

11. Durham, R., Pracht, E., Orban, B., Lottenburg, L., Tepas, J., Flint, L. (2006). Evaluation of a mature trauma system. Regional Trauma Center, Tampa General Hospital, Tampa Ann Surg., 243 (6), 775–783.

12. Wang, Y., Feng, J., You, G., Kan, X., Qiu, L., Chen, G. et al. (2011). Heating Pad for the Bleeding: External Warming During Hemorrhage Improves Survival. The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care, 71 (6), 1915–1919. doi: 10.1097/ta.0b013e31823bbfe3

13. Morrison, C. A., Carrick, M. M., Norman, M. A., Scott, B. G., Welsh, F. J., Tsai, P. et al. (2011). Hypotensive

Resuscitation Strategy Reduces Transfusion Requirements and Severe Postoperative Coagulopathy in Trauma Patients With Hemorrhagic Shock: Preliminary Results of a Randomized Controlled Trial. The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care, 70 (3), 652–663. doi: 10.1097/ta.0b013e31820e77ea

14. Baker, T. D., Baker, S. P., Haack, S. A. (2011). Trauma in the Russian Federation: Then and Now. The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care, 70 (4), 991–995. doi: 10.1097/ta.0b013e31820e27e6

Дата надходження рукопису 16.04.2015

**Дубров Сергей Александрович**, доктор медических наук, доцент, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, Національний медический університет імені А. А. Богомольца, бул. Шевченка, 13, г. Київ, Україна, 01601  
E-mail: sergii.dubrov@gmail.com

УДК 616.12:612.014.1-02:615.099:577.175.5]-092.9  
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.43305

## ВПЛИВ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ НА ЧУТЛИВІСТЬ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ СЕРЦЯ ПРИ ПОШКОДЖЕННІ АДРЕНАЛІНОМ В ТВАРИН ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ ТА АКТИВНОСТІ ГОНАД

© М. Р. Хара, О. В. Кузів, В. Є. Пелих

*Досліджено вплив гонадектомії та замісної гормонотерапії в шурів на чутливість до екзогенного та ендогенного ацетилхоліну при адреналіновому пошкодженні міокарда, використанні L-arginine та L-NAME. При введенні L-аргініну дефіцит статевих гормонів викликає зміни чутливості міокардіальних холінорецепторів, а L-NAME не впливає на чутливість холінорецепторів. Замісна гормонотерапія наближає закономірності холінореактивності серця*

**Ключові слова:** ацетилхолін, тривалість брадикардії, інтенсивність брадикардії, регуляція, стать, адреналінове пошкодження міокарда, гонадектомія, замісна гормонотерапія, оксид азоту

**Methods.** Experiments are conducted on 216 white mature rats of both sexes (180–240 g), which is modeled adrenaline myocardial damage (AMD) by intramuscular epinephrine administration (1 mg/kg). Activity of synthesis of nitric oxide is changed by administration of L-arginine donator (600 mg/kg) and non-selective inhibitor L-NAME (25 mg/kg) in the abdomen for 15 minutes to AMD reproduction [4]. Gonadectomy is performed surgically. Hormone replacement therapy after gonadectomy is conducted in females by administration of hexestrol (0.1 mg/kg) and progesterone (5 mg / rat), and in males – administration of testosterone (200 mg/100 g) [5, 6]. Research of heart sensitivity to exogenous acetylcholine animals is performed after administration of solution of acetylcholine chloride in the jugular vein. Chronotropic effect was assessed in intensity and duration of occurred bradycardia. Research of heart sensitivity to endogenous acetylcholine is performed by analyzing changes in heart rate at an electrical stimulation of the right vagus nerve [4]. The effect was evaluated by the intensity of bradycardia.

**Results.** Against the background of the administration of L-arginine, especially in the development of necrotic damage, deficiency of sex hormones increases the sensitivity of myocardial cholinergic receptors in males (IBaH increased by 39 % in the control, 5.7 and 3.2 times at 1 and 24 hours of experience) and a completely different reaction in females – a decline of 26.4 % (in control) 2.1 times to 1 hour and increased 2.1 times in 24 hours. Using L-NAME, change the background of hormones does not affect the sensitivity of cholinergic receptors, while the intensity of the release of acetylcholine in the synaptic cleft (the electrical stimulation n.Vagus) in females in a much greater extent than in males increase at gonadectomy, including development of adrenaline myocardial damage.

