

ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАМ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ПРИ РОЗВИТКУ НЕКРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ В МІОКАРДІ НА ТЛІ МОДУЛЯТОРІВ АКТИВНОСТІ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ

©М. Р. Хара¹, К. Є. Юрїїв,² О. В. Кузів²

Тернопільський національний педагогічний університет імені В. Гнатюка¹,

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»²

РЕЗЮМЕ. При відтворенні некротичного процесу на тлі блокатора синтезу оксиду азоту L-NAME у серці самців підсилюються адренергічні механізми та напруження регуляторних систем, а в самок виникає розвиток регуляторної дисфункції та надмірна активація холінергічних впливів на серце.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: серцевий ритм, регуляція, стать, оксид азоту.

Вступ. Патологія серцево-судинної системи залишається домінуючою в переліку причин високої смертності та інвалідизації людей працездатного віку. Зокрема, смертність від цієї патології в Україні становить понад 50 %. За показниками захворюваності більшість належить чоловікам, в осіб похилого віку смертність переважає в жіночій когорті [6]. Це демонструє важливу роль статевих гормонів у регуляції діяльності серця та судин і визначає необхідність більш детального вивчення патогенезу перебігу серцево-судинної патології та особливостей впливу медикаментозних засобів залежно від статі [3]. Незважаючи на явні відмінності причин, факторів ризику, клінічних проявів та наслідків ішемічної хвороби серця в чоловіків та жінок, попри доведення прямої участі жіночих та чоловічих статевих гормонів в патогенезі некротичного процесу в серці [7, 10], гендерна медицина в Україні робить лише перші кроки.

Добре відомо, що серед факторів ризику ішемічної хвороби серця перше місце посідає стрес, який реалізує свої негативні ефекти через адреналін. В умовах гострої чи хронічної гіперадреналінемії відбувається різке підвищення концентрації цАМФ та іонів кальцію в кардіоміоцитах. Ступінь пошкодження останніх залежить від ефективності стрес-лімітуючих механізмів [5]. Серед потужних механізмів захисту міокарда від некрозогенного впливу адреналіну провідну роль займає холінергічна ланка автономної нервової системи. В експериментах на щурах встановлено, що більша стійкість серця самок в умовах гострого адреналінового пошкодження зумовлена домінуванням блукаючого нерва у формуванні серцевого ритму [7, 9]. При вивченні патогенезу некротичного ушкодження міокарда останнім часом все більше уваги приділяють універсальному регулюючому фактору мікроциркуляції – оксиду азоту (NO), дефіцит якого, як відомо, веде до порушення судинного тонуусу з розвитком вазоконстрикції, збільшення агрегації тромбоцитів, проліферативних змін в судинній стінці [9]. Окрім того, що ця молекула є важ-

ливим регулятором метаболізму в міокарді, доведено її вплив на холінореактивність міокарда, в тому ж числі залежно від статі [8]. Нез'ясованим при цьому залишається питання ролі системи оксиду азоту в кардіопротекції за участі холінергічних механізмів при некротичному пошкодженні міокарда.

Метою дослідження було вивчення статевих особливостей автономної регуляції серцевого ритму та визначення симпато-парасимпатичного балансу при розвитку некротичного процесу в міокарді на тлі зміненої активності системи оксиду азоту.

Матеріал і методи дослідження. Досліди провели на 108 білих щурах обох статей (175–210 г), яким моделювали адреналінове пошкодження міокарда (АПМ) внутрішньом'язовим введенням адреналіну (1 мг/кг). Активність синтезу NO змінювали введенням L-аргініну (600 мг/кг) в черевну порожнину за 15 хв до відтворення АПМ або L-NAME (NG-Nitro-L-arginine-methyl ester hydrochloride, 25 мг/кг) за аналогічною схемою [8]. Тварин поділили на 3 групи (1 група – щури з АПМ без корекції, 2 група – щури з АПМ, що розвивалося на тлі L-аргініну, 3 група – щури з АПМ, що розвивалося на тлі L-NAME). Щурів досліджували на 1-шу та 24-ту годину [7, 8]. Вегетативну регуляцію серця вивчали шляхом математичного аналізу серцевого ритму за Р. М. Баєвським [1, 2]. Аналізували значення моди (Mo, с), амплітуди моди (AMo, %), варіаційного розмаху кардіоінтервалів (ΔX , с), індексу напруження ($IN = AMo / (2 \cdot \Delta X \cdot Mo)$, ум. од.). Усі експерименти провели відповідно до вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [4]. Результати дослідження піддавали математичній обробці з визначенням критерію Стьюдента.

