

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
„ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО”**

**ДОРОХІНА АННА МИКОЛАЇВНА**

УДК 616.12-008.1-085.217.32-02:546.17-31]-055.8

**СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ  
ГОНАДЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ ЗА ЗМІНЕНОЇ АКТИВНОСТІ СИСТЕМИ ОКСИДУ  
АЗОТУ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

Тернопіль – 2012

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в державному вищому навчальному закладі „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Хара Марія Романівна**, державний вищий навчальний заклад „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України, професор кафедри патологічної фізіології.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Ткачук Світлана Сергіївна**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри фізіології.

доктор медичних наук **Нещерет Олександр Павлович**, державна установа “Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України”, провідний науковий співробітник лабораторії епідеміології цукрового діабету.

Захист відбудеться 26 січня 2012 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 21 грудня 2011 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради  
доктор біологічних наук, професор

І.М.Кліщ

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Незважаючи на поширеність і ранній маніфест хвороб органів кровообігу в чоловіків, роль андрогенів у патогенезі кардіальної патології вивчено мало. Хоча в чоловіків немає прямого аналогу жіночої менопаузи, у них вже з 30-35 років відмічається поступове зниження рівня вільного тестостерону та збільшення зв'язуючого статеві стероїди глобуліну (И.И. Дедов и др., 2006; Е.А. Мансурова, 2009). Аналіз літературних джерел засвідчує наявність чіткого зв'язку між низьким рівнем тестостерону та прогресуванням серцево-судинних захворювань (Е.Н. Аринина, 2008, Е. Barrett-Connor, 1997).

Серцево-судинна система молодих жінок перебуває під «естрогеновим захистом», який вони втрачають при настанні клімактерію. Особливої уваги заслуговує такий стан, як хірургічна менопауза, спричинена оварі- та/чи гістеректомією, оскільки в жінок з видаленими гонадами в 7 разів зростає ризик виникнення інфаркту міокарда та вдвічі підвищується рівень смертності від серцево-судинних захворювань (В.П. Сметник, 2001; В.И. Кулаков и др. 2003, V.H. Nuxley, 2007).

В етіології та патогенезі серцево-судинних захворювань чільне місце посідає виникнення вегетативного дисбалансу. Особлива роль у кардіопротекції належить холінергічній ланці автономної нервової системи, помірне переважання активності якої зменшує ступінь метаболічних, функціональних та структурних порушень у міокарді при гострій гіпоксії, ішемії чи реперфузії (Л.Т. Киричек, 1999; Ф.З. Меерсон, 2001; О.В. Коркушко и др., 2002).

Статеві гормони є одними з основних модуляторів активності систем організму та здатні обмежувати чи потенціювати патогенні впливи (В.И. Кобрин и др., 2000; А.Ж. Мамбетова и др., 2000). Експериментально та клінічно доведено зв'язок гормонального статусу з автономною регуляцією серця. Зокрема, естрогенодефіцит викликає підвищення кількості бета-адренорецепторів у міокарді, що призводить до більш вираженого ефекту від застосування бета-блокаторів у жінок з таким станом (В.И. Волков, 2007; O.R. Brito–Zuritaа, 2003; А.В. Alex, 2006; Q. Wu et al., 2008). З іншого боку, концентрація ацетилхоліну та активність холінестерази знижуються після оварієктомії та підвищуються при замісній терапії естрогенами (В.И. Кулаков и др. 2003).

Нещодавні дослідження показали, що газоподібній молекулі оксиду азоту належить роль важливого медіатора в контролі серця автономною нервовою системою (P.P. Kaushik et al., 2001; N. Herring et al., 2002; A.L. Fellet et al., 2006; В. Casadei, 2006, S. Moncada et al., 2006). За допомогою гістохімічних методів було ідентифіковано популяції нейронів, що містять синтази оксиду азоту в межах бульбарної кардіорегуляторної ділянки та їхні периферичні автономні шляхи. Речовини, що регулюють активність системи оксиду азоту (уведені парентерально чи в центральну нервову систему), викликають зміни на пре- та постгангліонарному рівнях симпатичної нервової системи (P.P. Kaushik et al., 2001; K.F. Harris et al., 2004). Оксид азоту модулює вагусний контроль серця, підвищуючи активність центральних мотонейронів блукаючого нерва, викликаючи бради-

кардію у відповідь на його стимуляцію, посилюючи вивільнення ацетилхоліну з депо, а також бере участь у реалізації явища «акцентуованого антагонізму» (S. Chowdhary et al., 1997; N. Herring et al., 2002). Механізми реалізації зазначених ефектів залишаються не з'ясованими.

Система оксиду азоту є основною мішенню та ініціатором серцево-судинних змін, пов'язаних зі зниженням рівня статевих гормонів. В умовах дефіциту статевих стероїдів відбувається не лише зниження синтезу, а й біодоступності оксиду азоту. Окрім того, нестача естрогенів підвищує рівень циркулюючого асиметричного диметиларгініну – ендогенного конкурентного інгібітора ендотеліальної синтази оксиду азоту (В.И. Кулаков и др. 2003; С.Н. Поливода и др., 2005; J.V. Hodgins et al., 2002; J.M. Orshal et al., 2004; R.H. Böger, 2004). Ще однією ланкою зв'язку є білки теплового шоку. До функцій HSP 90 входить контроль синтезу білку eNOS на трансляційному та посттрансляційному рівнях. Зазначений механізм реалізується при дії естрогенів, гістаміну, статинів (С.Н. Поливода и др., 2005). Нещодавно були отримані дані стосовно спроможності прогестерону та естрогенів активувати протеїни теплового шоку. У тестостерону такого ефекту не було виявлено (И.И. Дедов и др., 2006).

Таким чином, проблема ролі системи оксиду азоту та дефіциту статевих гормонів у холінергічній регуляції серця потребує додаткового з'ясування. Актуальним є й питання можливості фармакологічної корекції за допомогою модуляторів синтезу оксиду азоту адренергічно-холінергічного дисбалансу, викликаного дефіцитом статевих гормонів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Навчально-наукового інституту моделювання та аналізу патологічних процесів ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” на тему „Медико-інформаційне дослідження експериментальної патології внутрішніх органів при різних функціональних умовах та її корекція” (номер державної реєстрації 0107U004462). Дисертант є співвиконавцем названої теми. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією „Патологічна фізіологія та імунологія” МОЗ та АМН України (протокол № 63 від 31 січня 2008 р).

**Мета дослідження.** З'ясувати роль системи оксиду азоту в холінергічній регуляції серця щурів різної статі в умовах відсутності гормонопродукуючої функції гонад.

**Завдання дослідження.**

1. Дослідити вплив дефіциту статевих гормонів, спричиненого білатеральною гонадектомією, на автономну регуляцію серця, чутливість міокардіальних холінорецепторів, уміст та ферментативний гідроліз ацетилхоліну в міокарді, вміст нітрит-аніону в міокарді та крові щурів різної статі.

2. Вивчити вплив прекурсора синтезу оксиду азоту L-аргініну на вегетативну регуляцію та чутливість холінорецепторів серця, обмін ацетилхоліну в міокарді, вміст нітрит-аніону в крові та

серці самців і самок щурів на тлі збереженої функціональної активності гонад.

3. З'ясувати вплив неселективного блокатора синтаз оксиду азоту L-NAME на автономну регуляцію серця, чутливість холінорецепторів, обмін ацетилхоліну в міокарді, вміст нітрит-аніону в крові та серці щурів різної статі зі збереженими гонадами.

4. Дослідити статеві особливості автономної регуляції, чутливості холінорецепторів, обміну ацетилхоліну в серці та зміни вмісту нітрит-аніону в міокарді й крові за застосування прекурсора синтезу оксиду азоту L-аргініну в гонадектомованих щурів.

5. Вивчити статеві особливості вегетативної регуляції та обміну ацетилхоліну в серці, чутливості міокардіальних холінорецепторів, динаміку вмісту нітрит-аніону в серці й крові за застосування неселективного блокатора синтаз оксиду азоту L-NAME у щурів з видаленими гонадами.

*Об'єкт дослідження.* Холінергічна регуляція серця за відсутності гормонопродукуючої функції гонад.

*Предмет дослідження.* Статеві відмінності вегетативної регуляції, чутливості холінорецепторів та метаболізму ацетилхоліну в серці за змінених умов функціонування системи оксиду азоту.

*Методи дослідження:* електрофізіологічні (дослідження чутливості холінорецепторів синусового вузла до електричної стимуляції n.vagus та внутрішньовенного введення ацетилхоліну, реєстрація кардіоінтервалограми для оцінки адрено-холінергічного балансу активності автономної нервової системи); біологічний (визначення вмісту ацетилхоліну в міокарді); біохімічні (визначення вмісту нітрит-аніону в міокарді та крові, активності ферментативного гідролізу ацетилхоліну в міокарді); математичні (математичний аналіз серцевого ритму, обробка цифрових даних методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше показано відсутність змін адрено-холінергічного балансу вегетативної регуляції серця за застосування різних доз L-аргініну (75 мг/кг, 150 мг/кг, 300 мг/кг, 500 мг/кг), які використовуються з метою депонування оксиду азоту, при 7-денному їх уведенні. Обґрунтовано необхідність застосування прекурсора синтезу оксиду азоту L-аргініну в дозі 600 мг/кг для вивчення вегетативної регуляції серцевого ритму.

