

ЛІТЕРАТУРА

1. *Effects of cholecystokinin CCK-8, CCK-33, and gastric inhibitory polypeptide (GIP) on basal and meal-stimulated pancreatic hormone secretion in man* / B. Ahren, M. Pettersson, K. Uvnäs-Moberg et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1991. — Vol. 13. — P. 153-1615.
2. *Funakoshi A. Cholecystokinin and cholecystokinin receptor* // *Nippon. Rinsho.* — 1996. — Vol. 54. — P. 1097-1103.
3. *Blevins E. J., Stanley G. B., Reidelberger R. D. Brain regions where cholecystokinin suppresses feeding in rats* // *Brain Res.* — 2000. — Vol. 860. — P. 1-10.
4. *Defect in pancreatic exocrine and endocrine response to CCK in genetically diabetic OLETF rats* / I. Tachibana, T. Akiyama, K. Kanagawa et al. // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 270, N 4. — Pt. 1. — P. G730-G737.
5. *Multiple regulatory elements result in regional specificity in circadian rhythms of neuropeptide expression in mouse SCN* / R. Silver, A. I. Sookhoo, J. LeSauter et al. // *Neuroreport.* — 1999. — Vol. 10, N 15. — P. 3165-3174.
6. *Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Василенко Г. В. Изменения эндокринной части поджелудочной железы белых лабораторных крыс при сахарном диабете, адаптации к гипоксии и их сочетании (иммуноцитохимическое исследование)* // *Морфология.* — 1996. — № 1. — С. 91-94.
7. *Абрамов А. В. Вплив хронічного введення холецистокініну на функціональний стан бета-клітин підшлункової залози щурів в нормі і при експериментальному цукровому діабеті* // *Ендокринологія.* — 1997. — Т. 2, № 2. — С. 36-40.
8. *Endocrinology and metabolism* / P. Felig, J. D. Baxter, A. E. Broadus, L. A. Broadus. — N.Y.: McGraw-Hill, 1995.
9. *Pathways of Fos expression in locus ceruleus, dorsal vagal complex, and PVN in response to intestinal lipid* / H. Monnikes, G. Lauer, C. Bauer et al. // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 273, N 6. — Pt. 2. — P. R2059-R2071.

УДК 616.12-008.318-085.22-02-073.96]-092.9

М. Р. Хара

ВПЛИВ ТРАЗИКОРУ НА ЧАСТОТУ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ І ПОКАЗНИКИ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЇ НЕКАСТРОВАНИХ ТА КАСТРОВАНИХ САМЦІВ І САМОК ЩУРІВ

Тернопільська державна медична академія ім. І. Я. Горбачевського

Вступ

Відомо, що зміни гормонального статусу людини часто спричиняють розвиток серцево-судинної патології, порушення серцевого ритму [1], і одним із механізмів є активація адренорецепторів в умовах стресу. За даними [2], самці і самки тварин відрізняються за ступенем активації надниркових залоз в умовах фізіологічного стресу, що зумовлює кращу адаптацію самок. Різна стійкість міокарда самців і самок до дії токсичних доз адреналіну [3] є наслідком вищого контролю холінергічної ланки вегетативної нервової системи (ВНС) за діяльністю міокарда самок. Враховуючи, що одним із патогенетичних принципів протекції серця від стресорного ушкодження є застосування β-адреноблокаторів, нас зацікавила проблема особливостей холінергічного контролю міокарда тварин різної статі при їх застосуванні та вплив

кастрації на реактивність міокарда і ВНС.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведені на 10 некастрованих (НК) та 11 кастрованих (К) самцях (♂), на 12 некастрованих та 11 кастрованих самках (♀) лінії Вістар масою 170–220 г. Реакцію серця на внутрішньочеревинне (0,8 мг/кг) введення тразикору (ТР) оцінювали за динамікою ЧСС (через 5, 15, 30, 45, 60 хв, 24 год). Холінергічну регуляцію серця вивчали методом математичного аналізу кардіоінтервалограм за показниками Мо, АМо, ΔХ та ІН [4]. Кастрували тварин за методом [5]. Для статистичного аналізу користувалися критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Некастровані ♀ відрізнялися від НК ♂ більшим ΔХ та меншим ІН, що свідчить про переважання холінергічного

