

© Сатурська Г. С., Бондаренко Ю.І., Усинський Р.С.

УДК 616.127-004-02:616.152.21-06:612.89]-092.9

Сатурська Г. С., Бондаренко Ю.І., Усинський Р.С.

ПОРУШЕННЯ НЕРВОВО-МЕДІАТОРНИХ ПРОЦЕСІВ ТА ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСУ У РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ЩУРІВ З РІЗНОЮ СТІЙКІСТЮ ДО ГІПОКСІЇ НА ЕТАПАХ РОЗВИТКУ ДИФУЗНОГО ІШЕМІЧНО-НЕКРОТИЧНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ ДВНЗ

«Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України» (м. Тернопіль)

saturaska.gs@gmail.com

Робота є фрагментом фундаментальної міжкафедральної теми ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» «Патогенетичні закономірності та інформаційні моделі розвитку патологічних процесів за умов дії надзвичайних факторів на організм та їх корекція», № держ. реєстрації 0113U001239.

Вступ. В Україні, згідно з даними офіційної статистики, від серцево-судинних захворювань у 2014 році померло понад 440 тисяч осіб, що складає 66,3 % від усіх причин смерті [9]. Тому для науковців постають все нові завдання, що сприятимуть вирішенню багатьох проблемних питань патогенезу серцево-судинних захворювань, які на теперішній час є недостатньо вивченими і дискусійними. Захворювання серця, що ускладнюються некротичним пошкодженням кардіоміоцитів з наступним склерозуванням міокарда клінічно проявляються ішемічною хворобою серця, кардіосклерозом [5, 6] з ознаками хронічної серцевої недостатності та аритміями.

На думку багатьох учених, вплинути на ці процеси у певній мірі можна шляхом досягнення оптимального балансу між активністю симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи [2, 7, 8]. Відомо, що холінергічна регуляція за певних умов може здійснювати кардіопротекторний стреслімітувальний вплив [2], тому дослідження особливостей адренергічно-холінергічного балансу в процесі розвитку кардіосклерозу є дуже актуальним. Проте роль нервово-медіаторних процесів у патогенезі дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу (ДІНКС) не піддавалася системному аналізу.

Виразений вплив на перебіг ішемії міокарда та кардіосклеротичного процесу має індивідуальна реактивність та резистентність організму. Значний інтерес для науковців в даному контексті представляє індивідуальна резистентність організму до гіпоксії [4], адже саме ішемічно-гіпоксичні впливи займають провідну ланку у патогенезі дифузного кардіосклерозу.

Мета дослідження – з'ясувати вплив порушень нервово-медіаторних процесів регуляції серця тварин на формування постішемічного кардіосклерозу залежно від їх чутливості до гіпоксії.

Об'єкт і методи дослідження. Експерименти проведено на 96 статевозрілих білих нелінійних щурах-самцях масою 190-250 г із дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в дослідних та інших наукових цілях. За два тижні до моделювання ДІНКС провели розподіл тварин на експериментальні групи, залежно від їх стійкості до гіпоксії: низькостійкі (НГТ), середньостійкі (СГТ) та високостійкі до гіпоксії тварини (ВГТ) [4]. Усім тваринам основних дослідних груп моделювали ДІНКС за власною методикою [3].

Для дослідження варіабельності серцевого ритму на етапах спостереження 7, 14 та 30 діб при ДІНКС було використано метод варіаційної кардіоінтервалометрії [1,2]. Після реєстрації електрокардіограми (ЕКГ) у II стандартному відведенні обчислювали такі показники: частоту серцевих скорочень, ΔX – варіаційний розмах варіант, обчислюється як різниця між найбільшим і найменшим значеннями тривалості R-R, виражали в секундах (с); Мо – мода, тривалість інтервалу R-R, який на досліджуваному відрізку електрокардіограми зустрічається найчастіше, виражали в секундах (с); АМо – амплітуда моди, кількість кардіоінтервалів, які відповідають значенню моди, виражали у відсотках (%). Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» в програмному пакеті Statsoft STATISTICA з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих даних.

Результати досліджень та їх обговорення. Моделювання ДІНКС зумовило достовірно значимі зміни вегетативної рівноваги на усіх етапах спостереження. Найбільш інтенсивно ЧСС збільшилася при моделюванні ДІНКС у групі тварин із низькою стійкістю до гіпоксії (**рис. 1**), і вже на етапі спостереження 7 діб ДІНКС була на 25 % більшою, ніж у контрольних тварин. До наступних етапів спостереження – 14 і 30 діб ДІНКС ЧСС продовжувала зростати і була більшою відповідно на 37 % і 47 %.