Результати й обговорення. Аналіз отриманих показників показав, що розвиток АПМ в самцях (♂) 1-ї групи характеризувався незначним зменшенням ЧСС. При цьому значення Mo зросло

(на 1 год АПМ на 13 %, а на 24 год АПМ – на 7 %) (табл. 1). АМо при цьому змінювалася хвилеподібно. Про це свідчило її зменшення на 27 % на 1 год АПМ та збільшення на 12 % через 24 год спостере-

ження. Значення ΔХ зросло на 1 год АПМ на 109 %, а через добу знизилось на 37 %. ІН на 1 год АПМ зменшився в 3,3 раза, а на 24 год АПМ зріс в 1,7 раза.

Таблиця 1 – Показники варіаційної кардіоінтервалометрії у тварин з АПМ на тлі зміненої активності системи оксиду азоту (n=6, M±m)

Показник	Групи	Стать	Групи спостереження		
			Контроль	АПМ 1 год	АПМ 24 год
ЧСС, хв ⁻¹	1	♂	463±6#	409±11*#	433±4*#
		♀	501±5#	470±8*#	524±11#
	2	♂	396±3■	479±6*#■	502±4*#■
		♀	399±4■	491±5*#?	527±5*#
	3	♂	481±5#■	331±12*#■	519±4*#■
		♀	527±6#■	300±12*#■	201±3*#■
Мо, 10 ⁻³ с	1	♂	0,1295±0,0018#	0,1463±0,0040*#	0,1383±0,0013*#
		♀	0,1190±0,0013#	0,1275±0,0023*#	0,1145±0,0026#
	2	♂	0,1505±0,0011■	0,1262±0,0016*#■	0,1192±0,0010*#■
		♀	0,1493±0,0015■	0,1220±0,0015*#■	0,1132±0,0011*#
	3	♂	0,1250±0,0013#	0,1820±0,0063*#■	0,1153±0,0008*#■
		♀	0,1130±0,0013#■	0,2010±0,0074*#■	0,2972±0,0050*#■
АМо, %	1	♂	47,3±0,7#	34,7±1,2*#	53,1±1,5*#
		♀	25,7±1,4#	39,5±0,9*#	39,2±0,8*#
	2	♂	24,3±2,5#■	33,8±1,3*#	50,7±1,1*#
		♀	19,9±1,3#■	26,2±3,5#■	25,7±1,8*#■
	3	♂	41,6±1,9#■	63,5±2,1*#■	47,2±1,3*#■
		♀	27,1±1,9#	34,6±3,4*#■	22,0±1,2*#■
ΔХ, 10 ⁻³ с	1	♂	0,0043±0,0003#	0,0090±0,0003*#	0,0027±0,0002*#
		♀	0,0082±0,0003#	0,0033±0,0002*#	0,0060±0,0006*#
	2	♂	0,0080±0,0006#■	0,0057±0,0003*#■	0,0030±0,0003*#
		♀	0,0098±0,0006#■	0,0073±0,0003*#■	0,0105±0,0006#■
	3	♂	0,0053±0,0002#■	0,0025±0,0002*#■	0,0032±0,0002*#
		♀	0,0073±0,0005#	0,0062±0,0006#■	0,0123±0,0006*#■
ІН, абс. число	1	♂	43527±3734#	13298±832*#	74361±5899*#
		♀	13379±1172#	47433±2657*#	29786±3084*#
	2	♂	10746±2077#■	24075±1773*#■	76796±9618*#
		♀	7002±897#■	15859±1791*#■	11005±1035*#■
	3	♂	31393±1775	72652±6085*#■	65416±4044*#
		♀	17008±2288■	15276±2546#■	3034±205*#■

Примітки: 1 група – шури з АПМ без зміненої активності системи оксиду азоту; 2 група – шури з АПМ, що розвивалося на тлі L-аргініну; 3 група – шури з АПМ, що розвивалося на тлі L-NAME); * – достовірна (p≤0,05) відмінність в межах статі; # – достовірна відмінність між тваринами різної статі; ■ – достовірна відмінність відносно показника тварин без корекції.

Зміни ЧСС при розвитку АПМ в самок (♀) 1-ї групи були подібними до таких в самців (див. табл. 1). При цьому збільшення Мо, яке становило 7 %, спостерігали лише на 1 год АПМ. АМо переважала контроль даної групи на 35 % на 1 год АПМ і на 34 % на 24 год. ΔХ, на відміну від самців, зменшувався на 60 % на 1 год АПМ і дещо зростав до 24 год, однак був меншим на 27 % проти контролю. ІН зростав у 3,5 раза на 1 год АПМ, а до 24 год АПМ зменшувався, залишаючись в 2,2 раза більшим за показник контролю.

