of the myocardium contracture, essential decrease in extracellular concentration of ATP and phosphocreatine. An increase in the extracellular sodium concentration and addition of macroergic compounds (ATP, phosphocreatine) adenosine, when reperfusing the heart by hypocalcium solution, improve the postischemic state of the myocardium and protect it from injuries during the following recovery of physiological Ca^{2+} content in the extracellular medium.

N.N.Burdenko Medical Institute,
Ministry of Public Health of Russian Federation, Voronezh

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алабовский В.В., Винокуров А.А., Кобрин В.И., Олейников О.Д.* Предупреждение искусственным увеличением трансмембранного градиента натрия реперфузионных повреждений сердца при «кальциевом парадоксе» и постишемической реперфузии//Бизиол.журн. -1991. -37, 3.-С.25-30.
2. *Кужман М.И.,Алабовский В.В.,Олейников О.Д.*Предупреждение фибрилляции желудочков путем активирования Na,K-АТРase в эксперименте // Весн.АМН СССР.-1984.—8.-С.35—41.
3. *Alto L.E.,Dhalla N.S.* Myocardial cations content during induction of calcium paradox//Amer.J.Physiol.-1979.-237.-P.H713-H719.
4. *Bergmeyer H.O.* Methods in enzymological analysis.-London,1963.-P.534.
5. *Chapman R.A.,Tunstall J.* The Calcium paradox in the heart//Progr.Biophys.Mol.Biol.-1987.-50.-P.67-96.
6. *Eggleton P.,Elsden S.R.,Gough N.* Estimation of creatine, and diacetyl//Biochem.J.-1943.-37.-P.526-529.
7. *Ferrari R.,Albertini A., Curello S. et.al.* Myocardial recovery during postischemic reperfusion:effect of nifidipine,calcium and magnesium//J.Mol.Cell.Cardiol.-1986.-18.-P.487-498
8. *Follete D.M.,Fey K.,Buckberg G.D. et.al.*/J.Thorac.Cardiovasc.Surg.-1981.-82.-P.221-238
9. *Kirkels J.H.,Ruigrok T.J.C., Van Echteld C.J.A. et.al.* Lom calcium reperfusion and enchanced susceptibiliti of postischemic heart to the calcium paradox// Circ.Res.—1989.—64.—P.1158—1164.
10. *Nayler W.G.* The role of the calcium in the ischemic myocardium //Amer.J.Physiol.—1981.—102.—P.262—270.
11. *Muira Y.,Kimura J.* Na—Ca exchange current. Dependence of internal Ca^{2+} and Na^{+}. Competitive binding of external Na and Ca// J.Gen.Physiol.—1989.—93, №6.- P.1129—1147.
12. *Pool-Wilson P.A.,Harding D.H.,Bourdillon P.D.V. et.al.* Calcium out control//J.Mol.and Cell.Cardiol.—1984.—16,№1.—P.175—187

Воронеж.медин-т им. урденко
М-ва здравоохранения Российской Б едерации

Материал поступил
в редакцию 21.11.91.

УДК 612.172

С. Б. Дудка, С. Г. Казьмін

Топологічні особливості реактивності міокарда щурів на норадреналін, ацетилхолін та зміну частоти електростимуляції

В опытах на препаратах миокарда правого и левого предсердий, а также папиллярных мышц желудочка сердца крыс получены зависимые от дозы эффекты норадреналина (10^{-7} — $3 \cdot 10^{-6}$ моль/л), ацетилхолина (10^{-8} — $3 \cdot 10^{-6}$ моль/л) и увеличения частоты стимуляции (от 0,2 до 2,0 Гц). Наблюдались три типа топологических различий реактивности миокарда крыс: между предсердиями и желудочками, между правыми и левыми отделами сердца и между правым предсердием и другими камерами сердца. Предсердно-желудочковые различия наиболее отчетливо проявлялись в реакциях на ацетилхолин (предсердия более реактивны). Межпредсердные и межжелудочковые различия наиболее выражены в реакциях на норадреналин (более реактивен миокард правых отделов сердца). Выраженность реакций препаратов правого предсердия на все три тестовых воздействия значительно превышает таковую реакций миокарда других отделов сердца. Характер топологических различий хроноинотропии позволяет предположить, что инотропные эффекты изменения частоты сокращений сердца у крыс могут компенсировать в некоторой мере региональную неоднородность прямых инотропных холин- и адренергических регуляторных эффектов.