впливу ВНС на ритм серця (табл. 1). Тразикор зменшив ЧСС у НК ♂ вже на 5-й хвилині на 8,4 %. Брадикардія тривала 60 хв з максимальним ефектом на 45-й хвилині. У НК ♀ зменшення ЧСС на 5-ту хвилину становило 14,1 %, далі відбулося поступове наростання, відновлення на 60-й хвилині та переважання контрольованого рівня через добу. Математичний аналіз кардіоінтервалограм показав, що ТР спричинював збільшення величини Мо у НК ♂ також на 5-й хвилині, максимальну динаміку спостерігали на 45-й хвилині, а відновлення — через добу. Величина Мо у НК ♀ була більшою за контроль на 5-й та 15-й хвилині, далі спостерігали зменшення показника, проте відновлення відбулося лише через добу. Порівняння груп тварин довело, що на 45-й і 60-й хвилині та через добу величина Мо у НК ♂ була більшою, ніж у НК ♀. Зменшення величини АМо у НК ♂ спостерігали на 5,



Вплив тразикору на ЧСС та показники кардіоінтервалограми некастрованих самців і самок щурів

Показник	Контроль	5 хв	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	24 год	
ЧСС	♂	467±8 ¹	431±11 ²	430±8 ³	428±8 ⁴	423±8 ⁵	485±7 ⁷	
	♀	487±8 ⁸	427±5 ⁹	430±7 ¹⁰	440±5 ¹¹	457±7 ¹²	510±4 ¹⁴	
Мо, с	♂	0,128± ¹⁵ ±0,003	0,138± ¹⁶ ±0,003	0,138± ¹⁷ ±0,003	0,138± ¹⁸ ±0,002	0,142± ¹⁹ ±0,003	0,136± ²⁰ ±0,002	0,124± ²¹ ±0,001
	♀	0,121± ²² ±0,002	0,138± ²³ ±0,002	0,138± ²⁴ ±0,003	0,134± ²⁵ ±0,002	0,131± ²⁶ ±0,002	0,127± ²⁷ ±0,002	0,117± ²⁸ ±0,001
АМо	♂	23,3±0,8 ²⁹	19,1±0,7 ³⁰	22,8±1,2 ³¹	22,2±1,1 ³²	19,7±1,1 ³³	24,8±1,0 ³⁵	
	♀	21,9±0,4 ³⁶	17,8±0,8 ³⁷	16,6±0,8 ³⁸	16,6±0,8 ³⁹	18,7±0,5 ⁴⁰	21,2±0,7 ⁴²	
ΔX, с	♂	0,0088± ⁴³ ±0,0003	0,0111± ⁴⁴ ±0,0004	0,0095± ⁴⁵ ±0,0003	0,0108± ⁴⁶ ±0,0006	0,0110± ⁴⁷ ±0,0004	0,0110± ⁴⁸ ±0,0008	0,0082± ⁴⁹ ±0,0004
	♀	0,0110± ⁵⁰ ±0,0003	0,0133± ⁵¹ ±0,0006	0,0133± ⁵² ±0,0010	0,0132± ⁵³ ±0,0009	0,0124± ⁵⁴ ±0,0009	0,0142± ⁵⁵ ±0,0008	0,0098± ⁵⁶ ±0,0004
ІН	♂	10430±550 ⁵⁷	6453±661 ⁵⁸	8967±705 ⁵⁹	7669±474 ⁶⁰	6907±602 ⁶¹	12466±799 ⁶³	
	♀	8603±322 ⁶⁴	5016±364 ⁶⁵	5141±522 ⁶⁶	5087±435 ⁶⁷	6145±428 ⁶⁸	6333±469 ⁶⁹	