Уперше доведено наявність чіткого зв'язку статі, активності гормонопродукуючої функції гонад, стану системи оксиду азоту та холінергічної регуляції серця. Встановлено, що за збереженої активності статевих залоз у щурів обох статей прекурсор синтезу оксиду азоту L-аргінін у дозі 600 мг/кг сприяє посиленню холінергічних та обмеженню адренергічних впливів автономної нервової системи на синусовий вузол, підсиленню вивільнення ацетилхоліну пресинаптичними терміналами без зміни чутливості постсинаптичних міокардіальних холінорецепторів, викликає нагромадження медіатора в міокарді при посиленні його гідролізу в передсердях та зменшенні – в шлуночках, збільшення рівня стабільного метаболіту оксиду азоту нітрит-аніону в крові та міокарді.

Уперше з'ясовано, що застосування L-аргініну (600 мг/кг) у щурів після двобічної гонадектомії не відновлює балансу активності ланок автономної нервової системи, притаманного щурам зі збереженими статевими залозами. Натомість, виникає гіперактивація холінергічної ланки зі зменшенням адренергічного контролю, особливо в оварієктомованих самок. Застосування L-аргініну в дозі 600 мг/кг сприяє відновленню чутливості постсинаптичних холінорецепторів серця в самок і реакції серця на стимуляцію блукаючого нерва у самців, втрачених внаслідок дефіциту статевих гормонів. У самців зазначена доза ефективніше, ніж у особин протилежної статі, збільшує вміст нітрит-аніону. Донатор синтезу оксиду азоту за відсутності гонад збільшує вміст ацетилхоліну лише в міокарді шлуночків шляхом зменшення активності його гідролізу.

Уперше показано, що застосування L-NAME у щурів обох статей зі збереженими статевими залозами викликає активацію адренергічного та пригнічення холінергічного контролю серцевої діяльності, різке напруження регуляторних механізмів. Інтенсивність зазначених процесів є суттєвішою в самок. L-NAME зменшує чутливість серця тварин обох статей до внутрішньовенного введення ацетилхоліну та стимуляції блукаючого нерва, підвищує вміст медіатора за рахунок метаболічної фракції на тлі різкого посилення його ферментативного гідролізу в передсердях та пригнічення – в шлуночках. За застосування блокатора синтезу оксиду азоту вміст нітрит-аніону в крові та серці зменшується.

Уперше доведено, що білатеральна гонадектомія не впливає на характер реакції автономної нервової системи та холінорецепторів на введення блокатора синтезу оксиду азоту L-NAME. Пригнічення активності холінергічної ланки за таких умов є суттєвішим у самок. L-NAME, незалежно від статі, поглиблює зміни, виникликані гонадектомією, різко зменшує чутливість серця до стимуляції блукаючого нерва та внутрішньовенного введення ацетилхоліну. У самців із дефіцитом андрогенів блокада синтезу оксиду азоту призводить до збільшення вмісту ацетилхоліну за рахунок медіаторної фракції при зменшенні активності його гідролізу в серці, в оварієктомованих самок холінестеразна активність як передсердь, так і шлуночків зменшується, не впливаючи на вміст ацетилхоліну. За застосування L-NAME вміст нітрит-аніону в крові та серці гонадектомованих самців зменшується суттєвіше і є нижчим, ніж у гонадектомованих самок.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані дані поглиблюють знання про роль дефіциту як жіночих, так і чоловічих статевих гормонів, а також активності системи оксиду азоту в холінергічній регуляції серця. Результати проведених досліджень доводять, що гонадектомія суттєво впливає на холінергічні процеси в серці, змінює його вегетативну регуляцію, чутливість міокардіальних холінорецепторів та метаболізм парасимпатичного медіатора. Оцінка стану холінергічних процесів у серці гонадектомованих тварин при змінній активності системи оксиду азоту показує, що застосування прекурсора синтезу оксиду азоту призводить до активації парасимпатичних впливів у тварин обох статей, тоді як блокатор поглиблює адренергічно-

холінергічний дисбаланс, що виникає внаслідок гонадектомії. Отримані дані можуть бути використані при подальших дослідженнях механізмів взаємодії статевих гормонів, системи оксиду азоту та холінергічної ланки автономної нервової системи, а також для створення нового терапевтичного підходу – модуляції активності системи оксиду азоту. Такі лікувальні заходи можуть бути ефективними при патології серцево-судинної системи, коли на смертність та ризик виникнення аритмій можна впливати шляхом корекції автономної дисфункції.

Результати роботи впроваджено в практику наукових досліджень та навчальний процес на кафедрах фармакології та патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету, на кафедрі патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, на кафедрі патологічної фізіології ДВНЗ “Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського”, Донецького національного медичного університету імені М. Горького, Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, ДЗ “Луганський державний медичний університет”, Кримського державного медичного університету імені С.І. Георгієвського, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, ДВНЗ “Українська медична стоматологічна академія”.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем самостійно здійснено пошук та аналіз вітчизняних і зарубіжних наукових джерел відповідно до теми дослідження, опановано методи запланованих досліджень, самостійно проведено всі експерименти, статистичний та науковий аналіз отриманих результатів. Біохімічні дослідження проведено спільно з працівниками центральної науково-дослідної лабораторії ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”, за що автор висловлює їм щире подяку. Спільно з науковим керівником були сформульовані мета, завдання досліджень та висновки. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належать результати експериментальних досліджень, їх статистичний та науковий аналіз і теоретичне узагальнення фактичного матеріалу. У тій частині актів впроваджень, що стосується науково-практичної новизни, викладено дані, отримані автором при виконанні дисертаційного дослідження.

**Апробація результатів дисертації.** Результати експериментальних досліджень і основні положення дисертації оприлюднені на підсумкових науково-практичних конференціях: XIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2009), V науково-практичній конференції „Наукові дослідження – теорія і експеримент 2009” (Полтава, 2009), науково-практичній конференції „Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 2009), 2-й науково-практичній конференції „Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм” (Тернопіль, 2009), 6-й науково-практичній конференції „Наукові дослідження – теорія і експеримент 2010” (Полтава, 2010), IX читаннях імені В.В.Підвисоцького (Одеса, 2010), 3-й науково-практичній конференції „Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факто-

рів на організм”, присвяченій 100-річчю з дня народження проф. Е.Н.Бергера (Тернопіль, 2010).

**Публікації.** Результати дисертаційного дослідження викладено в 13 наукових працях, з яких 6 опубліковано у фахових виданнях, 7 – у матеріалах і тезах наукових конгресів, з’їздів і конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається зі вступу, семи розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків (актів впровадження). Дисертація викладена на 181 сторінці комп’ютерного тексту, ілюстрована 13 таблицями і 24 рисунками. У списку використаних джерел – 264 найменування, у тому числі 174 – кирилицею і 90 – латиницею. Бібліографічний опис наукових джерел і додатки займають 48 сторінок.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Досліди проведено на 245 статевозрілих білих нелінійних щурах, із них 106 самців та 139 самок віком 4-6 місяців та масою 0,18-0,21 кг. Усі експерименти проводили із дотриманням „Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджених із положеннями “Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1986). Комісією з біоетики ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” порушень цих принципів не виявлено (протокол № 5 від 10 травня 2011 р.). Тварин розподілили на 6 груп: I – інтактні; II – тварини зі збереженими статевими залозами, яким вводили L-аргінін; III – тварини зі збереженими статевими залозами, яким вводили N-нітро-L-аргінін метиловий ефір; IV – гонадектомовані; V – гонадектомовані, яким вводили L-аргінін; VI – гонадектомовані, яким вводили N-нітро-L-аргінін метиловий ефір. У кожній із груп виділяли підгрупи, залежно від статі. Хірургічне видалення гонад здійснювали в умовах кетамінового наркозу (80 мг/кг внутрішньом’язово). Експерименти на гонадектомованих тваринах проводили не раніше, ніж через 4 тижні після видалення статевих залоз (М.Р. Хара, 2006). Активність системи оксиду азоту змінювали шляхом застосування попередника та блокатора синтезу NO. Прекурсор синтезу оксиду азоту – L-аргінін (“Sigma”, США) – вводили в черевну порожнину з розрахунку 600 мг/кг (М.Р. Хара, 2011). Неселективний блокатор синтезу оксиду азоту – N-нітро-L-аргінін метиловий ефір (L-NAME, Acros Organics, Бельгія) – вводили в черевну порожнину в дозі 25 мг/кг (Т. Slowinski et al., 2007). Дослідження починали проводили на 30-й хвилині від уведення. Наступні етапи досліджень проводили з використанням тіопенталового наркозу (40 мг/кг).