© С. Б. ДУДКА, С. Г. КАЗЬМІН, 1992

Вступ

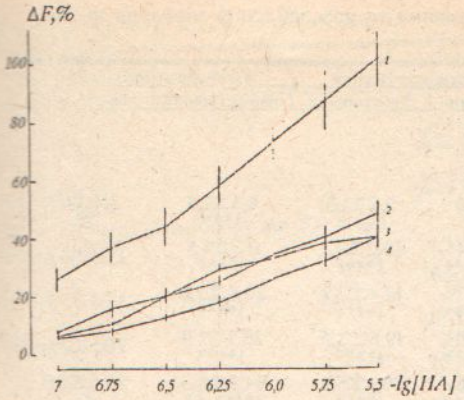
Останнім часом значна увага приділяється функціональній, морфологічній, біохімічній та молекулярній гетерогенності міокарда, її ролі не тільки в розвитку та компенсації патології серцевого м'язу, але і в фізіологічній регуляції серцевої діяльності [7]. Макрорівень таких досліджень включає в себе порівняння властивостей міокарда різних відділів серця. Знання топологічних особливостей реактивності міокарда необхідні не тільки для розуміння механізмів спряження реакцій усіх відділів серця на нейрогуморальні регуляторні впливи, але і для адекватного вибору препаратів серцевого м'язу при проведенні патофізіологічних та фармакологічних досліджень з оцінкою змін скоротливості міокарда на основі аналізу змін його реактивності [2]. Хоча топологічні відмінності реактивності міокарда досліджують досить давно [1, 8, 14, 17], ряд найважливіших питань передсердно-шлуночкових, міжпередсердних та міжшлуночкових відмінностей реакцій міокарда на регуляторні впливи залишається мало вивченим. Зокрема, до теперішнього часу не було проведено порівняльного аналізу топологічних особливостей реакцій міокарда на основні регуляторні впливи, в зв'язку з чим метою нашої роботи стало порівняння дозозалежних ефектів норадреналіну (НА), ацетилхоліну (АХ) та зміни частоти електростимуляції міокарда передсердь та шлуночків щурів.

Методика

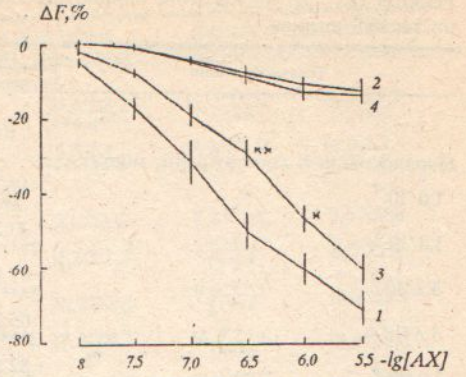
У дорослих самців щурів масою 200-250 г під уретановим наркозом (100-120 мг/100 г, внутрішньочеревинно) виймали серце, промивали його оксигенованим розчином Кребса — Хензелейта, відсікали вентральні ділянки вушок правого та лівого передсердь або папілярні м'язи правого та лівого шлуночків, які фіксували шовковими лігатурами між мікрогвинтами та датчиками сили (механотрони типу 6МХІС з послідовною пружиною, що забезпечувала ізометричний режим скорочування препаратів міокарда) у термостатованій при 25°С проточній (20 мл/хв) камері. Після попереднього розтягування препаратів, 1,5-2-годинної стимуляції частотою 0,5 Гц і напругою на платинових електродах 1,5 порогової її додатково розтягували до 93-95% оптимальної довжини. Ефекти тестових впливів оцінювали за відносними (%) змінами сили (F), що розвивали препарати міокарда, а також максимальними та мінімальними значеннями її першої похідної ($dF/dt+$ та $dF/dt-$). Залежності «доза—ефект» для НА та АХ одержували при суперфузії агоністів у зростаючих концентраціях: від 10^{-7} до $3 \cdot 10^{-6}$ моль/л та від 10^{-8} до $3 \cdot 10^{-6}$ моль/л відповідно. Зміну частоти стимуляції (ЧС) задавали зменшенням міжімпульсного інтервалу від 5 до 0,5 с. Вимірювання провадили при досягненні стійкої реакції. Статистично обробляли результати 13 та 10 дослідів на папілярних м'язах з лівого та правого шлуночків та 10 і 13 дослідів на полосках лівих та правих передсердь. Відміну від контрольних значень за критерієм t Стьюдента приймали вірогідною при $P<0,05$.

Результати

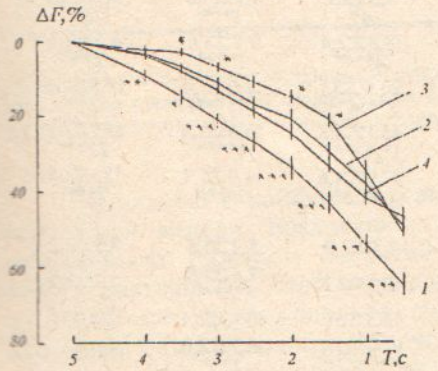
Дія НА на препарати правого передсердя перевищувала його дію на всі інші препарати у кожній точці залежності «доза—ефект» за всіма трьома показниками функціональної активності міокарда — силою (F), що розвивають препарати, та максимумами і мінімумами її першої похідної — $dF/dt+$ та $dF/dt-$ (мал. 1 та таблиця). Незрівнянно менш виразними були відмінності реакцій на НА між препаратами лівого передсердя та лівого



Мал. 1. Викликаний норадреналіном (НА) відносний приріст сили, (ΔF, %) що розвивають препарати міокарда правих та лівих передсердь (1 і 3) та шлуночків (2 і 4).
* $P_{2-4}<0,05$; ** $P_{3-4}<0,01$.