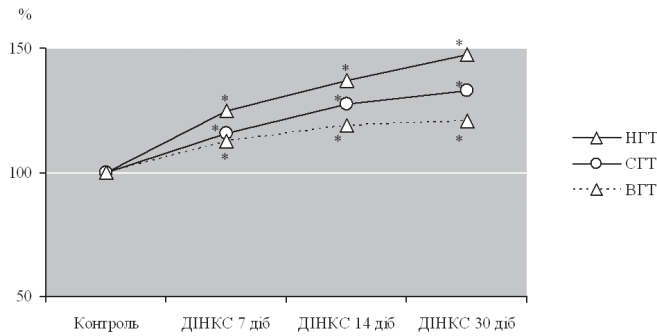


Рис. 1. Динаміка інтенсивності збільшення показника частоти серцевих скорочень при розвитку ДІНКС.

Примітка: * – $p < 0,05$, достовірна відмінність стосовно контрольних груп тварин з різною стійкістю до гіпоксії.

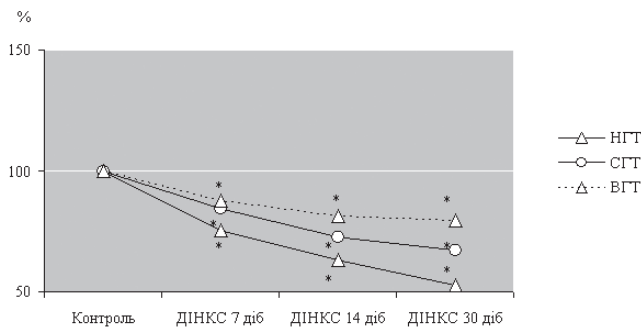


Рис. 2. Динаміка інтенсивності зменшення показника Мо при розвитку ДІНКС.

Примітка: * – $p < 0,05$, достовірна відмінність стосовно контрольних груп тварин з різною стійкістю до гіпоксії.

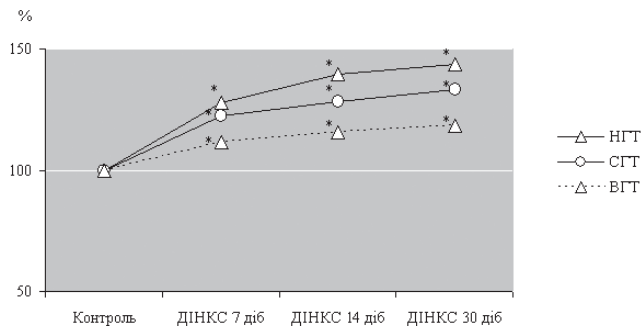


Рис. 3. Динаміка інтенсивності зростання показника АМо при розвитку ДІНКС.

Примітка: * – $p < 0,05$, достовірна відмінність стосовно контрольних груп тварин з різною стійкістю до гіпоксії.

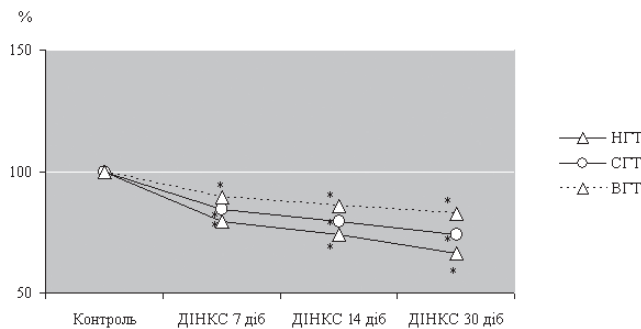


Рис. 4. Динаміка інтенсивності зменшення показника варіаційного розмаху кардіоінтервалів при розвитку ДІНКС.

Примітка: * – $p < 0,05$, достовірна відмінність стосовно контрольних груп тварин з різною стійкістю до гіпоксії.

Тварини з середньою стійкістю до гіпоксії характеризувалися дещо менш інтенсивними змінами ЧСС, тоді як тварини з високою стійкістю до гіпоксії зазнавали мінімальних змін за даним показником, що засвідчує менш виражений адренергічний вплив при розвитку кардіосклерозу.

Динаміка інтенсивності зменшення показника Мо при розвитку ДІНКС характеризувала зменшення парасимпатичних впливів у регуляції серцевого ритму. Найглибші порушення виявлено у тварин із низькою стійкістю до гіпоксії (рис. 2): зменшення показника Мо етапах спостереження 7, 14 і 30 діб ДІНКС прогресувало і досліджуваний показник становив лише 75 %, 63 % і 53 % від показника контрольних тварин з низькою стійкістю до гіпоксії.

У тварин з середньою стійкістю до гіпоксії показник Мо також зменшився, проте менш інтенсивно і становив 85 %, 73 % і 67 % від показника Мо контрольних тварин з середньою стійкістю до гіпоксії на етапах спостереження 7, 14 і 30 діб ДІНКС. Тварини з високою стійкістю до гіпоксії характеризувалися мінімальними змінами Мо, адже цей показник становив 88 %, 81 % і 80 % від показника Мо контрольних тварин з високою стійкістю до гіпоксії на етапах спостереження 7, 14 і 30 діб ДІНКС.

