: atropine, adrenaline, autonomic balance, rats, sex.

Надійшла 21.01.2013 року.

УДК: 616.14:617.58-005.6-0.85.273.52

Дмитрів І.В.

Критерії діагностики та ефективності проведеного лікування хворих із гострим тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок визначені за допомогою ультразвукового сканування

Кафедра загальної хірургії (зав. каф. – проф. І.М.Гудз) Івано-Франківського національного медичного університету

Резюме. Під спостереженням знаходилось 136 пацієнтів, в яких було запідозрено та в подальшому встановлено гострий тромбоз глибоких вен системи нижньої порожнистої вени (НПВ) різного поширення з призначенням лікування в амбулаторних умовах та в декількох з них – в стаціонарі. Вік пацієнтів 23–82 роки.

Оцінювались прохідність глибоких та поверхневих вен, діаметр вен, можливість компресії їх датчиком, давність тромбозу (від появи перших клінічних ознак), симптом посилення кровоплину під час дистальної компресії кінцівки, ехогенність та однорідність тромба, характер його зовнішнього контуру, ступінь рухомості тромботичних мас, ознаки реканалізації вен та клапанної дисфункції. Виявлено емболенні тромбози у 12,5% пацієнтів, яких було скеровано на стаціонарне лікування, а також у 16,2% за допомогою КТ-ангіографії діагностовано ТЕЛА. Встановлено, що ступінь рухомості тромбів, їх ехогенність суттєво впливає на частоту тромбоемболічних ускладнень. Емболічні ускладнення спостерігаються в пацієнтів з флотуючими тромбами з нерівним гіпоехогенним контуром та неоднорідною структурою. Гіпер-

хогений рівний контур, відносна однорідність вмісту характеризує «організовані тромби» з низьким ризиком ускладнень. Описано терміни фіксації емболеного тромба та його реорганізацію на етапах лікування. У 4,4% хворих поряд з тромбозом глибоких вен гомілково-підколінно-стегнового сегменту (дистальніше устя великої ПШ вени) діагностовано гострий тромбофлебіт великої підшкірної вени з переходом на сафено-феморальне співв'язтя, що потребувало поряд з лікуванням гострого тромбозу кросектомії та тромбектомії.

Ключові слова: тромбоз глибоких вен, ультразвукове ангіосканування, флотуючий тромб, тромбоемболія легневих артерій.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок (ТГВ) та пов'язана з ним ТЕЛА залишаються однією з найсерйозніших проблем сучасної ангіології [1,7], епідеміологія цієї недуги носить загрозливий характер [4]. Найбільш часто тромби локалізу-