Мал. 2. Дія ацетилхоліну (АХ) на міокард різних відділів серця (позначення ті ж самі, що на мал. 1). * $P_{1-3}<0,05$; ** $P_{1-3}<0,01$.



Мал. 3. Інотропна дія зменшення періоду (T) електростимуляції міокарда різних відділів серця (позначення ті ж самі, що на мал.1). * $P<0,05$; ** $P<0,02$; *** $P<0,01$.

шлуночка (тільки за F і тільки в одній точці) та міжшлуночкові відмінності (у двох точках за F і у одній точці за $dF/dt+$ та $dF/dt-$).

Найбільш чіткі топологічні відмінності дії АХ, судячи з F, становили передсердно-шлуночкові, значно меншими були міжпередсердні і зовсім не було міжшлуночкових відмінностей (мал. 2). Така сама картина спостерігалася в реакціях $dF/dt+$ та $dF/dt-$ з дещо більш вірогідними топологічними відмінностями реакцій на АХ останнього показника.

Інотропний ефект збільшення ЧС на препарати правого передсердя був найбільшим, особливо в порівнянні з ефектом на препарати лівого передсердя (мал. 3). Досить чіткими були також і передсердно-шлуночкові відмінності реакцій міокарда на зміну ЧС, як право-, так і лівосторонні, з більш виразними відмінностями за $dF/dt-$, ніж за dF/dt+ (див. таблицю). Так, лівосторонні передсердно-шлуночкові відмінності ефекту збільшення ЧС в реакціях dF/dt+ не виявлялися, хоча були достовірними в реакціях $dF/dt-$, як і в реакціях F. Міжшлуночкові відмінності ефекту зміни ЧС на функцію міокарда не спостерігалися за жодним з трьох її параметрів.

Обговорення

Співвідношення ефектів НА, АХ та зміни ЧС препаратів міокарда правих та лівих передсердь (ПП та ЛП) і правого та лівого шлуночків (ПШ та ЛШ) можна виразити за допомогою слідуючих нерівностей:

для НА — ПП >> ПШ = ЛП ≥ ЛШ;
для АХ — ПП > ЛП >> ЛШ = ПШ;
для ЧС — ПП > ПШ = ЛШ > ЛП,
де ">" означає максимальну, а"≥" — мінімальну різницю.

Реакція (Δ, %) швидкісних параметрів скорочування та розслаблення міокарда щурів на тестові впливи