Реакцію автономної нервової системи (АНС) оцінювали методом варіаційної кардіоінтервалометрії (Р.М. Баевский и др., 2001; О.В. Коркушко, 2002). Для цього з допомогою комп’ютерного комплексу «Кардіолаб-СЕ» реєстрували електрокардіограму, аналізували тривалість 1000



послідовно розташованих кардіоінтервалів R-R із точністю до 0,001 сек. Визначали величину моди ( $M_o$ ) – тривалість інтервалу R-R, який на досліджуваному відрізку електрокардіограми зустрічався найчастіше (мс), амплітуди моди ( $AM_o$ ) – відносна кількість інтервалів R-R, які відповідали значенню  $M_o$  (%), варіаційний розмах ( $\Delta X$ ) – величина, що відображає різницю між найбільшим і найменшим значеннями тривалості R-R у виборці (мс), індекс напруження (ІН), який обраховували за формулою:  $ІН = AM_o / (2 \cdot \Delta X \cdot M_o)$ . Чутливість міокардіальних холінорецепторів (ХР) до екзогенного ацетилхоліну (АХ) оцінювали за інтенсивністю (ІБ<sub>АХ</sub>) та тривалістю (ТБ<sub>АХ</sub>) брадикардії, яка виникала після одноразового внутрішньовенного введення 50 мкг/кг АХ (М.Р. Хара, 2006), а до ендogenous АХ – за інтенсивністю брадикардії (ІБ<sub>n.v.</sub>), яка виникала при електричному подразненні периферичного відрізка правого блукаючого нерва (А.М. Гольбер, В.И. Кандрор, 1972; М.Р. Хара, 2006). Метаболізм АХ оцінювали за його вмістом (В.В. Файфура та ін., 2004) та активністю ферментативного гідролізу (Н.Н. Пушкіна и др., 1963; М.Р. Хара та ін., 2006).

Уміст нітрит-аніону визначали в сироватці крові, гомогенатах передсердь і шлуночків за методом Гріса (L.C. Green, 1982).

Статистичний аналіз результатів здійснювали за допомогою параметричних методів:  $M$  (середнє арифметичне),  $m$  (стандартна похибка середнього арифметичного),  $t$  (критерій Стьюдента),  $p$  (показник достовірності різниці між середніми величинами). Різниця порівнюваних значень вважалася достовірною при  $p \leq 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** Насамперед було проведено загальну оцінку адренергічно-холінергічного балансу активності автономної нервової системи за різного гормонального фону. Встановили, що через 4 тижні після білатеральної гонадектомії в самців варіаційний розмах кардіоінтервалів зменшився на 10 % ( $p < 0,02$ ), а індекс напруження зріс на 11 % ( $p < 0,05$ ); у самок показники зросли на 21 % ( $p < 0,001$ ) та 36 % ( $p < 0,001$ ) відповідно. Крім того, в останніх зріс і показник амплітуди моди на 10 % ( $p < 0,002$ ). Встановлені зміни параметрів варіаційної кардіоінтервалометрії свідчили, що у тварин обох статей дефіцит гормонопродукуючої функції гонад викликав переважання активності адренергічної ланки автономної регуляції, що в самців було спричинено лише обмеженням парасимпатичних впливів на синусовий вузол, а в самок – як посиленням симпатичних, так і обмеженням парасимпатичних впливів. В обох випадках спостерігали підвищення напруження регуляторних механізмів, що в самок було суттєвішим.

Уведення прекурсора синтезу оксиду азоту L-аргініну щурам зі збереженими гонадами викликало зменшення ЧСС на 9 % ( $p < 0,01$ ) у самців та на 14 % ( $p < 0,01$ ) у самок,  $AM_o$  – на 13 % ( $p < 0,01$ ) та 15 % ( $p < 0,01$ ) відповідно. Величина  $M_o$  у самців збільшились на 10 % ( $p < 0,02$ ), а в самок – на 16 % ( $p < 0,01$ ),  $\Delta X$  – на 17 % ( $p < 0,02$ ) та 18 % ( $p < 0,001$ ), а ІН зменшився на 32 % ( $p < 0,001$ ) та 38 % ( $p < 0,001$ ) відповідно. Така динаміка свідчила, що введення L-аргініну в дозі 600 мг/кг на тлі збереженої гормонопродукуючої функції гонад викликало зниження напруження

регуляторних механізмів завдяки обмеженню симпатичних та посиленню парасимпатичних впливів на діяльність серця тварин обох статей. Зсув вегетативного балансу в бік посилення парасимпатичної складової автономної регуляції за таких умов слід пов'язати зі збільшенням кількості NO. Згідно літературних даних оксид азоту через цГМФ пригнічує фосфодіестеразу III типу, призводить до підвищення пресинаптичного цАМФ- та ПКА-залежного фосфорилування кальцієвих каналів N-типу, а відтак посилює екзоцитозне вивільнення ацетилхоліну. Шляхом впливу на фосфодіестеразу II типу і знову ж через кальцієві канали N-типу NO зменшує вивільнення норадреналіну. eNOS та синтезований нею NO забезпечує посилення холінергічної та послаблення адренергічної трансмісії на постсинаптичному рівні (N. Herring et al., 2002).

Характер змін адренергічно-холінергічного балансу за застосування L-аргініну в гонадектомованих тварин був подібним до такого в щурів зі збереженими гонадами, проте зміни окремих показників були суттєвішими. ЧСС у гонадектомованих самців зменшилася на 10 % ( $p < 0,02$ ), а в самок – на 15 % ( $p < 0,01$ ), величина  $M_o$  збільшилася на 11 % ( $p < 0,01$ ) та 17 % ( $p < 0,01$ ),  $A_{Mo}$  зменшилась на 29 % ( $p < 0,001$ ) та 27 % ( $p < 0,001$ ),  $\Delta X$  зріс на 29 % ( $p < 0,01$ ) та 48 % ( $p < 0,001$ ), а  $IH$  зменшився на 50 % ( $p < 0,001$ ) та 58 % ( $p < 0,001$ ) відповідно. Більш значна активація L-аргініном холінергічної ланки АНС в гонадектомованих тварин, особливо в самок, ймовірно, зумовлена вищим, ніж у інтактних особин, тонусом адренергічної ланки. Можливим механізмом реалізації таких ефектів прекурсора синтезу NO є «акцентуований антагонізм», як результат прехресних адренергічно-холінергічних впливів, за яких норадреналін підвищує здатність нейронів парасимпатичної нервової системи вивільняти ацетилхолін. Чільне місце в його реалізації належить eNOS (S. Chowdhary et al., 1997; N. Herring et al., 2002).

Застосування L-NAME у щурів зі збереженими статевими залозами не вплинуло на частоту серцевих скорочень. Зміни з боку адренергічно-холінергічного балансу були протилежними за характером до таких, що реєстрували при введенні L-аргініну. Про посилення адренергічного контролю діяльності серця свідчило зростання  $A_{Mo}$  у самців на 15 % ( $p < 0,002$ ), а в самок – на 35 % ( $p < 0,001$ ), послаблення холінергічного контролю підтверджувалося зменшенням  $\Delta X$  у самців на 22 % ( $p < 0,01$ ), а в самок – на 35 % ( $p < 0,001$ ), що загалом свідчило про централізацію регуляції ритму серця та домінування симпатичної ланки АНС. Останнє призвело до різкого напруження регуляторних механізмів, на що вказувало збільшення величини  $IH$  у 1,6 раза в самців ( $p < 0,001$ ) та в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) в самок. Зміни автономної регуляції синусового вузла за застосування L-NAME можна пояснити зазначеними вище механізмами впливу малої кількості NO (обумовленої блокадою NO-синтаз L-NAME) через фосфодіестеразу II та III типу на різні ланки АНС. Суттєвіша, ніж у самців, динаміка показників кардіоінтервалометрії в самок вказує на більшу чутливість АНС останніх до дефіциту оксиду азоту.

Уведення L-NAME гонадектомованим тваринам викликало зміни ЧСС лише в самок, і

свідчили про розвиток тахікардії – збільшення ЧСС склало 13 % ( $p < 0,01$ ). За таких умов АМо у самців зросла на 16 % ( $p < 0,001$ ), а в самок – на 40 % ( $p < 0,001$ ).  $\Delta X$  зменшився однаковою мірою в тварин обох статей – на 19 % ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ). Отримані дані показали: за відсутності гормонопродукуючої функції гонад самки щурів на введення L-NAME реагували більш потужною активацією симпатичної ланки АНС, аніж самці, на тлі аналогічного за ступенем обмеження активності парасимпатичної. Зсув симпато-парасимпатичного балансу за таких умов призвів до збільшення індексу напруження в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) у самців та у 2 рази ( $p < 0,001$ ) – у самок. Це свідчило про зростання напруження регуляторних механізмів, що, аналогічно до тварин зі збереженими гонадами, більшою мірою проявлялося в оваріектомованих самок.