Примітка. P<0,05: P₁₋₂; P₁₋₃; P₁₋₄; P₁₋₅; P₁₋₆; P₈₋₉; P₈₋₁₀; P₈₋₁₁; P₈₋₁₂; P₈₋₁₄; P₁₅₋₁₆; P₁₅₋₁₇; P₁₅₋₁₈; P₁₅₋₁₉; P₁₅₋₂₀; P₂₂₋₂₃; P₂₂₋₂₄; P₂₂₋₂₅; P₂₂₋₂₆; P₂₂₋₂₇; P₆₋₁₃; P₇₋₁₄; P₁₉₋₂₆; P₂₀₋₂₇; P₂₁₋₂₈; P₂₉₋₃₀; P₂₉₋₃₃; P₂₉₋₃₄; P₃₆₋₃₇; P₃₆₋₃₈; P₃₆₋₃₉; P₃₆₋₄₀; P₃₆₋₄₁; P₃₁₋₃₈; P₃₂₋₃₉; P₃₅₋₄₂; P₄₃₋₄₄; P₄₃₋₄₆; P₄₃₋₄₇; P₄₃₋₄₈; P₅₀₋₅₁; P₅₀₋₅₂; P₅₀₋₅₃; P₅₀₋₅₅; P₅₀₋₅₆; P₄₃₋₅₀; P₄₄₋₅₁; P₄₅₋₅₂; P₄₆₋₅₃; P₄₈₋₅₅; P₄₉₋₅₆; P₅₇₋₅₈; P₅₇₋₆₀; P₅₇₋₆₁; P₅₇₋₆₂; P₅₇₋₆₃; P₆₄₋₆₅; P₆₄₋₆₆; P₆₄₋₆₇; P₆₄₋₆₈; P₆₄₋₆₉; P₅₇₋₆₉; P₅₉₋₆₆; P₆₀₋₆₇; P₆₃₋₇₀.

45 та 60-й хвилині. У НК ♀ величина АМо була меншою за контроль протягом години спостереження і вірогідно меншою за показник НК ♂ на 30-й та 45-й хвилині і через добу. Величина ΔX у НК ♂ була більшою за контроль на 5, 45 та 60-й хвилині, у НК ♀ — протягом 60 хв спостереження і переважала показник НК ♂ на всіх етапах дослідження.

Показник ІН у НК ♂ на 5-й хвилині зменшився, на 15-й зріс, далі спостерігали зменшення, що стало вірогідним лише на 45-й хвилині, а через 24 год переважав вихідний рівень. Некастровані ♀ прореагували на введення ТР значним зменшенням величини ІН, що відновився лише через 24 год. При порівнянні груп видно, що на 15-й та 30-й хвилині та через 24 год ІН НК ♀ був вірогідно менший, ніж у НК ♂.

Проведені дослідження довели, що ♂ і ♀ відрізняються за реакцією серця та ВНС на блокування β-адренорецепторів. Для НК ♂ характерним є розвиток тривалої брадикардії. Реакція ВНС характеризується активацією вагусних впливів за рахунок змен-

шення активності центрального контуру регуляції серцем та активацією впливів на пейсмейкери міокарда, пов'язані з дихальною активністю. Проте реакція, що виникає на 5-й хвилині, змінюється подальшою активацією адренергічної ланки ВНС, про що свідчить збільшення ІН (15-та і 30-та хвилини) за рахунок активації центрального контуру регуляції серця та обмеження вагусних впливів, пов'язаних з дихальною активністю. Таку реакцію НК ♂ можна пояснити внутрішнім симпатоміметичним ефектом ТР, що доводить значну роль адренергічних механізмів у регуляції серцевої діяльності самців. Відновлення вихідного ритму серця у них характеризувалося значним напруженням регуляторних механізмів внаслідок значної активації адренергічної ланки ВНС. Некастровані ♀, незважаючи на меншу тривалість брадикардії, реагують інтенсивнішим зниженням напруженості регуляторних систем внаслідок посилення вагусного контролю за серцем при відсутності внутрішнього симпатоміметичного ефекту

ТР і, незважаючи на розвиток тахікардії на останньому етапі дослідження, величина ІН не переважала контрольний показник. Дані експериментів показали, що для самок характерне домінування парасимпатичних впливів на діяльність серця з боку ВНС, а в самців переважає адренергічний контроль, що узгоджується з даними [2].