Тестовий вплив	Препарати передсердя		Препарати шлуночків	
	правосторонні	лівосторонні	правосторонні	лівосторонні
	$dF/dt+$			
Норадреналін в концентрації, моль/л				
$1{,}0 \cdot 10^{-7}$	19,3±4,2 $2^{*},3^{***}$	9,3±1,8 $1^{*},4^{*}$	6,3±1,5 1^{***}	3,4±1,7 2^{*}
$1{,}8 \cdot 10^{-7}$	33,2±4,4 $2^{****},3^{****}$	10,2±2,1 1^{****}	11,3±1,5 1^{****}	13,2±4,6
$3{,}2 \cdot 10^{-7}$	45,9±5,2 $2^{****},3^{****}$	13,4±3,2 1^{****}	20,6±2,6 1^{****}	15,8±3,2
$5{,}6 \cdot 10^{-7}$	65,2±6,6 $2^{****},3^{****}$	19,6±3,5 1^{****}	26,7±1,9 1^{****}	20,1±3,0
$1{,}0 \cdot 10^{-6}$	82,8±9,6 $2^{****},3^{****}$	30,1±5,4 1^{****}	34,6±2,3 $1^{****},4^{*}$	26,6±2,3 3^{*}
$1{,}8 \cdot 10^{-6}$	96,2±10,8 $2^{****},3^{****}$	37,5±6,2 1^{****}	38,4±2,4 3^{****}	39,2±4,1
$3{,}2 \cdot 10^{-6}$	109,5±13,2 $2^{****},3^{****}$	43,3±6,7 1^{****}	46,5±2,9 3^{****}	50,4±5,4
Ацетилхолін в концентрації, моль/л				
$1{,}0 \cdot 10^{-8}$	3,6±1,1	5,2±1,5	1,7±0,7	1,1±0,5
$3{,}2 \cdot 10^{-8}$	19,6±5,4 3^{***}	9,3±1,2 4^{*}	1,9±0,8 1^{***}	2,9±0,9 2^{*}
$1{,}0 \cdot 10^{-7}$	32,3±6,1 3^{****}	18,3±2,4 4^{****}	7,9±1,6 1^{****}	6,5±1,5 2^{***}
$3{,}2 \cdot 10^{-7}$	47,6±5,6 $2^{**},3^{****}$	26,6±3,1 $1^{**},4^{**}$	12,0±1,4 1^{****}	12,5±1,6 2^{**}
$1{,}0 \cdot 10^{-6}$	61,6±3,6 $2^{*},3^{****}$	45,1±3,2 $1^{*},4^{****}$	16,6±1,5 1^{****}	15,7±1,8 2^{****}
$3{,}2 \cdot 10^{-6}$	70,1±3,3 3^{****}	57,9±4,6 4^{****}	14,9±1,9 1^{****}	13,1±1,8 2^{****}
Зміна періоду стимуляції від 5,0 с до				
4,0 с	7,6±2,7	7,3±2,0	5,2±1,5	3,5±1,2
3,5 с	15,7±1,8 3^{***}	10,1±2,3	7,5±1,8 1^{***}	7,7±1,2
3,0 с	22,6±2,1	15,3±5,1	10,9±2,4	12,5±1,7
2,5 с	27,0±2,5 3^{***}	17,9±4,3	16,7±2,0 1^{***}	17,0±2,4
2,0 с	36,0±2,9 $2^{***},3^{**}$	20,7±3,6 1^{***}	25,1±2,6 1^{**}	24,6±2,5
1,5 с	43,9±3,2 $2^{****},3^{***}$	25,3±2,8 1^{****}	31,5±2,5 1^{***}	29,1±3,6
1,0 с	54,4±3,7 $2^{****},3^{***}$	30,2±2,9 1^{****}	40,7±2,7 1^{***}	35,5±3,1
0,5 с	64,3±2,9 $2^{****},3^{****}$	45,2±4,1 1^{****}	48,5±2,4 1^{****}	41,2±3,7
	$dF/dt-$			
Норадреналін в концентрації, моль/л				
$1{,}0 \cdot 10^{-7}$	22,2±3,5 $2^{***},3^{****}$	8,2±2,4 1^{***}	3,9±1,3 1^{****}	2,7±1,1 2^{*}
$1{,}8 \cdot 10^{-7}$	32,9±3,5 $2^{****},3^{****}$	11,5±3,1 1^{****}	10,5±1,7 1^{****}	8,2±2,0
$3{,}2 \cdot 10^{-7}$	44,1±3,8 $2^{****},3^{****}$	16,2±3,3 1^{****}	17,4±2,5 1^{****}	12,2±1,9
$5{,}6 \cdot 10^{-7}$	62,2±6,2 $2^{****},3^{****}$	18,3±3,2 1^{****}	24,5±3,5 1^{****}	17,4±1,8
$1{,}0 \cdot 10^{-6}$	75,5±7,6 $2^{****},3^{****}$	28,0±4,1 1^{****}	32,9±2,6 $1^{****},4^{*}$	24,5±2,0 3^{**}
$1{,}8 \cdot 10^{-6}$	97,5±10,6 $2^{****},3^{****}$	34,6±6,6 1^{****}	39,5±2,7 3^{****}	33,2±1,7
$3{,}2 \cdot 10^{-6}$	105,2±13,2 $2^{****},3^{****}$	40,9±6,7 1^{****}	48,9±3,1 3^{****}	43,6±2,9
Ацетилхолін в концентрації, моль/л				
$1{,}0 \cdot 10^{-8}$	3,8±1,2	5,7±1,3 4^{***}	1,3±0,7	0,9±0,5 2^{***}
$3{,}2 \cdot 10^{-8}$	15,7±5,4 3^{**}	10,3±1,2 4^{****}	2,1±0,7 1^{**}	1,5±0,6 2^{****}
$1{,}0 \cdot 10^{-7}$	27,6±5,6 3^{***}	17,2±2,4 4^{***}	7,2±0,7 1^{***}	5,5±0,9 2^{***}
$3{,}2 \cdot 10^{-7}$	48,3±5,3 $2^{***},3^{****}$	26,4±2,8 $1^{***},4^{****}$	12,4±1,8 1^{****}	11,5±1,6 2^{****}