**Conclusions.** Males and females respond differently to change the sensitivity of cholinergic receptors and the intensity of the release of the neurotransmitter acetylcholine in the presynaptic cleft when used donator blocker system and nitric oxide. Gonadectomy showed a direct relationship of influence of nitric oxide system on the heart condition of cholinergic regulation of sex hormones, which showed excellent dynamics change. Substitutive hormone therapy most approximates the laws of choline reactivity of the heart, especially in the development of necrotic myocardium in the process to natural (under conditions of normal sex hormones)

**Keywords:** acetylcholine, bradycardia duration, bradycardia intensity, regulation, gender, adrenaline myocardial damage, gonadectomy, substitutive hormone therapy, nitric oxide

### 1. Вступ

Дослідженнями останніх років показано, що одним із чинників, які визначають наслідки негативних впливів на міокард, є стан стрес-лімітуючих систем організму, зокрема холінергічної. Так, при помірному переважанні активності холінергічної ланки автономної регуляції, патологічний процес в міокарді, який виникає на ґрунті гіпоксії, ішемії чи метаболічного дисбалансу, має більш сприятливий перебіг, рідше ускладнюється фатальними аритміями [1–3]. Експериментальні та клінічні дослідження доводять істотний кардіопротекторний вплив статевих гормонів притаманний як естрогенам, так і тестостерону [4–6].

На сьогоднішній день встановлено, що небезпека розвитку патології серця різко зростає в молодих осіб, у яких гормональний дисбаланс виникає на ґрунті гіперпродукції чи відносного переважання рівня андрогенів, при нестачі естрогенів внаслідок хірургічного видалення яєчників, при опроміненні чи запальних процесах статевих залоз, а в період природної менопаузи рівень естрогенів у жінок зменшується більш ніж удвічі. Той факт, що у значної кількості жінок в постменопаузі під час приступів стенокардії та при інфаркті міокарда рівень сироваткових естрогенів значно зростає, свідчить про невідомі границі між адаптаційними та патологічними гормональними зсувами [7–10].

Важливими слід вважати отримані дані щодо ролі оксиду азоту як кардіоваскулярного протектора під час стресу. Саме оксиду азота притаманні стрес-лімітуючі ефекти. Тим більше, що він забезпечує захист токсичного впливу стресових гормонів, пригнічує адренергічну і холінергічну стимуляцію, сприяє вазорелаксації і тим самим забезпечує захист серцево-судинної системи [11–14].

### 2. Обґрунтування дослідження

Вищенаведена статистика свідчить про надзвичайну важливість вивчення даної проблеми з метою зниження рівнів захворюваності і скорочення показників смертності через дані захворювання. Вивчення глибинних механізмів розвитку патології серцевого м'язу дозволить знайти шляхи застереження розвитку цих захворювань.

Залишаються не до кінця з'ясованими окремі механізми впливу оксиду азоту на формування холінергічних реакцій міокарда, що є важливою складовою формування стрес-лімітуючих адаптаційно-компенсаторних змін в організмі при стресі, гіперадrenalінемії, ішемії чи гіпоксії міокарда. Недослідженою на сьогодні є залежність таких змін від активності статевих залоз та рівня статевих гормонів.

Дане дослідження виконано в рамках планової НДР кафедри патологічної фізіології ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського „Медицинські закономірності та інформаційні моделі перебігу патологічних процесів при різних функціональних умовах та їх корекція” номер державної реєстрації 0107U114462.

### 3. Мета роботи

Встановити чутливість до екзогенного та ендogenous ацетилхоліну пошкодженого адреналіном серця у тварин різної статі при змінній активності системи оксиду азоту та гормонопродукуючої активності гонад.

### 4. Об'єкт і методи дослідження

Досліди провели на 216 білих статевозрілих щурах обох статей (180–240 г), яким моделювали адреналінове пошкодження міокарда (АПМ) внутрішньом'язовим введенням адреналіну (1 мг/кг). Активність синтезу оксиду азоту змінювали введенням донатора L-аргініну (600 мг/кг) та неселективного блокатора L-NAME (25 мг/кг) в черевну порожнину за 15 хвилин до відтворення АПМ [4]. Гонадектомію (ГЕ) проводили хірургічним методом. Замісну гормонотерапію (ЗГТ) після гонадектомії проводили шляхом щоденного введення протягом 28 днів в черевну порожнину в самок гексестролу в дозі 0,1 мг/кг та прогестерону в дозі 5 мг/щура, а в самців – шляхом введення тестостерону в дозі 200 мкг/100 гр. Тварин поділили на 3 групи (ЗГ – щури з АПМ зі збереженими гонадами, ГЕ – гонадектомовані щури з АПМ, ЗГТ – щури з АПМ при проведенні гормонозамісної терапії). Щурів досліджували на 1-шу та 24-ту годину [15, 16]. Дослідження чутливості серця до екзогенного ацетилхоліну проводили тваринам, що знаходились під тіопенталовим наркозом, яким хірургічним шляхом здійснювали доступ до зовнішньої яремної вени і вводили струминно в напрямку до серця розчин ацетилхоліну хлориду, виготовлений (ex tempore) на основі 0,9 % розчину хлориду натрію з розрахунку 50 мкг/кг в об'ємі не більше 0,5 мл. Хронотропний ефект оцінювали за інтенсивністю ( $IB_{AX}$ ) та тривалістю ( $TB_{AX}$ ) брадикардії, яка виникала при цьому. Вивчення чутливості серця до ендogenous ацетилхоліну проводили аналізуючи зміни частоти серцевих скорочень у відповідь на електричне подразнення периферичного відділка правого блукаючого нерва приладом ЭСЛ-2 протягом 60 с електричними імпульсами тривалістю 1 мс, частотою 50 Гц, амплітудою 5 В, затримка імпульсів становила 1 мс [17]. Ефект оцінювали за інтенсивністю брадикардії ( $IB_{n.v.}$ ). Усі експерименти та евтаназію щурів проводили відповідно до „Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджених з положеннями “Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1986). Отримані результати піддавали статистичній обробці для визначення середнього арифметичного ( $M$ ), стандартної похибки середнього арифметичного ( $m$ ), критерію Ст'юдента ( $t$ ). Достовірно вважали відмінність при значенні  $p < 0,05$ .