Для з'ясування ролі статевих гормонів у чутливості міокарда до ТР аналогічні дослідження провели на кастрованих тваринах. Побачили, що К ♂ реагують тривалою брадикардією (табл. 2) у відповідь на введення ТР і більш інтенсивною (20,4%), ніж НК ♂ (8,4%) і К ♀. Інтенсивність брадикардії у К ♀ така ж, як у НК ♀, проте тривалість була більшою і ЧСС не відновилася за 24 год. Отже, зниження концентрації андрогенів збільшує чутливість β-адренорецепторів серця самців до блокуючих впливів та нівелює внутрішній симпатоміметичний ефект. Математичний аналіз серцевого ритму показав, що у К ♂ ТР спричинює значне та тривале збільшення Мо, зменшення



Вплив тразикору на ЧСС та показники кардіоінтервалограми кастрованих самців і самок щурів

Показник	Контроль	5 хв	15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	24 год	
ЧСС	♂	460±4 ¹	361±6 ²	354±7 ³	359±6 ⁴	361±7 ⁵	476±6 ⁷	
	♀	507±8 ⁸	436±12 ⁹	424±7 ¹⁰	430±8 ¹¹	432±5 ¹²	483±7 ¹⁴	
Мо, с	♂	0,130± ¹⁵ ±0,002	0,167± ¹⁶ ±0,003	0,169± ¹⁷ ±0,003	0,168± ¹⁸ ±0,003	0,167± ¹⁹ ±0,004	0,168± ²⁰ ±0,004	0,126± ²¹ ±0,002
	♀	0,118± ²² ±0,002	0,140± ²³ ±0,002	0,141± ²⁴ ±0,003	0,141± ²⁵ ±0,002	0,139± ²⁶ ±0,002	0,139± ²⁷ ±0,002	0,125± ²⁸ ±0,002
Амо	♂	22,4±0,9 ²⁹	19,1±0,9 ³⁰	18,5±0,5 ³¹	17,9±0,9 ³²	18,9±0,9 ³³	23,7±1,0 ³⁵	
	♀	22,6±0,7 ³⁶	18,1±1,0 ³⁷	20,7±0,8 ³⁸	18,5±0,4 ³⁹	17,4±1,0 ⁴⁰	21,5±1,0 ⁴²	
ΔX, с	♂	0,0100± ⁴³ ±0,0006	0,0139± ⁴⁴ ±0,0005	0,0132± ⁴⁵ ±0,0009	0,0142± ⁴⁶ ±0,0008	0,0135± ⁴⁷ ±0,0007	0,0133± ⁴⁸ ±0,0006	0,0085± ⁴⁹ ±0,0007
	♀	0,0128± ⁵⁰ ±0,0009	0,0122± ⁵¹ ±0,0009	0,0137± ⁵² ±0,0009	0,0123± ⁵³ ±0,0008	0,0140± ⁵⁴ ±0,0009	0,0130± ⁵⁵ ±0,0010	0,0105± ⁵⁶ ±0,0004
ІН	♂	9170±913 ⁵⁷	4250±325 ⁵⁸	4376±341 ⁵⁹	3851±279 ⁶⁰	4301±333 ⁶¹	4411±286 ⁶²	10631±1020 ⁶³
	♀	7763±570 ⁶⁴	4821±441 ⁶⁵	5582±515 ⁶⁶	5567±385 ⁶⁷	4736±529 ⁶⁸	5437±744 ⁶⁹	8430±729 ⁷⁰

Примітка. P<0,05: P₁₋₂; P₁₋₃; P₁₋₄; P₁₋₅; P₁₋₆; P₆₋₇; P₈₋₉; P₈₋₁₀; P₈₋₁₁; P₈₋₁₂; P₈₋₁₃; P₈₋₁₄; P₁₋₈; P₂₋₉; P₃₋₁₀; P₄₋₁₁; P₅₋₁₂; P₆₋₁₃; P₁₅₋₁₆; P₁₅₋₁₇; P₁₅₋₁₈; P₁₅₋₁₉; P₁₅₋₂₀; P₂₂₋₂₃; P₂₂₋₂₄; P₂₂₋₂₅; P₂₂₋₂₆; P₂₂₋₂₇; P₁₅₋₂₂; P₁₆₋₂₃; P₁₇₋₂₄; P₁₈₋₂₅; P₁₉₋₂₆; P₂₀₋₂₇; P₂₉₋₃₀; P₂₉₋₃₁; P₂₉₋₃₂; P₂₉₋₃₃; P₂₉₋₃₄; P₃₆₋₃₇; P₃₆₋₃₉; P₃₆₋₄₀; P₃₆₋₄₁; P₄₃₋₄₄; P₄₃₋₄₅; P₄₃₋₄₆; P₄₃₋₄₇; P₄₃₋₄₈; P₅₀₋₅₆; P₄₃₋₅₀; P₄₉₋₅₆; P₅₇₋₅₈; P₅₇₋₅₉; P₅₇₋₆₀; P₅₇₋₆₁; P₅₇₋₆₂; P₆₄₋₆₅; P₆₄₋₆₆; P₆₄₋₆₇; P₆₄₋₆₈; P₆₄₋₆₉; P₆₀₋₆₇.