міокарда щурів

Тестовий вплив	Препарати передсердя		Препарати шлуночків	
	правосторонні	лівосторонні	правосторонні	лівосторонні
$1{,}0 \cdot 10^{-6}$	60,9±4,4 2***,3****	39,4±3,2 1***,4***	14,9±1,5 1****	14,1±1,9 2***
$3{,}2 \cdot 10^{-6}$	65,6±3,7 2***,3****	53,5±4,5 1***,4***	18,2±2,9 1****	14,0±2,4 2***
Зміна періоду стимуляції від 5,0 с до 4,0 с	7,7±2,6	7,1±3,0	2,3±1,3	2,5±0,8
3,5 с	16,0±2,3 3****	11,2±2,5	5,8±1,0 1****	8,9±1,7
3,0 с	20,7±1,9 3****	16,2±3,1	9,6±1,5 1****	14,2±2,1
2,5 с	26,1±1,9 2*,3****	17,3±3,3 1*	14,0±1,6 1****	17,6±2,2
2,0 с	31,1±1,7 2***,3***	19,0±2,9 1***	21,8±2,2 1***	23,8±2,6
1,5 с	41,7±2,6 2****,3****	20,1±3,2 1****,4*	28,7±2,0 1****	31,0±3,2 2*
1,0 с	53,7±3,2 2****,3****	24,3±3,5 1****,4*	36,3±1,9 1****	35,8±3,3 2*
0,5 с	69,0±2,8 2****,3****	39,4±6,1 1****	45,9±1,6 1****	41,0±3,8

Примітка. Цифри із зірочками вказують на вірогідну різницю з реакціями відповідних препаратів з P меншим, ніж 0,05; 0,02; 0,01; 0,001 залежно від числа зірочок; вірогідність різниці між 1-м та 4-м, а також між 2-м та 3-м не визначалася.

Очевидною є найбільша реактивність міокарда правого передсердя на всі тестові впливи. Враховуючи, що в передсердях, особливо у правому, максимальна щільність інервації та найбільша інтенсивність біосинтезу нейромедіаторів [11], стає очевидною ще і деяка невідповідність існуючих уявлень про функціональне значення скорочень правого передсердя дійсності. Якщо основне призначення скорочень передсердь — сприяти наповненню шлуночків кров'ю, то чому більш реактивне до адренергічних впливів передсердя знаходиться перед тонкостінним правим шлуночком і як цьому призначенню відповідають посилення негативної хроноінотропії в цьому відділі серця щурів та його підвищена холінореактивність? Часткову відповідь на ці запитання, вірогідно, може дати врахування того, що лівий шлуночок наповнюється за адренергічною стимуляцією значною мірою за допомогою діастолічного присмоктування крові, тобто за рахунок звільнення енергії пружньої деформації, накопиченої внаслідок систолічного стиснення його товстої стінки, а підвищена ефективність негативних регуляторних впливів (холінергічних та хроноінотропії) повинна компенсувати адренергічну гіперреактивність правого передсердя. Разом з тим, можливо, волокна міокарда передсердь, що скорочуються з великою амплітудою майже в ізотонічному режимі, разом з ендокардіальним ендотелієм та нервовими закінченнями утворюють своєрідну сенсорну структуру, яка реагує на склад крові, яка притікає до серця, і на інтенсивність нейрогуморальних регуляторних посилань до серця. Вушко правого передсердя, очевидно, не може розвинути значний тиск внаслідок свого відносно великого розміру, порівнянно з товщиною стінки. Натомість амплітуда скорочень його тонких трабекул, чутливих до змін крові, що обмиває їх, може використовуватися нервовою системою для оптимізації регулюючих посилань до серця зі зворотним зв'язком для контролю їх ефективності, а також для регулювання очищення крові та збагачення її киснем в легенях.

Вертаючись до одержаних результатів, слід зазначити наявність суттєво подібних передсердно-шлуночкових відмінностей (П/Ш):

П/Ш для правих відділів — АХ >> НА >> ЧС

П/Ш для лівих відділів — АХ > НА = ЧС.

Перевагу мають передсердні реакції за виключенням лівосторонніх передсердно-шлуночкових відмінностей хроноінотропії, які не просто менші за відмінності реакції на АХ і НА, як у лівих відділів серця, а навіть інвертовані — хроноінотропний ефект більший в дослідах на препаратах шлуночка. Тому ствердження про гіперреактивність передсердь справедливо тільки для прямих впливів вегетативної нервової системи на міокард. Найбільш виразною спільною особливістю передсердно-шлуночкових відмінностей є перевага холінергічних реакцій міокарда передсердь.

Спільною характерною особливістю міжшлуночкових та міжпередсердних відмінностей (Ш/Ш та П/П відповідно) є перевага відмінностей адренергічних реакцій:

П/П — НА >> ЧС = АХ;

Ш/Ш — НА > ЧС = АХ (= 0).

Оскільки міжпередсердних відмінностей в реакціях на АХ і зміну ЧС немає, не можна говорити про перевагу реактивності правих над реактивністю лівих відділів серця. В цілому, міжшлуночкові відмінності реактивності міокарда значно менші за міжпередсердні та передсердно-шлуночкові, які проявляються при всіх тестових впливах і порівнянні за значенням, тобто:

П/Ш ≈ П/П >> Ш/Ш.

Те, що реактивність передсердь відрізняється не тільки від такої шлуночків, але і між собою, підтверджує припущення, що їх основна функція слабко пов'язана зі спільною функцією шлуночків серця, які практично однаково реагують на регуляторні впливи.