### 5. Результати досліджень та їх обговорення

Внутрішньовенне введення ацетилхоліну у яремну вену з наступним аналізом інтенсивності брадикардії відображає опосередковано стан чутливості холінорецепторів на постсинаптичній мембрані блукаючого нерва.

Реакція серця на введення кардіотоксичної дози адреналіну за умов активації системи оксиду азоту препаратом L-аргінін у тварин обох статей характеризувалась зменшенням інтенсивності брадикардії на екзогенний ацетилхолін – в 3,3 та 1,7 рази у самців (через 1 та 24 години відповідно), та 2 рази у самок (через добу після введення препарату) (таб. 1). Оскільки у вихідному стані чутливість холінорецепторів у інтактних самок в 1,5 рази нижча ніж у самців, зрозумілим і логічним є той факт, що інтенсивність брадикардії на екзогенний ацетилхолін у останніх через 1 годину після введення адреналіну була нижчою в 2,5 рази та при синергічних але інтенсивніших змінах в 1,8 рази вищою на 24 годину експерименту.

У GE тварин характер реакції серця на введення симпатолітика змінився кардинально – інтенсивність брадикардії збільшувалась і в самців (28,8 % та 36,5 % на 1 та 24 год дослідю відповідно) і в самок – в 1,7 рази (окрім 1 години в останніх, коли аналізований показник знизився на 24 %). При цьому слід відмітити, що у самок чутливість холінорецепторів була суттєво нижчою на відміну від самців на всіх етапах спостереження (в 2,8, 4,8, 2,3 рази відповідно у контролі, на 1 та 24 годину експерименту).

У ЗГТ шурів за умов активації системи оксиду азоту, введення адреналіну супроводжувалось у самців зниженням через 1 годину а у самок збільшенням на 21,5 % через 1 та на 32,3 % через 24 години інтенсивності брадикардії на екзогенний ацетилхолін. При порівнянні між собою ЗГ та ЗГТ тварин, виявилось що абсолютні цифри аналізованого показника та його динаміка наблизились внаслідок відновлення фону статевих гормонів до природніх умов. Достовірними відмінності були лише в контрольних (різниця 23 %), та через 1 годину експерименту (на 40 %) в самців та на 24 годину після введення адреналіну у самок (в 2,8 рази вище ніж у ЗГ).

У ЗГ тварин обох статей на фоні активованої системи оксиду азоту внаслідок дії адреналіну тривалість

брадикардії збільшилась через 1 годину в 1,9 рази у самців та в 1,5 рази у самок, та залишилась на тому ж рівні до 24 години. Відповідно до цього різниця між самцями і самками становила 22 % (вище в останніх) (табл. 2).

У GE самців шурів за таких же умов адреналін викликав через 1 годину збільшення аналізованого показника на 26 %, на 24 год – на 22,1 %. У самок на відміну від самців тривалість брадикардії зменшилась в 1,7 рази (на 1 годину) та залишилась на цьому ж рівні через 24 години після введення симпатоміметика. Тому відмінність між статями становила – на 16,6 %, 2,5 та 1,5 рази менше у самок, ніж у самців (у контрольних шурів, на 1 та 24 годину експерименту відповідно).

При порівнянні ЗГ та ЗГТ тварин, виявилось, що у ЗГТ самок на всіх етапах спостереження тривалість брадикардії (контрольні, 1 та 24 година спостереження) була вищою від тварин з природнім фоном статевих гормонів (в 1,9, 1,5 та 2 рази відповідно). У ЗГТ самців спостерігалась дещо інша картина – в контрольних тварин аналізований показник був на 63,2 % вищий, на 1 годину модельованої патології – 18,2 % нижчий, та на 24 годину експерименту на 24,1 % вищим за такий показник у ЗГ тварин такої ж статі.