Варто зазначити, що реакція АНС самців на введення L-NAME не залежала від гормонопродукуючої функції гонад, про що свідчила відсутність достовірної різниці за вище наведеними показниками між тваринами зі збереженими та видаленими гонадами. Щодо самок, то гонадектомовані виявилися чутливішими, ніж особини зі збереженими яєчниками, до даного препарату, адже в них АМо та ІН були достовірно більшими, зокрема на 13 ( $p < 0,01$ ) та 20% ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Наступним етапом досліджень стало вивчення чутливості міокардіальних ХР за застосування прекурсора та блокатора синтезу оксиду азоту. У тварин зі збереженими гонадами було встановлено, що абсолютні значення  $ІБ_{АХ}$  та  $ІБ_{п.в.}$  у самок були більшими, ніж у самців у 1,3 та 1,4 рази відповідно (табл. 1). Видалення гонад викликало зменшення у самців величини  $ІБ_{п.в.}$  на 46 %,  $ІБ_{АХ}$  – на 20 %, а в самок – на 30 та 25 % відповідно (табл. 2). Показник  $ТБ_{АХ,с}$  у кастрованих самців достовірно не змінився, а в самок зменшився на 56 %.

Таблиця 1

**Чутливість щурів різної статі зі збереженими гонадами до ендogenous та екзогенного ацетилхоліну за застосування прекурсора та блокатора синтезу оксиду азоту ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Показник	Самці ЗГ			Самки ЗГ		
	Інтактні	L-аргінін	L-NAME	Інтактні	L-аргінін	L-NAME
$ІБ_{п.в.}$	3,98±0,20 1	5,21±0,45 2	3,20±0,11 3	5,40±0,45 4	9,59±0,95 5	3,65±0,41 6
$ІБ_{АХ}$	3,01±0,12 7	2,96±0,11 8	2,38±0,06 9	3,88±0,11 10	3,70±0,43 11	2,68±0,32 12
$ТБ_{АХ,с}$	21,16±0,62 13	21,55±0,30 14	14,26±0,85 15	22,08±1,27 16	21,13±0,48 17	14,85±0,50 18
Примітка. $P_{1-2} < 0,05$ ; $p_{1-3} < 0,01$ ; $p_{1-4} < 0,02$ ; $p_{2-5} < 0,002$ ; $p_{4-5} < 0,01$ ; $p_{4-6} < 0,02$ ; $p_{7-9} < 0,001$ ; $p_{7-10} < 0,001$ ; $p_{10-12} < 0,01$ ; $p_{13-15} < 0,001$ ; $p_{16-18} < 0,01$ .						

Таблиця 2

**Чутливість гонадектомованих щурів різної статі до ендogenous та екзогенного ацетилхоліну**

за застосування прекурсора та блокатора синтезу оксиду азоту ( $M \pm m, n=6$ )

Показник	Самці ГЕ			Самки ГЕ		
	Контроль	L-аргінін	L-NAME	Контроль	L-аргінін	L-NAME
ІБ <sub>n.v.</sub>	2,73±0,09	5,61±0,16	1,54±0,19	4,15±0,27	5,36±0,12	2,93±0,14
	19	20	21	22	23	24
ІБ <sub>АХ</sub>	2,50±0,08	3,33±0,16	2,23±0,11	3,10±0,16	5,28±0,14	1,80±0,08
	25	26	27	28	29	30
ТБ <sub>АХ,с</sub>	19,56±0,62	25,00±0,90	12,36±1,11	14,13±1,04	25,10±0,75	12,00±0,64
	31	32	33	34	35	36

Примітка. Значення  $p$  з 1 по 18 взято з таблиці 1;  $p_{1-19} < 0,001$ ;  $p_{1-20} < 0,001$ ;  $p_{3-21} < 0,001$ ;  $p_{4-22} < 0,05$ ;  $p_{5-23} < 0,002$ ;  $p_{7-25} < 0,01$ ;  $p_{10-28} < 0,01$ ;  $p_{10-29} < 0,001$ ;  $p_{11-29} < 0,01$ ;  $p_{12-30} < 0,05$ ;  $p_{13-32} < 0,01$ ;  $p_{14-32} < 0,01$ ;  $p_{16-34} < 0,001$ ;  $p_{17-35} < 0,002$ ;  $p_{18-36} < 0,01$ ;  $p_{19-20} < 0,001$ ;  $p_{19-21} < 0,001$ ;  $p_{19-22} < 0,001$ ;  $p_{21-24} < 0,001$ ;  $p_{22-23} < 0,001$ ;  $p_{22-24} < 0,001$ ;  $p_{25-26} < 0,001$ ;  $p_{25-28} < 0,01$ ;  $p_{26-29} < 0,001$ ;  $p_{27-30} < 0,02$ ;  $p_{28-29} < 0,001$ ;  $p_{28-30} < 0,001$ ;  $p_{31-32} < 0,001$ ;  $p_{31-33} < 0,001$ ;  $p_{31-34} < 0,002$ .

Незважаючи на видалення гонад, показник інтенсивності вагусної брадикардії в самок залишився більшим, ніж у самців, на 52 % (за збережених гонад – на 36 %). Очевидно, дефіцит статевих гормонів у самок призвів до суттєвішого, ніж у самців, посилення адренергічного контролю, що підтверджується динамікою показників варіаційної кардіоінтервалометрії. За таких умов через механізм «акцентуованого антагонізму», у реалізації якого бере участь eNOS, полегшується вивільнення ацетилхоліну при подразненні *n. vagus*, що й сприяє посиленню холінергічних впливів на діяльність серця та стає одним із механізмів підтримки балансу активності обох ланок АНС.

Уведення L-аргініну тваринам зі збереженою гормонопродуруючою функцією гонад призвело лише до зростання значення ІБ<sub>n.v.</sub> у самців в 1,3 раза та в самок у 1,8 раза. Інтенсивність та тривалість брадикардії, спричиненої введенням АХ, залишилися без змін. Це узгоджується з даними інших авторів та є доказом пресинаптичної дії оксиду азоту, синтезованого nNOS, при модуляції вагусної нейротрансмісії (N. Herring et al., 2002). Завдяки інтенсивнішим змінам цих показників у самок різниця між тваринами за величиною ІБ<sub>n.v.</sub> зросла до 84 %, у той час як в інтактних тварин вона становила 36 %. Очевидно, це зумовлено не лише більшими запасами ацетилхоліну в нервових терміналях синусового вузла самок, а й полегшенням його вивільненням.

Уведення L-аргініну тваринам із видаленими статевими залозами сприяло тому, що в самців ІБ<sub>n.v.</sub> збільшився у 2,1 раза, ІБ<sub>АХ</sub> – на 33 % та ТБ<sub>АХ</sub> – на 28 %, тоді як в оваріектомованих самок – в 1,3 раза, 1,7 раза та 1,8 раза відповідно. За таких умов різниці між тваринами різної статі за показником ІБ<sub>n.v.</sub> та ТБ<sub>АХ</sub> не було. Лише величина ІБ<sub>АХ</sub> у гонадектомованих самок була більшою,

ніж у самців, на 59 %. Менша інтенсивність динаміки показника, який відображає чутливість пресинаптичного відділу холінорецепторної системи гонадектомованих самок, може свідчити про погіршення умов для синтезу, накопичення та вивільнення АХ, спричинене різким зниженням рівня статевих гормонів. Разом із тим, суттєвіший, ніж у самок зі збереженими гонадами, приріст значень інтенсивності та тривалості брадикардії, спричиненої введеним АХ, у них можна трактувати як прояв компенсації через посилення чутливості (чи густини) постсинаптичних ХР.

Серце гонадектомованих самців за застосування прекурсора синтезу оксиду азоту, порівняно з інтактними, в 1,4 раза інтенсивніше реагувало брадикардією у відповідь на електричну стимуляцію *n. vagus* та на 18 % тривалішою була у них і брадикардія при введенні АХ. У той же час, гонадектомовані самки за аналогічних умов відрізнялися від інтактних тварин лише за величиною  $IB_{AX}$ , яка була в 1,4 раза більшою в перших. Це свідчило, що L-аргінін, уведений гонадектомованим тваринам, у дозі 600 мг/кг сприяв відновленню зменшеної внаслідок дефіциту статевих гормонів чутливості серця до стимуляції блукаючого нерва в самок та чутливості постсинаптичних холінорецепторів у самців.

Застосування блокатора синтезу оксиду азоту L-NAME у тварин зі збереженими гонадами мало наслідком зменшення реакції серця на електричну стимуляцію *n. vagus* та екзогенний АХ. У самців величина  $IB_{n.v.}$  знизилась на 20 %, а в самок – на 34 %,  $IB_{AX}$  у 1,3 та в 1,4 раза відповідно, а  $TB_{AX}$  – у 1,5 раза у тварин обох статей. Така динаміка може бути наслідком зменшення вивільнення АХ в синаптичну щілину через пригнічення *nNOS* та змін функціонального стану постсинаптичних ХР, опосередкованих блокадою *eNOS*. Крім того, зменшення  $TB_{AX}$ , згідно даних літератури, може бути пов'язано з дефіцитом NO на тлі блокади досліджуваною речовиною *eNOS*, та, відповідно, відсутністю стимуляції гіперполяризаційно-активованих струмів (N. Herring et al., 2002). Блокада синтезу NO сприяла нівелюванню статевих особливостей функціонування ХР, адже самці і самки достовірно не відрізнялись між собою за зазначеними вище показниками.