В організмі топологічні відмінності хроноінотропії можуть, очевидно, деякою мірою компенсувати найбільш виразні міжпередсердні та правосторонні передсердно-шлуночкові відмінності, але посилюють менш виразні лівосторонні передсердно-шлуночкові відмінності, наближуючи їх до правосторонніх. Однак ефекти сумісної дії регуляторних впливів можуть бути несумативні і потребують спеціальних досліджень.

Усі відзначені закономірності практично рівною мірою проявляються за всіма використаними показниками функції міокарда — F, dF/dt_+ та dF/dt_-, тобто за силовою і швидкісною характеристиками скорочування, та показником розслаблення серцевого м'язу, і, таким чином, відображують топологічні відмінності базисних механізмів реактивності міокарда, а не тільки окремих проявів його функції. Відношення максимальних до мінімальних значень dF/dt достовірно не відрізняється від одиниці в усіх серіях дослідів. Це свідчить про фізіологічність умов експерименту, які не порушують спряження скорочення і розслаблення. Те, що реакція відносно товстих препаратів лівого шлуночка на НА менша за реакцію препаратів правого шлуночка, не може бути наслідком гіпоксії, оскільки ця різниця проявляється не на максимальній адренергічній стимуляції міокарда. А дещо більш вірогідні топологічні відмінності негативних інотропних впливів (АХ і збільшення ЧС) на dF/dt_- свідчать, на нашу думку, про суттєву роль механізмів розслаблення і функції саркоплазматичного ретикулума в генезі цих відмінностей.

На відміну від топологічних особливостей хроноінотропії у щурів, літературні відомості про які вичерпуються констатацією відсутності значних передсердно-шлуночкових змін [8], топологія адрено- і холінореактивності значно більше висвітлена в літературі.

Так, в роботі Горбачова та Ізакова [1], реакція папілярних м'язів щурів на адреналін (А) значно перевищувала реакцію передсердь. Вірогідною причиною цього, судячи за механізмом, що приводиться у статті, могло бути неповне розслаблення папілярних м'язів, яке усуває А. Активність аденілатциклази сарколеми кардіоміоцитів передсердь та шлуночків щурів збільшувалася однаковою мірою у відповідь на ізопреналін [10]. Відсутність передсердно-шлуночкових відмінностей активації аденілатциклази НА і відповідних інотропних ефектів була одержана і в

дослідах на серці котів [9]. Разом з тим є дані про те, що препарати лівого передсердя собаки реагують на НА значно більшою реакцією, ніж міокард лівого шлуночка [6]. Цікаво, що реакція міокарда передсердя на вазоактивний інтестінальний поліпептид у цьому дослідженні перевищувала шлуночкову реакцію в 5-7 разів [6].

Перевага передсердних реакцій на НА над шлуночками в наших дослідах деякою мірою може пояснюватися більшою щільністю β-адренорецепторів в передсердях щурів [10]. Фізіологічне значення цього факту посилюється тим, що і щільність симпатичних нервових терміналей в передсердях щурів більша, ніж у шлуночках [11]. Крім того, в правому шлуночку щурів знайдено більше симпатичних нервових терміналей, ніж у лівому [11] при рівномірній інервації передсердь. В наших дослідах, навпаки, різниця адренореактивності була максимальною для передсердь і мінімальною для шлуночків. В дослідах на ізольованих кардіоміоцитах правого та лівого шлуночків щурів різниці ефектів ізопреналіну зовсім не виявлено [5]. Таким чином, немає повного паралелізму між даними про характер симпатичної інервації серця та топологією адренореактивності міокарда.

Повна топологічна характеристика з реєстрацією реакцій всіх чотирьох камер була одержана для ефектів АХ в дослідах на собаках з денервованим серцем [13]. Дані були аналогічні отриманим раніше в таких же дослідах, але зі стимуляцією блукаючих нервів — найбільш виразні були реакції правого передсердя [12]. При цьому не підтвердилися дані першого дослідження топологічних особливостей інотропної дії АХ про значну різницю реакцій лівосторонніх передсердя та шлуночка [14]. Результати наших досліджень демонструють і правосторонні, і лівосторонні передсердно-шлуночкові відмінності холінергічної реактивності міокарда щурів. Мало імовірно, що одержані топологічні відмінності холінореактивності міокарда можна пояснити більшою щільністю мускаринових холінорецепторів в передсердях, оскільки передсердні М-холінорецептори у щурів мають меншу спорідненість до агоністу [10], аналогічно тому, що спостерігається і в серці курчати [16]. Основна причина передсердно-шлуночкових відмінностей холінореактивності, очевидно, полягає в специфічній чутливості K^+-каналів сарколеми передсердних міоцитів до дії АХ [4]. Пояснити міжпередсердні відмінності холінореактивності, що спостерігалися в дослідах на собаках [13] і щурах (за результатами нашої роботи), поки що не уявляється можливим.