Реакція серця ЗГ самців та на фоні активації системи оксиду азоту внаслідок дії кардіотоксичної дози адреналіну характеризувалась зменшенням на 1 годину в 2,1 рази інтенсивності брадикардії на електричне подразнення блукаючого нерва. До 24 години експерименту вказаний показник збільшився і став переважати значення контрольних тварин в 2,4 рази. У самок внаслідок дії симпатоміметика в таких ж умовах в обидва періоди (1 і 24 година спостереження) інтенсивність брадикардії зросла в 2,5 та 2,6 рази відповідно. При порівнянні тварин різної статі, виявилось, що у самок аналізований показник за абсолютними значеннями значно переважав у самців (в 3,5 рази в контрольних, у 18,4 рази на 1 годину, та в 3,7 рази на 24 годину дослідю (табл. 3).

Таблиця 1

Значення інтенсивності брадикардії при екзогенному введенні ацетилхоліну в шурів різної статі при адреналіновому пошкодженні серця на тлі L-аргініну

Групи	Самці (♂)			Самки (♀)		
	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
<b>ІБХ</b>						
ЗГ	4,57±0,28	1,45±0,05*	2,70±0,31*	3,07±0,10#	3,55±0,27#	1,50±0,10*#
GE	6,36±0,30^	8,19±0,28*^	8,68±0,13*^	2,26±0,05#^	1,71±0,05*#^	3,80±0,08*#^
ЗГТ	3,52±0,10^	2,03±0,06*^	3,32±0,05	3,16±0,05#	3,84±0,09*#	4,18±0,06*#^

Примітки: \* – достовірна (p<0,05) відмінність від контролю; # – між статями; ^ – відносно тварин зі береженими гонадами (ЗГ)

Таблиця 2

Значення тривалості брадикардії при екзогенному введенні ацетилхоліну в шурів різної статі при адреналіновому пошкодженні серця на тлі L-аргініну

Групи	Самці (♂)			Самки (♀)		
	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
<b>ТБХ</b>						
ЗГ	19,3±1,8	37,3±2,2*	22,8±1,8	19,0±1,3	29,1±0,9*#	19,6±1,2
GE	43,5±1,3^	54,8±1,1*^	53,1±0,9*^	36,3±1,3#^	21,7±0,5*#^	34,4±1,3#^
ЗГТ	31,5±1,3^	30,5±0,5^	28,3±1,4^	35,8±0,9#^	43,7±1,0*#^	38,7±1,4#^

Примітки: \* – достовірна (p<0,05) відмінність від контролю; # – між статями; ^ – відносно тварин зі береженими гонадами (ЗГ)

У ГЕ тварин обох статей характер динаміки аналізованого показника не змінився – інтенсивність брадикардії на електричну стимуляцію блукаючого нерва після введення адреналіну зростала. Спільним також було і зменшення інтенсивності самої реакції, – на 1 та 24 годину експерименту вказаний показник зріс 1,2 раза і 1,3 раза (у самців відповідно) та 1,4 раза і 1,3 раза (у самок). При цьому відповідно була і менша різниця між статями – менший показник в 1,8, 2,9 та 1,7 раза відповідно у самок ніж у самців. Інтенсивність брадикардії у контрольних самців не змінилась внаслідок кастрації, при розвитку адреналінового пошкодження вона спочатку на 1 годину збільшилась в 2,1 раза, а на 24 годину знизилась в 2,3 раза. В той же ж час у самок при таких самих умовах аналізований показник різко знизився на всіх етапах дослідження – в 7,7 раза у групі контролю, в 25,8 та в 14,8 раза через 1 та 24 години відповідно після введення кардіотоксичної дози симпатоміметика.

У ЗГТ самців під впливом адреналіну інтенсивність брадикардії внаслідок стимуляції вивільнення ендogenous ацетилхоліну достовірно знизилась в 2,3 раза лише на 24 годину експерименту, в той час, як у самок через 1 годину після введення симпатоміметика показник спочатку збільшився в 1,8 раза і вже аж на 24 годину став нижчим за контроль в 1,7 раза. Внаслідок цього спостерігалась різниця між статями – в контрольних самок інтенсивність брадикардії була вища в 1,5 раза, на 1 та 24 години – відповідно в 2,8 та 2,1 раза. Порівняння між ЗГ та ЗГТ тваринами показало, що у ЗГТ самців вище в 1,5 і 3,2 раза відповідно у контролі та на 1 годину адреналінового пошкодження, на 24 години – зменшення в 3,7 раза, у ЗГТ самок – зниження в 1,4, 2,0 та 6,4 раза.

Внутрішньовенне введення ацетилхоліну у яремну вену у самців зі збереженими монадами (ЗГ), яким блокували синтазу оксиду азоту препаратом L-NAME, супроводжувалось зменшенням інтенсив-

ності брадикардії в 2,1 раза через 1 годину після введення адреналіну із поверненням до рівня контролю на 24 години. У самок даний показник також знижувався за цих умов – в 1,9 та 1,5 раза через 1 та 24 години відповідно після введення симпатоміметика. В результаті цього виявилось, що самки менше в 1,5, 1,4, та 1,9 раза реагували брадикардією на екзогенне введення ацетилхоліну порівняно зі самцями відповідно в контрольних, тварин на 1 та 24 години від початку експерименту (табл. 4).