АМо, тривале та постійне збільшення ΔX і зменшення ІН, що свідчить про значну активацію вагусного контролю за діяльністю серця. Кастровані ♀ на введення ТР реагують збільшенням Мо, зменшенням АМо, відсутністю динаміки ΔX та тривалим зменшенням ІН, як і НК ♀. Такі зміни доводять, що посткастраційний стан характеризується збереженням вагусного контролю за діяльністю серця самок. Та, на відміну від некастрованих, у них відсутній важливий компонент цієї регуляції, а саме вагусний вплив, пов'язаний з дихальною активністю, що може обмежувати пристосувальні можливості самок, враховуючи дані [6; 7] про антиаритмічний ефект естрогенів й активацію холінергічної ланки ВНС.

Кастровані ♂ відрізнялися від К ♀ активнішою динамікою Мо та ΔX, але не відрізнялись за рівнем АМо та ІН. Зменшення рівня андрогенів сприяло більш значній активації холінергічних впливів на міокард за умови адреноблокуючого впливу. Це дозволяє стверджувати, що є контроль за чутливістю чи кількістю β-адре-

норецепторів міокарда з боку андрогенів. Зниження рівня естрогенів сприяє збільшенню тривалості брадикардичного ефекту ТР, але не змінює ефект активації холінергічних впливів. Очевидно, це ще раз доводить домінуючу роль холінергічних механізмів в регуляції серцевої діяльності самок, а адренергічних — у самців, що може відігравати значну роль в умовах розвитку патології міокарда, зумовленої гіперадреналемією. Доведення цього і є метою наших подальших досліджень.

Висновки

1. Тразикор спричинює тривалішу брадикардію та внутрішній симпатоміметичний ефект у самців.

2. Розвиток брадикардії супроводжується активацією вагусних впливів на міокард, що має більш тривалий прояв у самок.

3. Кастрація самців значно посилює брадикардичний ефект тразикору, нівелює внутрішній симпатоміметичний ефект препарату та зумовлює більш тривалу активацію холінергічних впливів на міокард.

4. Кастровані самки реагують на введення тразикору тривалішою брадикардією при збереженні вагусного контролю за діяльністю міокарда.

ЛІТЕРАТУРА

1. Караченцев А. Н., Шварц Г. Я., Кукес В. Г. Эстрогены и инфаркт миокарда // Проблемы эндокринологии. — 1998. — № 6. — С. 49.
2. Анищенко Т. Г., Гудкова Е. В. Половые различия в чувствительности белых крыс к адреналину // Бюл. exper. биол. и медицины. — 1992. — № 6. — С. 577-579.
3. Вагусні реакції серця різностатевих тварин з міокардіодистрофіями різного генезу / В. В. Файфура, М. Р. Хара, Л. М. Сас та ін. // Вісн. наук. досліджень. — 2001. — № 3. — С. 75-76.
4. Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. Математический анализ измененный сердечного ритма при стрессе. — М.: Наука, 1984. — 221 с.
5. Кабак Я. М. Практикум по эндокринологии. — М.: Изд-во МГУ, 1968. — 375 с.
6. Кобрин И. В., Игнатова Е. Д., Балякин Ю. В. Антиаритмический эффект эстрадиола-дипропионата у животных разного пола // Бюл. exper. биол. и медицины. — 1993. — № 5. — С. 486-487.
7. Столярчук А. А., Васильева С. А., Сторожук Б. Г. Влияние вегетативной нервной системы на устойчивость желудочков сердца к фибрилляции // Физиол. журнал. — 1990. — Т. 36, № 3. — С. 73-76.