L-NAME в гонадектомованих тварин поглибив зміни, що виникли після видалення статевих залоз. Так, після введення неселективного блокатора NOS гонадектомованим самцям величина  $IB_{n.v.}$  зменшилася на 77 %,  $IB_{AX}$  – на 58 %. У гонадектомованих самок за таких умов показник  $IB_{n.v.}$  зменшився в 1,4 раза,  $IB_{AX}$  – в 1,7 раза, а значення  $IB_{AX}$ , як і в самців, достовірно не змінилося. Аналіз змін цих показників залежно від статі показав, що на тлі L-NAME інтенсивність вагусної брадикардії гонадектомованих самок перевищувала показник самців в 1,9 раза, а величина  $IB_{AX}$  була в 1,2 раза меншою. Відмінності між тваринами не було лише за величиною  $TB_{AX}$ . Варто зазначити, що гонадектомія в самців сприяла підвищенню чутливості міокардіальних ХР до негативного впливу L-NAME. Це підтверджувалося більш інтенсивною, ніж у тварин зі збереженими гонадами, зміною величини  $IB_{n.v.}$  і відображало важливу роль андрогенів у регуляції активності *nNOS*, що виявляється в умовах її блокування.

При дослідженні впливу модуляторів активності системи NO на вміст та активність ферментативного гідролізу АХ зважали на те, що в міокарді передсердь домінує через високу густину холінергічних структур медіаторна фракція, а шлуночків – метаболічна.

Дефіцит статевих гормонів, спричинений гонадектомією, призвів до збільшення вмісту АХ у передсердях у 2 рази ( $p < 0,001$ ) у самців і в 1,9 рази ( $p < 0,001$ ) у самок, а в шлуночках – на 44 % ( $p < 0,001$ ) та 38 % ( $p < 0,001$ ) відповідно. ХЕА<sub>ПС</sub> самців зменшилася на 21 % ( $p < 0,001$ ), самок – на 26 % ( $p < 0,001$ ), а ХЕА<sub>ШЛ</sub> – на 11 % ( $p < 0,001$ ) та 4 % ( $p < 0,002$ ) відповідно. Гонадектомовані самці і самки не відрізнялися між собою за рівнем АХ в передсердях і шлуночках, а також за активністю його ферментативного гідролізу. Співвідношення між вмістом АХ в передсердях і шлуночках після гонадектомії у самців збільшилось до 8,0, а в самок – до 8,4, що зважаючи на динаміку вмісту АХ, свідчило про суттєвіші зміни саме медіаторної його фракції.

Застосування L-аргініну на тлі збереженої функціональної активності гонад спричинило різке зростання вмісту АХ у міокарді передсердь і шлуночків тварин обох статей, що може бути свідченням здатності зазначеної речовини посилювати синтез та вивільнення АХ. При цьому в передсердях уміст АХ збільшився у 2 рази в самців ( $p < 0,001$ ) і в 3 рази ( $p < 0,001$ ) у самок, а в шлуночках – у 5,9 рази ( $p < 0,001$ ) та в 4 рази ( $p < 0,001$ ) відповідно. Збільшення рівня АХ відбувалося на тлі зростання ХЕА<sub>ПС</sub>. У самців активність гідролізу зросла в 1,9 рази ( $p < 0,001$ ), а в самок лише на 15 % ( $p < 0,001$ ). У міокарді шлуночків динаміка активності ферментативного гідролізу АХ була протилежною. ХЕА<sub>ШЛ</sub> зменшилася на 57 % ( $p < 0,001$ ) у самців та на 40 % ( $p < 0,001$ ) у самок. У кінцевому результаті за застосування L-аргініну співвідношення між вмістом АХ в передсердях і шлуночках у самців зменшилось до 2,0 (у контролі – 5,8), а в самок – до 4,5 (у контролі – 6,1).

Порівняння аналізованих показників у тварин різної статі виявило, що на тлі L-аргініну рівень АХ в передсердях самок був в 1,6 рази ( $p < 0,001$ ) більшим, а ХЕА<sub>ПС</sub> на 35 % ( $p < 0,001$ ) меншою, ніж у самців. У міокарді шлуночків самок уміст АХ був в 1,4 рази ( $p < 0,001$ ) меншим, а ХЕА<sub>ШЛ</sub> – на 28 % ( $p < 0,001$ ) більшою, ніж у групі порівняння. Загалом, отримані результати показали, що застосування L-аргініну за збереженої функції гонад у тварин обох статей викликає збільшення вмісту ацетилхоліну в серці, головним чином, за рахунок метаболічної фракції. За таких умов активність гідролізу медіатора в міокарді передсердь зростає, що, найімовірніше, має адаптаційний характер, а в шлуночках – пригнічується.

Уведення L-аргініну гонадектомованим самцям викликало зростання ХЕА<sub>ПС</sub> на 21 % ( $p < 0,001$ ), при цьому вміст АХ не змінився. У шлуночках тенденція була іншою, вміст АХ збільшився у 2,4 рази ( $p < 0,001$ ) при зменшенні ХЕА<sub>ШЛ</sub> на 33 % ( $p < 0,001$ ). У самок із видаленими яєчниками застосування прекурсора синтезу NO також не змінило рівня АХ у передсердях, проте зменшило ХЕА<sub>ПС</sub> на 38 % ( $p < 0,001$ ). У шлуночках за таких умов спостерігали збільшення вмісту АХ в 1,9 рази ( $p < 0,001$ ) та зменшення ХЕА<sub>ШЛ</sub> на 38 % ( $p < 0,001$ ). Співвідношення між вмістом АХ в перед-

сердях і шлуночках гонадектомованих щурів за застосування L-аргініну зменшилось у самців з 8,0 до 3,4 а в самок – з 8,4 до 4,5. За таких умов самці і самки з видаленими гонадами достовірно не відрізнялися за вмістом медіатора в передсердях, тоді як активність його гідролізу була меншою на 48 % ( $p < 0,001$ ) у когорті самок. У шлуночках і вміст АХ, і ХЕА<sub>ШЛ</sub> були також меншими в овариєктомованих самок на 20 % ( $p < 0,001$ ) та 8 % ( $p < 0,001$ ) відповідно. Узагальнюючи наведені дані, важливо зазначити, що в гонадектомованих щурів, незалежно від статі, L-аргінін викликає збільшення вмісту АХ лише в міокарді шлуночків, відбувається це головним чином за рахунок метаболічної фракції, цьому сприяє зменшення активності його гідролізу. Уміст АХ в міокарді передсердь за таких умов не змінюється. Важливо, що ХЕА<sub>ШЛ</sub> у самців зростає, а в самок зменшується.

За застосування L-NAME у тварин зі збереженими гонадами вміст АХ в передсердях збільшився. У самців це збільшення склало 35 % ( $p < 0,001$ ), а в самок – 34 % ( $p < 0,001$ ). При цьому ХЕА<sub>ПС</sub> зросла у 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) у самців і в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ) – у самок. Зважаючи на високу густину ХР у передсердях, динаміку обох показників можна розцінювати як компенсаторну відповідь на значне зростання тону адренергічної ланки АНС, що реалізується за механізмом “акцентуованого антагонізму”.

У міокарді шлуночків самців L-NAME викликав збільшення вмісту АХ в 3 рази ( $p < 0,001$ ) на тлі різкого зниження ХЕА<sub>ШЛ</sub> у 10,7 раза ( $p < 0,001$ ). У самок рівень АХ збільшився у 2,8 раза ( $p < 0,001$ ), а ХЕА<sub>ШЛ</sub> зменшилась у 3 рази ( $p < 0,001$ ). У кінцевому результаті співвідношення між вмістом АХ в передсердях і шлуночках зменшились у самців з 5,8 до 2,6, а в самок з 6,1 до 2,9. Це свідчить, головним чином, про суттєвіші зміни метаболічної фракції АХ.

За застосування L-NAME рівень АХ у передсердях самок зі збереженими гонадами був на 7 % ( $p < 0,05$ ) вищим при меншій на 30 % ( $p < 0,001$ ) ХЕА<sub>ПС</sub>, ніж у самців. Шлуночки щурів різної статі відрізнялись лише за ХЕА<sub>ШЛ</sub>, що була в 3,2 раза ( $p < 0,001$ ) більшою у самок. Загалом, блокування синтезу оксиду азоту у тварин обох статей за збереженої гормонотворючої функції гонад призводило до підвищення вмісту АХ в міокарді як передсердь, так і шлуночків. При цьому ХЕА<sub>ПС</sub> зростала, а ХЕА<sub>ШЛ</sub> зменшувалася, суттєвішими такі зміни були в самців.