Цікаво, що перевага холінореактивності правого передсердя над лівим не компенсується відповідним розподілом холінергічних волокон, бо і синтез ацетилхоліну вище в правому передсерді, ніж в лівому [15], і ефекти стимуляції блукаючих нервів також більш виразні в правому передсерді [12, 17]. Однак рефлекторне посилення вагусних впливів на серце при підвищенні артеріального тиску рівномірно пригнічує функцію обох передсердь [17]. Це може означати, що топологія збудження клітин в центрі блукаючих нервів компенсує топологічні відмінності холінореактивності міокарда чи навпаки.

Передсердно-шлуночкові відмінності холінореактивності також, очевидно, мають функціональне значення, оскільки доповнюються переважним забезпеченням передсердь холінергічними нервами [13]. Зокрема, топологічні особливості холінергічної регуляції міокарда повинні відповідати топології адренореактивності, щоб зберегти збалансованість вегетативної регуляції функції серця. Це і спостерігається в нашому дослідженні. Компенсаторну роль згладжування топологічних відмінностей адрен- і холінергічної реактивності міокарда може виконувати і топологія хроноінотропії, оскільки прямі впливи вегетативної нервової системи на міокард супроводжуються відповідними змінами ЧС і відповідним ритмоінотропним ефектом. Так, згідно з одержаними результатами, значна адренергічна стимуляція правого передсердя може супроводжуватись не

менш значним негативним інотропним ефектом тахікардії, і, навпаки, переважна холінергічна реакція правого передсердя може стримуватися значним позитивним інотропним ефектом брадикардії. Хоча при цьому треба враховувати можливі ефекти взаємодії регуляторних впливів (взаємне пригнічення чи підсилення дії один одного), можна все ж таки зробити висновок, що топологічні особливості реактивності міокарда щурів на три основні регуляторні впливи — адрен- і холінергічні та зміну ритму скорочень — можуть деякою мірою компенсувати одна одну і таким чином знижувати вірогідність їх прояву при нейрогуморальній регуляції діяльності серця, сприяти рівномірності ефектів цілісної регуляції функції міокарда за умов існування суттєвих топологічних відмінностей ефектів її окремих факторів або, користуючись термінологією Katz [7], появі гомогенності із гетерогенності.

S.B.Dudka, S.G.Kazmin

TOPOLOGICAL PECULIARITIES OF THE MYOCARDIAL REACTIVITY OF RATS TO NORADRENALINE, ACETYLCHOLINE AND ALTERATIONS OF ELECTROSTIMULATION RATE

Dose-dependent effects of noradrenaline (10-7-10-6M), acetylcholine (10-8-3x10-6M) and stimulation rate (0.2-2.0 Hz) were obtained in experiments on myocardium preparations of the right and left atria and ventricles in rat. Three types of topological differences of the rat myocardium reactivity were observed: between the atria and ventricles (A/V), between the right and left atria and ventricles (R/L), between the right atrium (RA) and other cardiac chambers. A/V-differences were most pronounced in the reactivy to acetylcholine (the atria were more reactive), the highest R/L-differences were observed in the reactivity to noradrenaline (the myocardium of the right chambers was more reactive). RA-reactivity greatly exceeded reactivity of other myocardial preparations to all three test influences. Topological peculiarities of chronoinotropism permit supposing, that inotropic effects of rate changes in vivo are able to compensate, to some extent, the regional nonuniformity of cholin-and adrenergic regulatory inotropic effects.

