

УДК: 612.172+612.176+612.4

Л.Д. Мельник

Миколаївський національний університет імені В.О.Сухомлинського

ВПЛИВ ГІПЕРМЕЛАТОНІЕМІЇ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ ЩУРІВ В УМОВАХ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ

Введення мелатоніну на тлі адреналінової міокардіодистрофії виявляє антишемічну дію, супроводжується підвищенням вегетативної активності в бік парасимпатичної нервової системи, зменшенням ступенів дистрофічних проявів, що призводить до відновлення функціонального стану серця.

Ключові слова: мелатонін, міокард, епіфіз, адреналінова міокардіодистрофія, вегетативна активність.

Робота виконана в рамках теми: «Вплив мелатоніну на функції систем організму» (№ держреєстрації 0106U002994).

Захворювання серцево-судинної системи залишається найважливішою медико-соціальною проблемою, а захворювання серця, що ускладнюються некрозом міокарда, набувають характеру епідемії [2; 6]. Важливим напрямом сучасної біології та медицини є дослідження ролі мелатоніну в процесах регуляції і адаптації організмів. З розвитком нового напрямку в біології та медицини з вивчення дії мелатоніну на серцево-судинну систему відкриваються нові можливості в корекції функціонального стану серця. Кардіопротективні дії мелатоніну при хворобах серця пов'язані з антиоксидантними, імуномодуючими ефектами мелатоніну. Крім цього, мелатонін має антишемічний і антигіпертензивний ефекти, регулює величину артеріального тиску, частоту серцевих скорочень, коронарний кровообіг [1; 3; 6; 7; 8]. Проте на сьогодні залишаються відсутні дані про вплив недостатньої кількості або надлишку мелатоніну на функціонування серцево-судинної системи.

Метою роботи було вивчення фізіологічних змін серцево-судинної системи в умовах гіпермелатоніемії, а також при пошкодженні міокарда адреналіном.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження виконані на 21 статевозрілих білих щурах самцях лінії Wistar масою 220-260 г. Тварин утримували у виварії на стандартному раціоні. Усі втручання та забори тварин проводили з дотриманням принципів „Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей” (Страсбург, 1985) та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Гіпермелатоніемію викликали пероральним введенням водного розчину мелатоніну у дозах 1,0 мг/кг маси тіла на добу 10 діб [6]. Окислювальний стрес моделювали внутрішньо-м'язовим одноразовим введенням адреналіну гідрохлориду з розрахунку 0,5 мг/кг, що викликає адреналінову міокардіодистрофію (АМД) [7]. Дослідження проводили на 9 добу через 2 та 24 години після введення адреналіну, що відповідає початку та піку некрозоутворення, за умов 10-добового введення мелатоніну у дозі 1,0 мг/кг на добу. Функціональний стан серця оцінювали за зміною біоелектричної активності серця методом електрокардіографії (ЕКГ), яку реєстрували у тварин у другому стандартному відведенні. Ступінь напруги регуляторних механізмів нервової регуляції серця оцінювали за математичним аналізом варіабельності серцевого ритму (ВСР) [4]. Для інтегральної характеристики змін електрофізіологічного стану серця при адреналіновій міокардіодистрофії на основі амплітудного аналізу ЕКГ підраховували сумарний бал за критеріями Мінесотського коду.

Результати дослідження та їх обговорення. Функціональний стан серця щурів після введення адреналіну на тлі гіпермелатоніемії показав, що величини амплітуди зубців ЕКГ до введення адреналіну особливо не відрізнялися від табличної норми, окрім зубця S, який складав 41% від електропозитивної норми (табл. 1). Через 2 години після введення адреналіну амплітуда зубців дещо збільшилася. Так, зубець T збільшився на 33%, а зубець S став електронегативним (табл.1). По відношенню до початкових величин амплітуда зубця T збільшилася на 111%, а зубець S став негативним та дорівнював -89% початкової величини. Через 24 години після введення адреналіну амплітуда зубців по відношенню до норми залишилася на колишньому рівні, а зубець S став більш негативним (табл.1).