L-NAME у гонадектомованих самців призвів до збільшення в передсердях як вмісту АХ, так і ХЕА<sub>ПС</sub> на 13 % ( $p < 0,05$ ) та у 2,5 раза ( $p < 0,001$ ) відповідно, а в шлуночках – лише до зменшення ХЕА<sub>ШЛ</sub> у 2,4 раза ( $p < 0,001$ ). Менш інтенсивна, ніж у тварин зі збереженими гонадами, динаміка зазначених вище показників, особливо ХЕА міокарда, демонструвала важливу роль андрогенів у реалізації ефектів L-NAME на рівні регуляції метаболізму АХ. У самок з видаленими яєчниками за таких умов ХЕА<sub>ПС</sub> зросла в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), а ХЕА<sub>ШЛ</sub> зменшилась у 2,1 раза ( $p < 0,001$ ). Уміст АХ при цьому не змінився. Блокада NOS збільшила співвідношення між вмістом АХ у передсердях і шлуночках лише в гонадектомованих самців з 8,0 до 9,4. Це вказувало на збільшення медіаторної фракції АХ і було черговим свідченням значної чутливості холінергічних процесів до блокування

синтаз NO в умовах значного дефіциту андрогенів.

На тлі L-NAME гонадектомовані самці і самки не відрізнялись за рівнем АХ в передсердях та шлуночках. ХЕА<sub>ПС</sub> у самок була на 26 % ( $p < 0,001$ ) меншою, а ХЕА<sub>ШЛ</sub> – на 15 % ( $p < 0,001$ ) більшою, ніж аналогічні показники у самців. Загалом, у гонадектомованих самців застосування L-NAME сприяло збільшенню вмісту АХ за рахунок медіаторної фракції. При цьому ХЕА<sub>ПС</sub> зростала, а в ХЕА<sub>ШЛ</sub> зменшувалася. У самок з дефіцитом статевих гормонів блокатор NOS не впливав на рівень АХ, а динаміка ХЕА як у передсердях, так і в шлуночках була аналогічною до такої в гонадектомованих самців.

Для оцінки активності функціонування системи NO визначали вміст нітрит-аніону в крові та міокарді. Аналіз отриманих результатів показав різке зниження вмісту зазначеного метаболіту в щурів обох статей після видалення статевих залоз. Система NO самок виявилась більш чутливою до дефіциту статевих гормонів, що проявилось більш інтенсивним зниженням вмісту нітрит-аніону та свідчило про суттєвіше пригнічення синтезу NO. У гонадектомованих самців уміст нітрит-аніону в крові зменшився лише на 30 % ( $p < 0,001$ ), а в самок – аж у 3,5 рази ( $p < 0,001$ ), у передсердях – на 15 % ( $p < 0,001$ ) та в 3 рази ( $p < 0,001$ ) і в шлуночках – на 29 % ( $p < 0,001$ ) та 3,8 рази ( $p < 0,001$ ) відповідно. Зменшення продукції NO (про що опосередковано свідчило зниження вмісту нітрит-аніону) в гонадектомованих самців може бути пов'язано зі зниженням експресії eNOS та pNOS, викликане дефіцитом статевих гормонів (через геномні механізми). В оваріектомованих самок суттєвіші зміни, очевидно, обумовлені відсутністю стимуляції естрадіолом синтезу NO eNOS, зміною співвідношення L-аргінін/АДМА у бік зростання останнього, а відтак – суттєвішого пригнічення утворення NO, та за рахунок порушення антиоксидантного захисту – зменшення біодоступності NO (С.Н. Поливода и др., 2005; А.П. Бурлака та ін., 2006).

У тварин обох статей зі збереженими статевими залозами за застосування прекурсора синтезу NO спостерігали зростання вмісту нітрит-аніону, що свідчило про збільшення продукції цього месенджера. У крові самців уміст аналізованого показника збільшився на 15 % ( $p < 0,001$ ), у самок – лише на 7 % ( $p < 0,001$ ), у передсердях – на 11 % ( $p < 0,001$ ) та 5 % ( $p < 0,05$ ), і в шлуночках – на 12 % ( $p < 0,001$ ) та 4 % ( $p < 0,01$ ) відповідно. Такі залежні від статі ефекти L-аргініну на функціональний стан системи NO (суттєвіше збільшення вмісту нітрит-аніону, а відтак, і утворення NO, у самців) можуть бути пов'язані з різним співвідношенням L-аргінін/АДМА. Адже в самців воно є меншим, ніж у самок, за рахунок вищого рівня циркулюючого АДМА (у перших відсутній інгібіторний вплив естрадіолу на активність диметиларгініндиметиламіногідролази та вивільнення АДМА з ендотеліальних клітин).

В оваріектомованих самок спостерігали суттєвіше, ніж у самців, зростання вмісту нітрит-аніону в крові та серці за застосування прекурсора синтезу NO. У крові самців уміст аналізованого метаболіту зріс лише на 19 % ( $p < 0,001$ ), а самок – на 49 % ( $p < 0,001$ ); у передсердях самців – на 9 %



( $p < 0,001$ ), самок – на 30 % ( $p < 0,001$ ); у шлуночках самців – на 15 % ( $p < 0,001$ ), самок – на 58 % ( $p < 0,001$ ). Очевидно, це обумовлено постоварієктомічним зниженням рівня естрогенів, що призводить до зростання співвідношення L-аргінін/ADMA та посилення продукції NO. Отримані дані підтвердили залежність функціонування системи NO від гормонопродукуючої активності гонад, а ефектів прекурсора синтезу NO L-аргініну від статі та рівня чоловічих і жіночих статевих стероїдів.

У самок зі збереженими гонадами за застосування неселективного блокатора синтезу NO L-NAME вміст нітрит-аніону в крові знизився на 24 % ( $p < 0,001$ ), тоді як у самців – лише на 13 % ( $p < 0,001$ ), в міокарді шлуночків – на 2 ( $p < 0,05$ ) та 6 % ( $p < 0,001$ ) відповідно, а в міокарді передсердь – на 5 % ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,02$ ) у тварин обох статей. Після видалення гонад динаміка вмісту нітрит-аніону була іншою. Так, у самців відбулося різке зниження величини аналізованого показника, що в крові становило 4,3 раза ( $p < 0,001$ ) проти 36 % ( $p < 0,001$ ) у самок, у передсердях – у 2,1 раза ( $p < 0,001$ ) проти 27 % ( $p < 0,001$ ); у шлуночках – в 2,7 раза ( $p < 0,001$ ) проти 56 % ( $p < 0,001$ ) відповідно. Різке зниження вмісту нітрит-аніону в гонадектомованих самців за застосування L-NAME, найімовірніше, пов'язано з порушенням андрогенно-естрогенного балансу, відсутністю стимуляції естрадіолом eNOS, вищим рівнем АДМА, а відповідно – суттєвішим пригніченням синтезу оксиду азоту. Необхідно зазначити, що, незважаючи на більшу чутливість системи NO гонадектомованих щурів-самців до дії L-NAME, в оварієктомованих самок вміст нітрит-аніону був значно нижчий, що може бути результатом активації нітритредуктазного компонента циклу NO.

Таким чином, проведені дослідження дозволили на рівні експерименту довести, що прекурсор синтезу оксиду азоту L-аргінін у щурів зі збереженими гонадами викликає обмеження адренергічного і посилення холінергічного контролю діяльності серця; підвищує чутливість серця до ендогенного ацетилхоліну більшою мірою у самок, не впливає на чутливість постсинаптичних холінорецепторів у тварин обох статей; сприяє збільшенню вмісту ацетилхоліну за рахунок метаболічної фракції, на тлі посилення активності ферментативного гідролізу в міокарді передсердь та послаблення в міокарді шлуночків, інтенсивність останніх змін є більшою в самців. У гонадектомованих тварин обох статей, більшою мірою в самок, застосування прекурсора синтезу NO призводить до активації парасимпатичних впливів з боку АНС; сприяє відновленню зменшеної внаслідок дефіциту статевих гормонів чутливості серця до стимуляції блукаючого нерва в самок і на введення ацетилхоліну – в самців; викликає нагромадження ацетилхоліну за рахунок метаболічної фракції лише в міокарді шлуночків шляхом зменшення активності його гідролізу. L-NAME активує симпатичний та послаблює парасимпатичний контроль діяльності синусового вузла у тварин зі збереженими гонадами; знижує чутливість серця до екзогенного та ендогенного ацетилхоліну, суттєвіші зміни виникають у самок; збільшує вмісту ацетилхоліну, в основному, за рахунок метаболічної фракції на тлі зростання швидкості його гідролізу в міокарді

передсердь та сповільнення – в міокарді шлуночків, особливо в самців. Блокада синтаз оксиду азоту в умовах дефіциту статевих стероїдів призводить до різкого обмеження холінергічного та активації адренергічного контролю серця в щурів обох статей; знижує чутливість синусового вузла до стимуляції блукаючого нерва та екзогенного ацетилхоліну; викликає збільшення вмісту ацетилхоліну лише в міокарді передсердь гонадектомованих самців за рахунок медіаторної фракції при збільшенні активності його гідролізу.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, яке полягає у встановленні ролі системи оксиду азоту в холінергічній регуляції функціональної активності синусового вузла, чутливості міокардіальних холінорецепторів та метаболізму ацетилхоліну в серці гонадектомованих щурів різної статі.