У гонадектомованих щурів (ГЕ) серце аналогічно до ЗГ тварин реагувало зниженням брадикардії на введення адреналіну – у самців в 2,2 раза та на 18,3 % відповідно на 1 та 24 години дослідження, у самок – в 1,7 раза та 30,3 %. Самки більше реагували зниженням аналізованого показника, ніж самці – в 1,5 раза у контролі, 15,3 % на 1 та в 1,8 раза на 24 години після введення некрозогенної дози адреналіну.

Проаналізувавши реакцію серця гонадектомованих тварин, яким проводили замісну гормонотерапію статевими гормонами (ЗГТ) – інтенсивність брадикардії зменшується порівняно з контрольними у самців в 1,8 раза та на 7,6 % (через 1 та 24 години відповідно від початку експерименту), а у самок в 1,8 раза та на 30 %. Логічна і різниця між статями – у самок на 29,6 %, 29,4 %, та в 1,9 раза менший аналізований показник від самців відповідно в контрольних, на 1 та 24 години експерименту.

Серце ЗГ самців при блокаді системи оксиду азоту не реагували на введення адреналіну зміною тривалості брадикардії, в той час, як на 1 та на 24 години експерименту у самок даний показник знизився в 1,9 раза та на 19,8 % відповідно. Тривалість брадикардії у самок при цьому у самок була вищою від самців в 1,9 раза у вихідному стані, тобто без дії симпатоміметика, та на 51,6 % через 24 після його введення (табл. 5).

Таблиця 3

Значення інтенсивності брадикардії при подразненні блукаючого нерва в щурів різної статі при адреналіновому пошкодженні серця на тлі L-аргініну

Групи	Самці (♂)			Самки (♀)		
	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
<b>ІБnV</b>						
ЗГ	3,48±0,42	1,64±0,11*	8,35±1,09*	12,08±1,52#	30,22±1,88*#	30,82±1,96*#
ГЕ	2,81±0,13	3,40±0,04*^	3,56±0,05*^	1,57±0,04#^	1,17±0,02*#^	2,09±0,01*#^
ЗГТ	5,22±0,06^	5,28±0,06^	2,26±0,05*^	8,40±0,06#^	14,93±0,17*#^	4,81±0,10*#^

Примітки: \* – достовірна (p<0,05) відмінність від контролю; # – між статями; ^ – відносно тварин зі збереженими гонадами (ЗГ)

Таблиця 4

Значення інтенсивності брадикардії при екзогенному введенні ацетилхоліну в щурів різної статі при адреналіновому пошкодженні серця на тлі L-NAME

Група	Самці (♂)			Самки (♀)		
	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
<b>ІБах</b>						
ЗГ	3,63±0,28	1,71±0,17*	3,04±0,20	2,37±0,08#	1,26±0,09*#	1,59±0,10*#
ГЕ	3,66±0,08	1,70±0,05*	2,99±0,06*	2,41±0,07#	1,44±0,01*#	1,68±0,07*#
ЗГТ	3,41±0,05	1,87±0,09*	3,15±0,05*	2,40±0,08#	1,32±0,06*#	1,68±0,09*#

Примітки: \* – достовірна (p<0,05) відмінність від контролю; # – між статями; ^ – відносно тварин зі збереженими гонадами (ЗГ)

ГЕ самці на такому ж фоні (блокада синтази монооксиду нітрогену L-NAME) відреагували на введення адреналіну через 1 та 24 години зменшенням тривалості брадикардії на 7,8 % та 28,6 % відповідно, самки – в 1,5 та в 1,6 раза. Попри інтенсивнішу реакцію серця самок, тривалість брадикардії у них всеодно була вищою від самців – на 44 % у контрольних та 27,3 % через 24 години від введення адреноміметика. В результаті цього у контрольних та на 1 годину досліду ГЕ самців тривалість брадикардії була вищою на 7,8 % та 28,6 % відповідно від ЗГ особин. У самок достовірним було переважання тривалості брадикардії через 1 та 24 години експерименту від таких з природнім фоном статевих гормонів на 39 % та 14,5 % відповідно.

Введення адреналіну за умов блокади системи оксиду азоту ЗГТ самців і у самок забезпечив зниження тривалості брадикардії в 1,6 раза і на 17,5 % та 24,6 % і 32,5 % на 1 та 24 години досліду відповідно. У самок при цьому тривалість за всіх періодів (контроль, 1 та 24 години від введення адреналіну) вказаний показник був більшим від такого у самців – в 1,5, 1,8, та на 22,9 % відповідно. Аналіз різниці показника в даних щурів відносно ЗГ тварин показав, що в перших, а саме контрольних самців, тривалість брадикардії була вища на 29 %, через 1 годину після введення симпатоміметика – на 22,3 % нижча. У самок достовірними були лише зміни на 1 годину експерименту – аналізований показник був в 1,5 раза вищим від такого у тварин аналогічної статі зі збереженими гонадами.