Аналіз динаміки зазначених показників показав значну відмінність у вегетативній регуляції серця

самців і самок в умовах його пошкодження. Зокрема, в самців на етапі ініціації некротичного процесу (1 год АПМ) відбувалося зменшення впливу адренергічної ланки АНС через гуморальний та нервовий канали, зростання активності холінергічної та зменшення централізації регуляції серцевого ритму. Пік некрозоутворення відбувався на тлі суттєвої активації адренергічного контролю діяльності серця та зростання напруження регуляторних механізмів. У самок висока активність адренергічної ланки АНС спостерігалася і на 1-шу, і на 24-ту год АПМ.

Розвиток АПМ на тлі L-аргініну в самців (2-а група) характеризувався збільшенням ЧСС (1 год

АПМ – на 20 %, 24 год АПМ – на 26 %) (див. табл. 1), зменшенням Мо (на 17 та 21 % відповідно), збільшенням АМо (на 31 та 108 %), зменшенням ΔХ (на 29 та 63 %), що загалом відображало суттєве переважання активності адренергічної ланки АНС за рахунок її активації та зменшення участі блукаючого нерва. Загалом це призвело до значного зростання напруження регуляторних механізмів, про що свідчило більше за контроль значення ІН (1 год АПМ – у 2,2 раза, 24 год АПМ – в 7,1 раза).

Розвиток некротичного процесу на тлі L-аргініну в самок також викликав зростання ЧСС (1 год АПМ на 23 %, 24 год АПМ – на 32 %). Значення Мо при цьому зменшувалося (на 18 та 24 % відповідно). Зростання показника АМо на 32 % було достовірним лише на 24 год АПМ. ΔХ при цьому зменшився на 26 % на 1 год АПМ та відновився через добу спостереження, а ІН на 1 год АПМ переважав контрольне значення у 2,3 раза, а на 24 год – в 1,6 раза, що загалом також відображало домінування адренергічних механізмів у регуляції серця. В даних модельних умовах також прослідковується відмінність між самцями і самками у характері реакції АНС на розвиток некротичного процесу в серці. В самців розвиток АПМ на тлі стимуляції утворення NO викликав зміщення симпато-парасимпатичного балансу в бік посилення ролі симпатичної ланки АНС в регуляції серцевого ритму, що посилювалося при прогресуванні некротичних змін в міокарді (24 год АПМ). В самок цей ефект яскраво був виражений лише на етапі гіперадреналінемії (1 год АПМ), а в подальшому зменшувався завдяки посиленню участі блукаючого нерва в діяльності серця. Ступінь вегетативного дисбалансу за таких умов в самців був суттєвіший, ніж в самок, адже ІН у них 1 год АПМ переважав аналогічний показник самок в 1,5 раза, а на 24 год – у 7 разів. Цікаво, що порівняно з тваринами 1-ї групи ІН в самців на 24 год АПМ достовірно не відрізнявся, а в самок був у 2,7 раза менший, що свідчило про посилення за таких умов участі блукаючого нерва в регуляції серця самок і більшу залежність їхнього організму від стану системи оксиду азоту.

Розвиток АПМ в самців на тлі L-NAME (3-я група) характеризувався зменшенням ЧСС на 31 % на 1 год та збільшенням на 7 % на 24 год АПМ (див. табл. 1). Показник Мо при цьому на 1 год АПМ зростав на 31 % і зменшувався на 8 % на 24 год АПМ. АМо на першому етапі експерименту зростала на 35 %, а через добу дещо зменшилась, однак залишалася більшою за контроль на 12 %. ΔХ на 1 год АПМ був меншим за контроль на 53 %, а на 24 год – на 40 %. ІН на 1 год АПМ переважав контрольне значення у 2,3 раза, а на 24 год АПМ – у 2 рази.

У ♀ розвиток АПМ на тлі блокатора синтезу NO спричинив брадикардію. Зменшення ЧСС на 1 год становило 43 %, а на 24 год – 62 %. Мо при цьому збільшувалася відповідно на 44 та 62 %. АМо на 1 год АПМ зросла на 22 %, а на 24 год стала меншою за контроль на 19 %. ΔХ збільшився на 40 %, такі зміни реєстрували лише на 24 год АПМ. ІН на 1 год АПМ не змінився достовірно, а на 24 год АПМ знизився у 5,6 раза проти контролю.