Таблиця 1

Зміни амплітуди зубців ЕКГ щурів після введення адреналіну через різні інтервали часу терміном першої доби (I тестування) та при повторному тестуванні (II) через 10 діб в умовах гіпермелатоніемії

Етапи досліджу	До введення адреналіну				Через 2 години після введення адреналіну				Через 24 години після введення адреналіну			
	R	P	T	S	R	P	T	S	R	P	T	S
До введення мелатоніну	115±17	102±15	94±19	41±13	122±16	99±9	133±14	-20±23	122±24	101±16	135±25	-36±19 p ₁ <0,01
10-добове введення мелатоніну	123±19	111±6	116±8	-64±20 p ₂ <0,02	116±12	102±4	126±7	-58±16	105±16	97±11	121±16	-23±22

*Примітка: амплітуда зубців надана в % відносно нормативних значень для щурів [162]. p₁ – порівняння значень амплітуди зубців до введення мелатоніну через 24 години після введення адреналіну з цими ж показниками до введення адреналіну, p₂ – порівняння значень амплітуди зубців до введення мелатоніну з значеннями показників після введення мелатоніну до введення адреналіну.

По відношенню до початкового рівня амплітуда хвилі Т збільшилася на 95%, а електронегативність зубця S на 62% (табл. 2).

Таблиця 2

Функціональний стан серця щурів в умовах гіпермелатоніемії по відношенню до початкового стану (у %)

Етапи досліджу	Через 2 години після введення адреналіну				Через 24 години після введення адреналіну			
	R	P	T	S	R	P	T	S
До введення мелатоніну	110±5	107±17	211±40	-89±72	109±20	114±24	195±54	-162±73
10-добове введення мелатоніну	97±8	93±6	112±11 p<0,05	110±42 p<0,05	87±8	90±10	104±10	78±24 p<0,02

Примітка. p – порівняння значень амплітуди зубців до введення адреналіну зі значеннями після 10-добової гіпермелатоніемії.

Таблиця 3

Інтегральний показник функціонального стану серця щурів в умовах гіпермелатоніемії та тестованих адреналіном (в балах)

Етапи досліджу	До введення адреналіну	Через 2 години після введення адреналіну	Через 24 години після введення адреналіну
До введення мелатоніну	1,20±0,36 p<0,05	2,40±0,36 p<0,1	1,40±0,36
10 добове введення мелатоніну	0,80±0,18	0,60±0,22 p<0,002	0,60±0,26 p<0,1

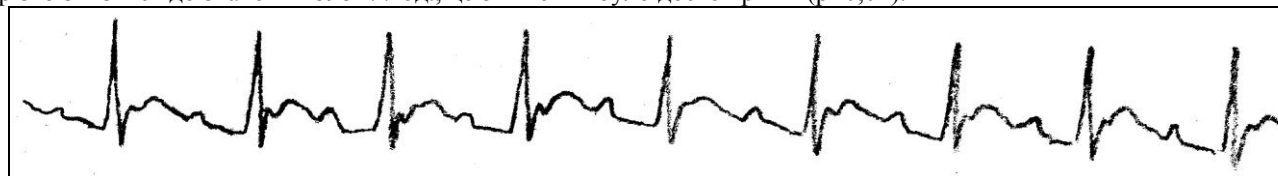
Примітка: p – достовірна зміна по відношенню до стану тварин до введення мелатоніну; p₁ – достовірна відміна до аналогічної контрольної групи тварин.

Амплітудний аналіз зубців ЕКГ зареєстрованих до введення адреналіну, показав, що середній бал функціонального стану серця дорівнював 1,20±0,36 (табл. 3). Через 2 години після введення адреналіну середній бал функціонального стану серця у цій групі тварин склав 2,40±0,36 балів. Через 24 години після введення адреналіну даній групі тварин функціональний стан серця у середньому дорівнював 1,40±0,36 балів.