У ЗГ самців, яким вводили L-NAME, внаслідок введення некрозогенної дози адреналіну, показник інтенсивності брадикардії на електричне подразнення

електричним струмом блукаючого нерва знизився на 1 годину в 2,2 раза, на 24 години – в 2,3 раза, а у самок достовірно не змінився (табл. 6).

Тому, якщо порівняти тварин різної статі між собою, то інтенсивність брадикардії при електричному подразненні n.Vagus у самок вище 1,4, 1,7 та 1,5 раза вища, ніж відповідно у контрольних, самців через 1 та 24 години після введення симпатоміметика.

У ГЕ тварин за таких самих умов інтенсивність брадикардії знижувалась після введення адреналіну – у самців в 1,5 та 1,6 раза на 1 та 24 години розвитку некрозу в серці порівняно з контролем, у самок на 10,5 % та 15,7 % відповідно. Така реакція серця щурів хоч і зменшила відмінність між статями, проте у самок даний показник був всеодно достовірно нижчим ніж у самців (на 10,1 % у контрольних, на 25,4 % та 22,2 % відповідно на 1 та 24 години досліду). Разом з тим, порівняння ГЕ і ЗГ тварин показало, що у контрольних ГЕ самців інтенсивність брадикардії на ендogenous ацетилхолін була в 2,6 раза нижчою, через 1 годину після введення адреналіну – в 1,8 раза, через 24 години – 1,2 раза, а в самок – в 2,1, 2,5, та 2,3 раза відповідно.

При аналізі результатів, отриманих в експерименті на ЗГТ тваринах, адреналін викликав зниження інтенсивності брадикардії на електричну стимуляцію блукаючого нерва в самців через 1 годину на 23,9 % та на 37,1 %, а у самок лише на 1 годину досліду – на 14,5 % порівняно з контролем. При цьому слід відмітити, що аналізований показник самок у контролі був нижчим від самців на 26,7 %, на 1 годину некротичного пошкодження – на 17,6 %, а на 24 години досліду навпаки вищим на 11,7 %. Ще одним підтвердженням були дані, отримані при порівнянні ЗГ і ЗГТ тварин.

Таблиця 5

Значення тривалості брадикардії при екзогенному введенні ацетилхоліну в щурів різної статі при адреналіновому пошкодженні серця на тлі L-NAME

Групи	Самці (♂)			Самки (♀)		
	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
<b>ТБх</b>						
ЗГ	28,3±1,1	30,1±1,7	27,7±1,3	52,4±2,8#	26,9±1,6*	42,0±2,3##
ГЕ	39,5±0,7^	36,4±0,7*^	28,2±0,9*	56,9±1,1#	37,4±0,7*^	35,9±1,3*#^
ЗГТ	36,5±0,9^	23,4±0,7*^	30,1±0,6*	54,8±0,9#	41,3±1,2*#^	37,0±1,0*#

Примітки: \* – достовірна (p<0,05) відмінність від контролю; # – між статями; ^ – відносно тварин зі збереженими гонадами (ЗГ)

Таблиця 6

Значення інтенсивності брадикардії при подразненні блукаючого нерва в щурів різної статі при адреналіновому пошкодженні серця на тлі L-NAME

Групи	Самці (♂)			Самки (♀)		
	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год	Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
<b>ІБнV</b>						
ЗГ	16,04±0,86	7,39±0,13*	7,02±0,27*	11,85±0,93#	12,41±1,09#	10,77±0,85#
ГЕ	6,25±0,06^	4,01±0,04*^	3,88±0,06*^	5,62±0,06#^	5,03±0,04*#^	4,74±0,06*#^
ЗГТ	13,76±0,32^	10,47±0,52*^	8,65±0,07*^	10,09±0,23#	8,63±0,18*#^	9,66±0,29#

Примітки: \* – достовірна (p<0,05) відмінність від контролю; # – між статями; ^ – відносно тварин зі збереженими гонадами (ЗГ)

В контрольних ЗГТ самців інтенсивність брадикардії була на 14,2 % нижча, ніж у тварин тої ж статі зі збереженими гонадами, через 1 та 24 години після введення адреноміметика на 41,7 % та 23,2 % вища відповідно, у самок достовірним було зниження показника на 30,5 % тільки на 1 годину експерименту.

## 6. Висновки

Отже, самці і самки по-різному реагують зміною чутливості холінорецепторів та інтенсивністю вивільнення нейромедіатора ацетилхоліну в пресинаптичні щілини за умови використання донатора та блокатора системи оксиду азоту. В самок в значно більшій мірі ніж у самців збільшують інтенсивність вивільнення ацетилхоліну в синаптичні щілини, в тому числі і при розвитку адреналінового пошкодження міокарда. Гонадектомія показала пряму залежність впливу системи оксиду азоту на стан холінергічної регуляції серця від статевих гормонів, про що свідчила відмінна динаміка змін. Замісна гормонотерапія у гонадектомованих самок і самців хоч і не відновлює повністю, проте максимально наближає до закономірності холінореактивності серця.