Ці результати показують, що розвиток некротичного процесу в міокарді на тлі блокування синтезу NO супроводжувався порушенням вегетативної регуляції. Характер таких порушень залежав від статі, а їх ступінь був суттєвим у самок, що свідчить про більшу залежність функціонування їх серцево-судинної системи та АНС від стану системи оксиду азоту. Характерним для самців було те, що розвиток АПМ на тлі L-NAME супроводжувався домінуванням адренергічних механізмів в регуляції діяльності серця, що було характерним і для тварин 1-ї групи. В самок до 24 год АПМ спостерігали значне посилення ролі блукаючого нерва в регуляції серця на тлі ослаблення участі адренергічних механізмів, що, з огляду на різке зменшення ЧСС, свідчило про значне погіршення функціонування АНС чи/та пейсмейкерів синусового вузла. У тварин цієї групи значення ІН було в 9,8 раза меншим, ніж у самок 1-ї групи, а ЧСС на 62 % меншою, що може стати підґрунтям для значного порушення кровотоку та структурного пошкодження міокарда. Окрім того, отримані результати підтвердили більшу залежність організму самок від стану оксиду азоту.

Висновки. 1. Розвиток адреналінового пошкодження міокарда на тлі L-аргініну в самців відбувається на тлі переважання активності адренергічної ланки автономної нервової системи, а в самок – холінергічної.

2. Застосування блокатора синтезу оксиду азоту L-NAME при відтворенні некротичного процесу в серці самців підсилює участь адренергічних механізмів у функціонуванні синусового вузла та напруження регуляторних механізмів, а в самок викликає розвиток регуляторної дисфункції на тлі надмірної активації холінергічних впливів на серце.

Перспективи подальших досліджень. Для з'ясування доцільності встановлених відмінностей, які свідчать про різну роль адренергічної та холінергічної ланок автономної нервової системи в адаптації організму до пошкодження міокарда на тлі зміненої активності системи оксиду азоту, в подальшому планується проаналізувати ступінь метаболічних та структурних змін в міокарді тварин різної статі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2002. – № 24. – С. 65–87.
2. Баевский Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкин. – М. : Наука, 1984. – 221 с.
3. Барна О. М. Гендерна медицина: проєкція на серцево-судинну фармакотерапію / О. М. Барна // Ліки України. – 2008. – № 4. – С. 165–171.
4. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142–145.
5. Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму / О. О. Маркова, І. Л. Попович, А. В. Церковнюк, Л. Г. Бариляк. – К. : Комп'ютерпрес, 1997. – 126 с.
6. Ратманова А. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность – статистика по европейским странам / А. Ратманова // Medicine Review. – 2009. – № 1. – С. 06–12.
7. Хара М. Р. Вплив кастрації на холінергічні реакції серця щурів різної статі в умовах розвитку адреналінової міокардіодистрофії // Вісн. наук. досл. – 2004. – № 1. – С. 91–93.
8. 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.
9. Хара М. Р. Оксид азоту та серцево-судинна система (огляд літератури) / М. Р. Хара, А. М. Дорохіна // Здобутки клініч. та експер. мед. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 14–19.
10. Effect of antioxidants on androgen-induced AP-1 and NF- κ B DNA-binding activity in prostate carcinoma cells / R. O. Maureen, H. F. William, S. R. Schwarze [et al.] // Nat. Cancer Inst. – 1999. – Vol. 91, N 14. – P. 1227–1232.

THE FEATURES OF CARDIOINTERVALOGRAMS OF RATS OF DIFFERENT SEX IN THE DEVELOPMENT OF WITH NECROTIC PROCESS IN THE MYOCARDIUM ON THE BACKGROUND OF MODULATORS OF ACTIVITY OF NITROGEN OXIDE SYSTEM

©М. R. Khara¹, K.Ye. Yuriyiv², O. V. Kuziv²

*Ternopil National Pedagogical University by V. Hnatiuk¹,
SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»²*

SUMMARY. On the experiments on mature rats there were studied sex differences of influence nitric oxide modulators on the variation cardiointervalometry at adrenalin damaged of myocardium. It was found that adrenalin damaging of males myocardium on the background of L-arginine cause the activation of adrenergic link of autonomic nervous system, unlike females, which dominates cholinergic regulation. At the simulation of necrotic process on the background of blocker of nitric oxide synthesis L-NAME the intensification of adrenergic mechanisms and regulatory systems, in the males heart were observed. In the females were developed the regulatory dysfunction and excessive activation of cholinergic effects on the heart.

KEY WORDS: heart rate, regulation, gender, nitric oxide.