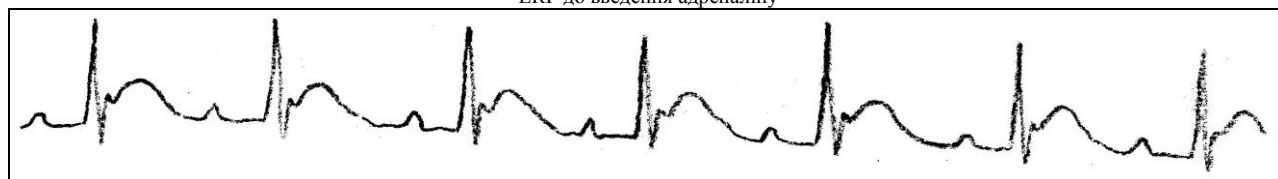
Введення мелатоніну терміном 10 днів показало, що амплітуда зубців ЕКГ практично не відрізнялася від табличних значень норми (табл. 1). Через 2 години після введення адреналіну амплітуда зубців практично не змінилася, а зубець S став менш негативний. По відношенню до початкового рівня амплітуди зубців практично не змінилися. Через 24 години після введення адреналіну амплітуди зубців ЕКГ по відношенню до норми наблизилися до табличних значень, а зубець S став менш негативний (-23%) (табл. 1). Амплітуда зубця S складала 78% початкового рівня (табл.2). Таким чином курсове пероральне введення мелатоніну протягом 10 днів створило умови, що знижують ішемію серцевого м'яза.

Результати дослідження функціонального стану серця щурів після введення адреналіну на тлі гіпермелатоніемії виявили зміни, які відрізнялися від стану при АМД та АМД на тлі гіпомелатоніемії. Ці зміни характеризувалися зниженням ступені відхилення інтегрального показника функціонального стану серця через 2 та 24 години. Зміни бального показника функціонального стану серця в умовах АМД на тлі гіпермелатоніемії за результатами амплітудного аналізу візуально підтверджує ЕКГ (рис.).

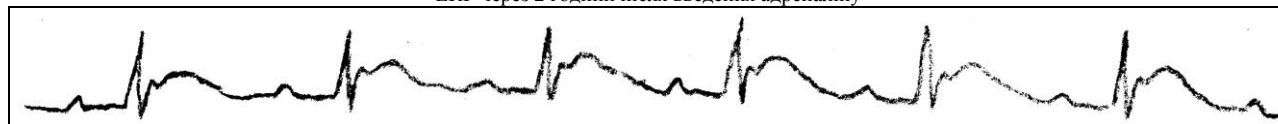
Математичний аналіз серцевого ритму щурів експериментальної моделі гіпермелатоніемії показав, що середня величина ЧСС складала 414±26 уд/хв., середня величина ІН збільшилася на 27% та складала 5981±410 од.; на 14% стала більше середня величина ПVB та складала 1741±197 од. Реєстрація ЕКГ через 2 години після введення адреналіну у цієї групи тварин виявила різке зниження індексу напруження та помірно – ЧСС. Середня величина ЧСС знизилася на 10% та складала 369±18 уд/хв. Середня величина ІН знизилася на 47% у порівнянні з вихідною величиною та складала 2435±300 од. (табл. 4). Величина ІН достовірно (p<0,001) відрізнялася як від аналогічної вихідної величини, так й від середньої величини ІН, визначеної у цій групі до введення адреналіну (p<0,01). Варто помітити, що при такій різкій зміні ІН та невеликому зниженні ЧСС, ПVB різко знизився до значення 898±77 од., це зниження було достовірним (p<0,01).



ЕКГ до введення адреналіну



ЕКГ через 2 години після введення адреналіну



ЕКГ через 24 години після введення адреналіну

Рис. Електрокардіограма щурів в умовах адреналінової міокардіодистрофії на тлі гіпермелатоніемії. Швидкість запису 100 мм·с⁻¹

Таблиця 4

Результати математичного аналізу серцевого ритму щурів під впливом адреналінової міокардіодистрофії на тлі гіпермелатоніемії

Показники ЕКГ	До введення адреналіну	Через 2 години	Через 1 добу
n	5	5	5
ЧСС (уд./хв.)	414±26	369±18	365±28
ІН (ум.од.)	5981±410	2435±300 p<0,01	3431±424 p<0,001
ПВБ (ум.од.)	1741±197	898±77 p<0,01	1086±100

Примітка. p – достовірна зміна меж величинами до введення адреналіну та через 2 години після введення в тій же групі тварин.