1. Білатеральна гонадектомія у тварин різної статі викликає підвищення напруження регуляторних механізмів, зсув симпато-парасимпатичного балансу автономної нервової системи в бік послаблення холінергічних та посилення адренергічних впливів на серце, зменшення чутливості серця до стимуляції блукаючого нерва (у самців – в 1,5 рази,  $p < 0,001$ ; у самок – в 1,3 рази,  $p < 0,05$ ) та введення ацетилхоліну, викликає збільшення вмісту ацетилхоліну в міокарді, головним чином за рахунок медіаторної фракції (у передсердях самців – у 2 рази,  $p < 0,001$ , у шлуночках – на 44 %,  $p < 0,001$ ; у передсердях самок – в 1,9 рази,  $p < 0,001$ , у шлуночках – на 38 %,  $p < 0,001$ , відповідно), на тлі зниження активності його ферментативного гідролізу. Дефіцит статевих гормонів призводить до значного зменшення вмісту нітрит-аніону в міокарді (у передсердях самців – на 15 %,  $p < 0,001$ , у шлуночках – на 29 %,  $p < 0,001$ ; у передсердях самок – у 3 рази,  $p < 0,001$ , у шлуночках – у 3,8 рази,  $p < 0,001$ ) та крові тварин обох статей, суттєвіші зміни виникають у самок.

2. L-аргінін у дозі 600 мг/кг викликає обмеження адренергічного і посилення холінергічного контролю діяльності серця, зменшення напруження регуляторних механізмів у тварин зі збереженими гонадами, сприяє посиленню негативного хронотропного ефекту у відповідь на стимуляцію блукаючого нерва, що більшою мірою проявляється в самок, не впливає на чутливість постсинаптичних холінорецепторів у тварин обох статей. Прекурсор синтезу оксиду азоту сприяє збільшенню вмісту ацетилхоліну за рахунок метаболічної фракції, на тлі посилення активності ферментативного гідролізу в міокарді передсердь та послаблення в міокарді шлуночків, підвищує вміст нітрит-аніону в міокарді та крові щурів обох статей, інтенсивність таких змін є більшою в самців.

3. L-NAME (25 мг/кг) активує симпатичний та послаблює парасимпатичний контроль діяльності синусового вузла у тварин зі збереженими гонадами, знижує здатність серця реагувати брадикардією на стимуляцію блукаючого нерва (у самців на 20 %,  $p < 0,01$ ; у самок на 34 %,  $p < 0,02$ )

та введення ацетилхоліну, суттєвіші зміни виникають у самок. Збільшення вмісту ацетилхоліну, що виникає в умовах блокади синтаз оксиду азоту, відбувається, в основному, за рахунок метаболічної фракції на тлі зростання швидкості його гідролізу в міокарді передсердь та сповільнення – в міокарді шлуночків, особливо в самців, супроводжується зменшенням рівня нітрит-аніону в крові та серці.

4. У гонадектомованих тварин обох статей, більшою мірою в самок, введення L-аргініну в дозі 600 мг/кг призводить до активації парасимпатичних впливів з боку автономної нервової системи, сприяє відновленню зменшеної внаслідок дефіциту статевих гормонів чутливості серця до стимуляції блукаючого нерва в самок і на введення ацетилхоліну – в самців. За відсутності статевих залоз прекурсор синтезу оксиду азоту сприяє нагромадженню ацетилхоліну лише в міокарді шлуночків за рахунок зменшення активності його гідролізу. Уміст нітрит-аніону в міокарді та крові гонадектомованих особин за таких умов збільшується, ефективнішою зазначена доза L-аргініну виявляється в гонадектомованих самців, що підтверджується наближенням рівня нітрит-аніону до показника інтактних тварин.

5. L-NAME поглиблює зміни, що виникають після видалення гонад, у тварин обох статей, призводить до різкого обмеження холінергічного та активації адренергічного контролю серця, зниження чутливості синусового вузла до стимуляції блукаючого нерва та екзогенного ацетилхоліну. Блокада синтаз оксиду азоту викликає збільшення вмісту ацетилхоліну лише в міокарді передсердь гонадектомованих самців за рахунок медіаторної фракції при збільшенні активності його гідролізу. L-NAME спричиняє зменшення вмісту нітрит-аніону, більшою мірою – в гонадектомованих самців, рівень даного метаболіту залишається нижчим у самок.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Хара М. Р. Вплив гонадектомії на стан системи оксиду азоту в щурів різної статі / М. Р. Хара, А. М. Дорохіна // Вісник наукових досліджень. – 2009. – № 3. – С. 78–80. (Здобувач самостійно виконала біохімічні дослідження, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала найважливіші положення).

2. Хара М. Р. Вплив дефіциту статевих гормонів на вегетативну регуляцію серцевого ритму за застосування L-аргініну / М. Р. Хара, А. М. Дорохіна // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – Т. VIII, № 3 (29). – С. 109–112. (Здобувач самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала найважливіші положення).

3. Хара М. Р. Вміст нітрит-аніона в крові та міокарді гонадектомованих щурів різної статі за зміненої активності системи оксиду азоту / М. Р. Хара, А. М. Дорохіна // Медична хімія. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 94–97. (Здобувач самостійно виконала біохімічні дослідження, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала найважливіші положення).

4. Хара М. Р. Вплив модуляторів синтезу оксиду азоту на холінергічну регуляцію серця самців і самок щурів до та після гонадектомії / М. Р. Хара, А. М. Дорохіна // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – Т. IX, № 3 (33). – С. 109–112. (Здобувач самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала найважливіші положення).

5. Хара М. Р. Динаміка вмісту та ферментативного гідролізу ацетилхоліну в серці щурів після видалення гонад на тлі зміненої активності системи оксиду азоту / М. Р. Хара, А. М. Дорохіна // Ліки України плюс. – 2010. – № 4. – С. 41–43. (Здобувач самостійно виконала біохімічні дослідження, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала найважливіші положення).

6. Хара М. Р. Дозозалежні впливи L-аргініну на регуляцію серця автономною нервовою системою / М. Р. Хара, А. М. Дорохіна // Медичні перспективи. – 2011. – Т. XVI, № 1. – С. 21–25. (Здобувач самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала найважливіші положення).

7. Пелих В. Є. Вплив гонадектомії та замісної гормонотерапії на показники математичного аналізу серцевої діяльності самок щурів / В. Є. Пелих, А. М. Дорохіна, О. А. Грицуняк // XIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 27–29 квітня 2009 р. : матеріали конгр. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 251. (Здобувач самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати, проаналізувала результати).

8. Хара М. Р. Вплив депонування оксиду азоту на показники варіаційної пульсометрії у щурів / М. Р. Хара, А. М. Дорохіна // Наукові дослідження – теорія та експеримент 2009 : п'ята міжнародна наук.-практ. конф., 18–20 травня 2009 р. : матеріали конф. – Полтава : ІнтерГрафіка, 2009. – Т. 5. – С. 121–124. (Здобувач самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала найважливіші положення).

9. Хара М. Р. Вплив оксиду азоту на автономний контроль серцевого ритму / М. Р. Хара, А. М. Дорохіна // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова наук.-практ. конф., 4 червня 2009 р. : збірник матеріалів конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 147. (Здобувач самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала найважливіші положення).

10. Хара М. Р. Стан системи оксиду азоту в щурів на тлі дефіциту статевих гормонів / М. Р. Хара, А. М. Дорохіна // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : 2-га наук.-практ. конф., 17 червня 2009 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 144–145. (Здобувач самостійно виконала біохімічні дослідження, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала найважливіші положення).

11. Хара М. Р. Роль статевих гормонів та модуляторів системи оксиду азоту у метаболізмі ацетилхоліну в міокарді / М. Р. Хара, А. М. Дорохіна, В. Є. Пелих, К. Є. Юрїїв, О. В. Кузів // Наукові дослідження – теорія та експеримент 2010 : шоста міжнародна наук.-практ. конф., 17–19

травня 2010 р. : матеріали конф. – Полтава : ІнтерГрафіка, 2010. – Т. 4. – С. 66–69. (Здобувач самостійно виконала дослідження, проаналізувала результати, сформулювала висновки).

12. Хара М. Р. Вміст ацетилхоліну в серці гонадектомованих щурів за застосування модуляторів синтезу оксиду азоту / М. Р. Хара, А. М. Дорохіна // Бюлетень ІХ читань ім. В. В. Підвисоцького, 27-28 травня 2010 р. : матеріали наукової конф. – Одеса, 2010. – С. 92–93. (Здобувач самостійно виконала біохімічні дослідження, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала найважливіші положення).