## Література

- Ondicova, K. Multilevel interactions between the sympathetic and parasympathetic nervous systems: a mini-review [Text] / K. Ondicova, B. Mravec // *Endocrine Regulations*. – 2010. – Vol. 44, Issue 2. – P. 69–75. doi: 10.4149/endo\_2010\_02\_69
- Tracey, K. J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway [Text] / K. J. Tracey // *Journal of Clinical Investigation*. – 2007. – Vol. 117, Issue 2. – P. 289–296. doi: 10.1172/jci30555
- Xiong, J. Cholinergic agonists may produce preservation of myocardial ischaemia reperfusion injury [Text] / J. Xiong, F. S. Xue, Y. C. Xu et al. // *Medical Hypotheses*. – 2009. – Vol. 73, Issue 3. – P. 312–314. doi: 10.1016/j.mehy.2009.03.026
- Bae, S. Gender differences in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in adult rat hearts: focus on Akt and protein kinase C signaling [Text] / S. Bae, L. Zhang. // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2005. – Vol. 315, Issue 3. – P. 1125–1135. doi: 10.1124/jpet.105.090803
- Perusquía, M. Androgens induce relaxation of contractile activity in pregnant human myometrium at term: a nongenomic action on L-type calcium channels [Text] / M. Perusquía, E. Navarrete, J. Jasso-Kamel, L. M. Montaña // *Biology of Reproduction*. – 2005. – Vol. 73, Issue 2. – P. 214–221. doi: 10.1095/biolreprod.104.036954
- Yaron, M. Effect of testosterone replacement therapy on arterial stiffness in older hypogonadal men [Text] / M. Yaron, Y. Greenman, J. B. Rosenfeld et al. // *European Journal of Endocrinology*. – 2009. – Vol. 160, Issue 5. – P. 839–846. doi: 10.1530/eje-09-0052
- Laughlin, G. A. Low serum testosterone and mortality in older men [Text] / G. A. Laughlin, E. Barrett-Connor, J. Bergstrom // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2008. – Vol. 93, Issue 1. – P. 68–75. doi: 10.1210/jc.2007-1792

8. Сметник, В. П. Артериальная гипертензия у женщин в пери- и постменопаузе (часть I) (Половые особенности и роль дефицита эстрогенов) [Текст] / В. П. Сметник, Л. М. Ильина // *Климактерий*. – 2007. – № 1. – С. 5–9.

9. Тихомиров, А. Л. Заместительная гормональная терапия в физиологической и хирургической постменопаузе [Текст] / А. Л. Тихомиров // *Фарматека*. – 2007. – № 10. – С. 37–41.

10. Bolego, C. Selective agonists of estrogen receptor isoforms [Text] / C. Bolego, E. Vegeto, C. Pinna, A. Maggi et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2006. – Vol. 26. – P. 2192–2199.

11. Fellet, A. L. Autonomic regulation of pacemaker activity: role of heart nitric oxide synthases [Text] / A. L. Fellet, A. M. Balaszczyk, C. Arranz et al. // *AJP: Heart and Circulatory Physiology*. – 2006. – Vol. 291, Issue 3. – P. 1246–1254. doi: 10.1152/ajpheart.00711.2005

12. Moncada, S. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology [Text] / S. Moncada, E. A. Higgs // *British Journal of Pharmacology*. – 2006. – Vol. 147, Issue 1. – P. 193–201. doi: 10.1038/sj.bjp.0706458

13. Мойбенко, О. О. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань [Текст] / О. О. Мойбенко, В. Ф. Сагач, М. М. Ткаченко та ін. // *Фізіол. журн.* – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 11–30.

14. Loyer, X. 17β-Estradiol Regulates Constitutive Nitric Oxide Synthase Expression Differentially in the Myocardium in Response to Pressure Overload [Text] / X. Loyer, T. Damy, Z. Chvojková, E. Robidel, F. Marotte, P. Oliviero et al. // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148, Issue 10. – P. 4579–4584. doi: 10.1210/en.2007-0228

15. Хара, М. Р. Вплив гонадектомії та гормонозамісної терапії на показники математичного аналізу ритму пошкодженого адреналіном серця самок шурів [Текст] / М. Р. Хара, В. С. Пелих // *Вісник наукових досліджень*. – 2009. – № 3. – С. 74–76.

16. Хара, М. Р. Оксид азоту та серцево-судинна система (огляд літератури) [Текст] / М. Р. Хара, А. М. Дорохіна // *Здобутки клініч. та експер. мед.* – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 14–19.