Реєстрація ЕКГ через 24 години після введення адреналіну виявила подальше невелике зниження ЧСС та підвищення ІН та ПВБ. Так, середня ЧСС складала 365±28 уд./хв., середня величина ІН – 3431±424 од., середня величина ПВБ понизилася та складала 1086±100 од.

Висновок

Отримані результати дозволяють стверджувати, що введення мелатоніну на тлі адреналінової міокардіодистрофії виявляє антиішемічну дію щодо відновлення функціонального стану серця. Це супроводжується підвищенням вегетативної активності в бік парасимпатичної нервової системи, зменшенням ступенів дистрофічних проявів.

Перспективи подальших досліджень в даному напрямку. Доцільність проведення робіт на вказану тему мотивується актуальністю подальшої конкретизації знань щодо механізмів впливу мелатоніну в умовах АМД та обґрунтування способів корекції з урахуванням гістологічних та біохімічних показників.

Література

1. Анисимов В. Н. Физиологические функции эпифиза / Анисимов В. Н. // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 1997. – Т. 83, № 8. – С. 1–13.
2. Амосова Е. Н. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца: роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / Амосова Е. Н. // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 2. – С. 8–12.
3. Барабой В. А. Антиокислительная и биологическая активность мелатонина / Барабой В. А. // Укр. біохім. журн. – 2000. – Т. 72, № 3. – С. 5–11.
4. Баевский Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. М. – М.: Наука, 1984. – С. 220.
5. Мелатонин в норме и патологии / [Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Малиновская Н. К., Анисимов В. Н.]. – М: ИД Медпрактика, 2004. – 308 с.
6. Пішак В. П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації / Пішак В. П. – Чернівці: Медакадемія, 2003. – 152 с.
7. Сливка Ю. І. Патогенетичне обґрунтування використання повного голодування та шляхи підвищення його ефективності при ураженнях серця : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / Сливка Юрій Іванович ; Одеський держ. мед. ун-т. – Одеса, 2004. – 32 с. – Бібліогр.: с. 24–29.
8. Сравнительная оценка эффективности монотерапии козааром и сочетанной терапии козааром и мелатонином больных пожилого возраста с гипертонической болезнью / [Заславская Р. М., Комаров Ф. И, Гончаров Л. Ф. и др.]. – Клини. мед. – 1998, № 12. – С. 49–51.
9. Reiter R. J. Melatonin: clinical relevance / Reiter R. J. // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – V. 17. – N 2. – P. 273–285.

Резюме

**ВЛИЯНИЕ ГИПЕРМЕЛАТОНИНЕМИИ НА
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА КРЫС
В УСЛОВИЯХ АДРЕНАЛИНОВОЙ
МИОКАРДИОСТРОФИИ**

Чеботарь Л.Д.

Введение мелатонина на фоне адреналиновой миокардиодистрофии выявило антиишемическое действие, которое сопровождалось повышением вегетативной активности в сторону парасимпатической нервной системы, характеризовалось уменьшением степени дистрофических проявлений, что способствовало восстановлению функционального состояния сердца.

Ключевые слова: мелатонин, миокард, эпифиз, адреналиновая миокардиодистрофия, вегетативная активность.

**INFLUENCE OF INCREASED AMOUNT OF
MELATONINE ON THE FUNCTIONAL
STATE OF RAT HEART IN MYOCARDIAL
ADRENALIN DYSTROPHY**

Chebotar L.D.

Introduction of melatonin against adrenalin myocardial dystrophy detect silent ischemia action, accompanied by increased autonomic activity toward the parasympathetic nervous system, lessening the degree of dystrophic manifestations, leading to restoration of functional state of heart.

Keywords: melatonine, myocardium, epiphysis, myocardial adrenalin dystrophy, autonomic activity.

Стаття надійшла 28.06.2011 р.