13. Хара М. Р. Зміна чутливості серця до ендogenous ацетилхоліну в гонадектомованих тварин за застосування прекурсора синтезу оксиду азоту / М. Р. Хара, А. М. Дорохіна // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : 2-га наук.-практ. конф., присвячена 100-річчю з дня народження проф. Е. Н. Бергера, 4-5 листопада 2010 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2010. – С. 151–152. (Здобувач самостійно виконала дослідження, статистично опрацювала отримані результати, сформулювала найважливіші положення).

#### АНОТАЦІЯ

Дорохіна А.М. Статеві особливості порушень холінергічної регуляції серця гонадектомованих щурів за зміненої активності системи оксиду азоту. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Державний вищий навчальний заклад “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” МОЗ України. Тернопіль, 2012.

Дисертація присвячена з’ясуванню статевих особливостей порушень холінергічної регуляції серця гонадектомованих щурів за застосування прекурсора та неселективного блокатора синтезу оксиду азоту.

Встановлено, що в гонадектомованих тварин обох статей уведення прекурсора синтезу оксиду азоту L-аргініну в дозі 600 мг/кг призводить до активації холінергічних та послаблення адренергічних впливів з боку автономної нервової системи, сприяє відновленню зменшеної внаслідок дефіциту статевих гормонів чутливості серця до ендogenous ацетилхоліну в самок і екзогенного – в самців, викликає нагромадження ацетилхоліну лише в міокарді шлуночків за рахунок зменшення активності його гідролізу у тварин обох статей. Неселективний блокатор синтезу оксиду азоту L-NAME поглиблює порушення автономної регуляції серця, спричинені видаленням гонад, викликаючи різке обмеження парасимпатичних і активацію симпатичних впливів на синусовий вузол. Вегетативний дисбаланс супроводжується зниженням чутливості серця до ендogenous та екзогенного ацетилхоліну. L-NAME збільшує вміст медіаторної фракції ацетилхоліну лише в міокарді передсердь гонадектомованих самців на тлі збільшення активності його гідролізу.

**Ключові слова:** гонадектомія, L-аргінін, L-NAME, серце, оксид азоту, холінергічна

регуляція, ацетилхолін.

## АННОТАЦИЯ

Дорохина А.Н. Половые особенности нарушений холинергической регуляции сердца гонадэктомированных крыс при измененной активности системы оксида азота. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Государственное высшее учебное заведение „Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского” МЗ Украины. Тернополь, 2012.

Диссертация посвящена выяснению половых отличий холинергической регуляции сердца гонадэктомированных крыс на фоне изменения активности системы оксида азота путем введения прекурсора его синтеза L-аргинина и неселективного блокатора L-NAME.

В опытах на 245 половозрелых белых лабораторных крысах (106 самцов и 139 самок, возраст – 4-6 месяцев) установлены половые особенности влияния прекурсора синтеза оксида азота L-аргинина и неселективного блокатора его синтеза L-NAME на регуляцию сердечной деятельности автономной нервной системой, чувствительность холинорецепторов миокарда к стимуляции блуждающего нерва и экзогенному ацетилхолину, содержание ацетилхолина и активность его гидролиза в миокарде предсердий и желудочков, содержание нитрит-аниона в миокарде и крови.

На основании анализа и обобщения результатов проведенных исследований впервые установлено, что гонадэктомия у крыс обоих полов вызывает повышение напряжения регуляторных механизмов, вызывая сдвиг симпато-парасимпатического баланса в сторону усиления адренергического контроля сердечной деятельности и ослабления холинергического. Дефицит половых гормонов уменьшает чувствительность сердца к стимуляции n. vagus и экзогенному ацетилхолину, способствует повышению содержания ацетилхолина в миокарде за счет медиаторной фракции, уменьшению активности его гидролиза. В результате гонадэктомии снижается содержание нитрит-аниона в миокарде и крови, более существенные изменения происходят у самок.

L-аргинин в дозе 600 мг/кг у крыс с сохраненными половыми железами способствует ограничению адренергических и усилению холинергических влияний на сердце, уменьшая напряжение механизмов регуляции; усиливает отрицательный хронотропный эффект стимуляции блуждающего нерва, что существеннее проявляется у самок; не влияет на чувствительность постсинаптических холинорецепторов. L-аргинин способствует увеличению содержания ацетилхолина за счет метаболической фракции на фоне усиления активности ферментативного гидролиза в миокарде предсердий и ослабления в миокарде желудочков, а также повышает содержание нитрит-аниона в крови и миокарде, интенсивность таких изменений более выражена у самцов.

У крыс после гонадэктомии введение прекурсора синтеза оксида азота

L-аргинина способствует усилению парасимпатических влияний на сердце; повышению чувствительности сердца к эндогенному ацетилхолину у самок и к экзогенному – у самцов. В условиях дефицита половых гормонов L-аргинин способствует повышению содержания ацетилхолина только в миокарде желудочков, за счет уменьшения активности его ферментативного гидролиза, увеличению количества нитрит-аниона. L-аргинин в используемой дозе (600 мг/кг) более эффективен у гонадэктомированных самцов, что подтверждается приближением уровня нитрит-аниона к показателям интактных животных.

L-NAME (25 мг/кг) у животных с сохраненными половыми железами активирует симпатический и ослабляет парасимпатический контроль синусового узла, уменьшает способность сердца реагировать брадикардией на стимуляцию блуждающего нерва и введение ацетилхолина, более выраженные изменения возникают у самок. Блокада синтаз оксида азота приводит к увеличению содержания метаболической фракции ацетилхолина на фоне усиления активности его гидролиза в миокарде предсердий и уменьшения – в миокарде желудочков, а также сопровождается уменьшением уровня нитрит-аниона в крови и сердце.

L-NAME способствует углублению изменений, которые возникли после удаления половых желез, у самцов и самок крыс и приводит к резкому ограничению холинергического и активации адренергического контроля сердечной деятельности, уменьшению чувствительности сердца к стимуляции блуждающего нерва и экзогенному ацетилхолину. Неселективный блокатор синтеза оксида азота вызывает повышение содержания медиаторной фракции ацетилхолина только в миокарде предсердий гонадэктомированных самцов на фоне повышения его гидролиза. Введение L-NAME приводит к уменьшению содержания нитрит-аниона, в большей степени у самцов, хотя уровень этого метаболита остается ниже у самок.

**Ключевые слова:** гонадэктомия, L-аргинин, L-NAME, сердце, оксид азота, холинергическая регуляция, ацетилхолин.

## SUMMARY

Dorokhina A.M. Sex features of disorders of cholinergic regulation of the heart in gonadectomy rats by modified activity of nitric oxide system. – Should be treated as manuscript.

The dissertation for obtaining a scientific degree of candidate of medical sciences on speciality 14.03.04 – Pathological physiology. State Higher Educational Establishment „I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University” MPH of Ukraine. Ternopil, 2012.

The thesis is devoted to revealing the sex features of disorders of cholinergic regulation of the heart in gonadectomy rats by use of precursor L-arginine and nonselective blocker L-NAME of nitric oxide synthesis.

It is established that in gonadectomy animals of both sex introduction of the precursor synthesis of

nitric oxide L-arginine at a dose of 600 mg/kg leads to activation of cholinergic and weakening of adrenergic effects of the autonomic nervous system; helps to restore the reduced by deficit of sex hormone sensitivity of the heart to endogenous acetylcholine in females and exogenous in males; causes accumulation of the acetylcholine only in ventricular myocardium by reducing its hydrolysis activity in animals of both sex. Nonselective blocker of nitric oxide synthesis L-NAME deepens the disorders of autonomous regulation of the heart caused by removing of gonads, leading marked limitation of parasympathetic and activation of sympathetic influences on the sinus node. Vegetative disbalance is accompanied by decreased sensitivity of the heart to endogenous and exogenous acetylcholine. L-NAME increases the amount of mediator fraction of acetylcholine only in the ventricular myocardium in gonadectomy males on the background of increased activity of its hydrolysis.

**Key words:** gonadectomy, L-arginine, L-NAME, heart, nitric oxide, cholinergic regulation, acetylcholine.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДМА	– асиметричний диметиларгінін
АМо	– амплітуда моди
АНС	– автономна нервова система
АХ	– ацетилхолін
eNOS	– ендотеліальна синтаза оксиду азоту
Ібп.v.	– інтенсивність брадикардії при подразненні блукаючого нерва
ІБ <sub>АХ</sub>	– інтенсивність брадикардії при введенні ацетилхоліну
ІН	– індекс напруження
HSP 90	– протеїн теплового шоку
Мо	– мода
NO	– оксид азоту (II)
NOS	– NO-синтаза
nNOS	– нейрональна синтаза оксиду азоту
ТБ <sub>АХ</sub>	– тривалість брадикардії, що виникає при введенні ацетилхоліну
ХЕА <sub>ПС</sub>	– загальна холінестеразна активність міокарда передсердь
ХЕА <sub>ШЛ</sub>	– загальна холінестеразна активність міокарда шлуночків
ХР	– холінорецептор
цАМФ	– циклічний аденозинмонофосфат
цГМФ	– циклічний гуанозинмонофосфат
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ΔХ	– варіаційний розмах величин кардіоінтервалів