17. Хара, М. Р. Вплив кастрації на холінергічні реакції серця шурів різної статі в умовах розвитку адреналінової міокардіодистрофії [Текст] / М. Р. Хара // *Вісн. наук. досл.* – 2004. – № 1. – С. 91–93.

## References

- Ondicova, K., Mravec, B. (2010). Multilevel interactions between the sympathetic and parasympathetic nervous systems: a minireview. *Endo*, 44 (2), 69–75. doi: 10.4149/endo\_2010\_02\_69
- Tracey, K. J. (2007). Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *Journal of Clinical Investigation*, 117 (2), 289–296. doi: 10.1172/jci30555
- Xiong, J., Xue, F. S., Xu, Y. C., Yang, Q. Y., Liao, X., & Wang, W. L. (2009). Cholinergic agonists may produce preservation of myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Medical Hypotheses*, 73 (3), 312–314. doi: 10.1016/j.mehy.2009.03.026
- Bae, S. (2005). Gender Differences in Cardioprotection against Ischemia/Reperfusion Injury in Adult Rat Hearts: Focus on Akt and Protein Kinase C Signaling. *Journal of Phar-*

macology and Experimental Therapeutics, 315 (3), 1125–1135. doi: 10.1124/jpet.105.090803

5. Perusquia, M. (2005). Androgens Induce Relaxation of Contractile Activity in Pregnant Human Myometrium at Term: A Nongenomic Action on L-Type Calcium Channels. *Biology of Reproduction*, 73 (2), 214–221. doi: 10.1095/biolreprod.104.036954

6. Yaron, M., Greenman, Y., Rosenfeld, J. B., Izhakov, E., Limor, R., Osher, E. et al. (2009). Effect of testosterone replacement therapy on arterial stiffness in older hypogonadal men. *European Journal of Endocrinology*, 160 (5), 839–846. doi: 10.1530/eje-09-0052

7. Laughlin, G. A., Barrett-Connor, E., Bergstrom, J. (2008). Low Serum Testosterone and Mortality in Older Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93 (1), 68–75. doi: 10.1210/jc.2007-1792

8. Smetnik, V. P., Ilina, L. M. (2007). Hypertension in women in perimenopausal and postmenopausal women (Part I) (Sexual features and the role of estrogen deficiency). *Menopause*, 1, 5–9.

9. Tikhomirov, A. L. (2007). Hormone replacement therapy in postmenopausal women physiological and surgical. *Farmateka*, 10, 37–41.

10. Bolego, C., Vegeto, E., Pinna, C., Maggi, A. (2006). Selective agonists of estrogen receptor isoforms. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26, 2192–2199.

11. Fellet, A. L. (2006). Autonomic regulation of pacemaker activity: role of heart nitric oxide synthases. *AJP: Heart*

and Circulatory Physiology, 291 (3), 1246–1254. doi: 10.1152/ajpheart.00711.2005

12. Moncada, S., Higgs, E. A. (2006). The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *British Journal of Pharmacology*, 147 (1), 193–201. doi: 10.1038/sj.bjp.0706458

13. Moibenko, A. A., Sagach, V. F., Tkachenko, M. N. et al. (2004). The fundamental mechanisms of action of nitric oxide on the cardiovascular system as the basis of pathogenetic treatment of diseases. *Physiol. Zh.*, 50 (1), 11–30.

14. Loyer, X., Damy, T., Chvojikova, Z., Robidel, E., Marotte, F., Oliviero, P. et al. (2007). 17 $\beta$ -Estradiol Regulates Constitutive Nitric Oxide Synthase Expression Differentially in the Myocardium in Response to Pressure Overload. *Endocrinology*, 148 (10), 4579–4584. doi: 10.1210/en.2007-0228

15. Khara, M. R., Pelyh, V. E. (2009). Influence of castration and Hormonal replacement therapy on the performance of mathematical analysis of heart rhythm damaged adrenaline female rats. *Bulletin of scientific research*, 3, 74–76.

16. Khara, M. R., Dorohina, A. M. (2010). Nitric oxide and cardiovascular system (literature review). *Achievements clinical and expert. med.*, 12 (1), 14–19.

17. Khara, M. R. (2004). Influence of castration on heart cholinergic response of rats of different sex in the development of adrenal myocardiodystrophy. *Journal of scientific researches*, 1, 91–93.

*Дата надходження рукопису 14.04.2015*

**Хара Марія Романівна**, доктор медичних наук, професор, кафедра здоров'я людини, фізичної реабілітації та безпеки життєдіяльності Тернопільський національний педагогічний університет ім. В. Гнатюка, вул. Максима Кривоноса, 2, м. Тернопіль, Україна, 46027  
E-mail: khara\_m@list.ru

**Кузів Олег Володимирович**, асистент, кафедра загальної та малоінвазивної хірургії, Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46000  
E-mail: oleg21-83@ukr.net

**Пелих Володимир Євгенович**, кандидат медичних наук, кафедра патологічної фізіології, Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46000  
E-mail: drtryton83@mail.ru