A.A.Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Горбачев В.В., Изаков В.Я.* Влияние адреналина на хронотропию предсердий и желудочков крысы // Физиол.журн. — 1978. — 64, N1. — С. 49-54.
2. *Мойбенко А.А.; Казьмин С.Г., Сагач В.Ф.* Сократимость и сократительная активность миокарда // Там же. — 1984. — 30, N3. — С. 333-346.
3. *Fields J.Z., Roeske W.R., Morkin E., Yamakura H.I.* Cardiac muskarinic cholinergic receptors, biochemical identification on characterisation // J. Biol. Chem. — 1978. — 253, N9. — P. 3251-3258.
4. *Inoue D., Hachisu M., Pappano A.J.* Acetilcholine increases resting membrane potassium conductance in atrial but not ventricular muscle during muskarinic inhibition of Ca++=dependent action potential in chick heart // Circ. Res. — 1983. — 53, N2. — P. 158-167.
5. *Jones S.M., Hunt N.A., Del Monte F., Harding S.E.* Contraction of cardiac myocytes from noradrenaline-treatect rats in respons to isopronaline, forskoline and dibutyryl cAMP // Eur. J. Pharmacol. — 1990. — 191, N2. — P. 129-140.
6. *Karasawa Y., Furukawa Y., Ren L.-M. et al.* Cardiac responses to VIP and VIP-ergic-cholinergic interaction in isolated dog heart preparations // Ibid. — 187, N1. — P. 9-17.
7. *Katz A., Katz Ph.B.* Homogeneity out of heterogeneity // Circulation. — 1989. — 79, N3. — P. 712-714.
8. *Koch-Weber J., Blinks J.R.* Influence of interval between beats on myocardial contractility // Pharmacol. Rev. — 1963. — 15, N3. — P. 601-652.
9. *La Raia P.J., Sonnenblick E.H.* Autonomic control of cardiac cAMP // Circ. Res. — 1971. — 28, N3. — P. 377-384.
10. *Linden J., Hollen C.E., Patel A.* The mechanism by which adenosine and cholinergic agents reduce contractility in rat myocardium. Correlation with cyclic adenosine monophosphate and receptor densities // Ibid. — 1985. — 56, N5. — P. 728-735.
11. *Nielsen K.C., Owman C.* Difference in cardiac adrenergic innervation between hibernators and nonhibernating mammals // Acta Physiol. Scand. — 1968. — Suppl. 316. — P. 1-16.
12. *Priola D.V., Fulton R.* Positive and negative inotropic responses of the atria and ventricles to vagosympathetic stimulation in the isovolumic canine heart // Circ. Res. — 1969. — 25, N3. — P. 265-275.

13. *Priola D.V., Spurgeon H.A., Geis W.P.* The intrinsic innervation of the canine heart — a functional study // Ibid. — 1977. — 40, N1. — P. 50-56.
14. *Sarnoff S.J., Brockman S.R., Gilmore J.P., Linden R.J.* Regulation of ventricular contraction: influence of cardiac sympathetic and vagal nerve stimulation on atrial and ventricular dynamics // Ibid. — 1960. — 8, N5. — P. 1108-1122.
15. *Schmid P.D., Dyskstra R.H., Mayer H.E. et al.* Evidence of nonuniform sympathetic neural activity to heart regions in guinea pigs // Amer. J. Physiol. — 1979. —137, P. H606-H611.
16. *Sorota S., Adam L.P., Pappano A.J.* Comparison of muscarinic receptor properties in hatched chick heart atrium and ventricle // J. Pharmacol. and Exp. Ther. — 1986. — 236, N3. — P. 602-609.
17. *Williams J.F., Sonnenblick E.H., Braunwald E.* Determinantse of atrial contractile force in the intact heart // Amer. J. Physiol. — 1965. — 209, N5. — P. 1061-1068.

Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця
АН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 10. 04. 92

УДК 616.831.31-009.24:616

О.А.Шандра, Л.С.Годлевський, А.М.Мазараті, А.А.Олешко, Р.С.Вастьянов, І.І.Михальова

Протисудорожна дія внутрішньонігрального введення дельта-соніндукуючого пептиду

Билатеральное введение дельта-сонидуцирующего пептида (ДСИП, 10 нмоль) в ретикулярную часть черной субстанции (РЧС) подавляет генерализованную судорожную активность, провоцируемую у крыс введением пиротоксина, а также коразола, и не влияет на стрихнинидуцированные судороги. Аналогичное применение ДСИП оказывает противосудорожное действие в условиях введения тестирующей дозы конвульсанта у крыс, подвергнутых киндлингу повторными введениями пиротоксина. Противосудорожный эффект введения ДСИП в РЧС блокировался налоксоном, усиливался галоперидолом и иохимбином. Сделан вывод о том, что противосудорожное действие ДСИП, опосредуемое структурами РЧС, может быть обусловлено активацией опиоидных и торможением дофаминергических механизмов мозга.

Вступ

Показано, що системне застосування дельта-соніндукуючого пептиду (ДСІП) виявляє протиепілептичну дію на вогнищеві, а також генералізовані гострі та хронічні форми епілептичної активності (ЕА), котрі викликаються різними конвульсантами [1, 5, 6]. Однією із структур мозку, яка приймає участь в реалізації протисудорожних ефектів, є ретикулярна частина чорної субстанції (РЧС) [12].

Метою нашої роботи було вивчення дії ДСІП, який вводили в РЧС, на ЕА, котру провокували у щурів введенням блокатора ГАМК-ергічного гальмування піротоксину. Вивчали також особливості впливу внутрішньонігрального ведення ДСІП на ЕА при фармакологічних впливах, модулюючих активність нейромедіаторних систем: холінергічної (атропін), дофамінергічної (галоперідол), норадренергічної (іохімбін — блокатор альфа$_2$ -адренорецепторів) та опіоїдної (налоксон).

© О. А. ШАНДРА, Л. С. ГОДЛЕВСЬКИЙ, А. М. МАЗАРАТІ, А. А. ОЛЕШКО, Р. С. ВАСТЬЯНОВ, І. І. МИХАЛЬОВА, 1992