Показник АМо при розвитку ДІНКС характеризував участь адренергічної ланки у регуляції роботи серця, тому зростання даного показника варіаційної кардіоінтервалометрії вказувало на посилення адренергічних впливів впродовж експерименту. Найбільш вираженими ці зміни були у низькостійких до гіпоксії тварин (рис. 3), а найменш – у тварин з високою стійкістю до гіпоксії.

При розвитку ДІНКС показник варіаційного розмаху кардіоінтервалів був найменшим у низькостійких до гіпоксії тварин (рис. 4), і становив 79 %, 74 %, 67 % від показника ΔX контрольних тварин на етапах спостереження 7, 14 і 30 діб ДІНКС. Варіаційний розмах кардіоінтервалів є дуже чутливим показником до змін холінергічної регуляції серцевого ритму, тому його зменшення є несприятливою ознакою за даної патології, адже вказує на обмеження холінергічних кардіопротекторних впливів. У СГТ даний показник зазнавав подібних змін, проте менш виражених, а у тварин з високою стійкістю до гіпоксії краще збереження холінергічних впливів відобразилося наближенням варіаційного розмаху кардіоінтервалів до показника контрольних тварин.

Аналіз результатів з вивчення адренергічно-холінергічного балансу показав, що холінореактивність має виражений вплив на процеси кардіосклерозування, адже у тварин із високою стійкістю до гіпоксії розвиток патології супроводжувався менш вираженими порушеннями. Це поєднувалося зі зниженням прозапальних цитокінів і підвищенням рівня протизапальних, меншим рівнем зв'язаного оксипроліну [4]. Цікавим є факт існування рецепторів до АХ не тільки на клітинах пейсмейкерах, кардіоміоцитах, але й на фібробластах, що має велике значення у можливості АХ впливати на активність цих клітин, яким належить провідна

роль у процесах кардіосклерозування. Дослідженнями van M.A. Maanen, S.P. Stoof (2009 р.) виявлено рецептори до АХ на поверхні фібробластів на синовіальних поверхнях хряща, кількість цих рецепторів збільшувалася при запаленні [7]. Виходячи з цього, ще одним напрямком профілактики розвитку фіброзу міокарда можуть бути заходи по підсиленню холінореактивності [7, 8]. Зокрема, Koortman F.A., Schuurman P.R. (2014 р.) дослідили, що стимуляція вагуса може бути перспективною у лікуванні ревматоїдного артриту. Підтвердженням цього є те, що блокування в експерименті нікотинового рецептора ацетилхоліну типу 7 ($\alpha 7nAChR$) фібробластоподібних синовіоцитів при експериментальному ревматоїдному артриті призводить до збільшення виробництва медіаторів запалення і деградації. Автори роблять висновок, що $\alpha 7nAChR$ тісно залучені у функціонування холінергічного протизапального шляху [8].

Отже, при моделюванні ДІНКС, у тварин з високою стійкістю до гіпоксії більш активно залучаються холінергічні механізми стимуляції АХ специфічних рецепторів на поверхні не тільки пейсмеркерних клітин та кардіоміоцитів, але й фібробластів, що має принципове значення в активності процесів кардіосклерозування.

Підсумовуючи дані експериментального дослідження механізмів розвитку ДІНКС та використовуючи комплексну оцінку досліджень, висвітлених у доступних нам вітчизняних та зарубіжних джерелах наукової літератури, можна відобразити два можливі шляхи патогенезу фіброзу міокарда схематично, які, замикаючись у «хибне коло» (рис. 5), призводять до персистуючого фіброзу міокарда.

Як видно з представленої схеми, такі ланки патогенезу, як некроз кардіоміоцитів, запальна реакція, активація фібробластів, ішемія і гіпоксія міокарда, мають вирішальне значення у формуванні «хибного кола» при дифузному ішемічно-некротичному кардіосклерозі. Профілактика та етіопатогенетичне лікування повинно бути спрямоване на зменшення дії етіотропних чинників, що призводять до некрозу кардіоміоцитів та підвищення стійкості організму до гіпоксичних впливів на клітинному рівні, тобто на переривання «хибного кола», що значною мірою залежить від холінореактивності організму.



Рис. 5. Схема патогенезу дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу внаслідок перевантаження серця і при пошкодженні тканини міокарда різноманітної етіології та формування «хибного кола» і персистуючого фіброзу міокарда із зазначенням «точок прикладання» ацетилхоліну.

Висновки. Формуванню дифузного кардіосклерозу у щурів із різною резистентністю до гіпоксії сприяють порушення нервово-медіаторних процесів, зокрема адренергічно-холінергічного балансу, що проявляються у підвищенні адренергічного контролю та зменшенні впливів парасимпатичної ланки автономної нервової системи.

Дані закономірності найбільш виражені у низькостійких до гіпоксії тварин, тоді як високостійкі до гіпоксії тварини при розвитку дифузного кардіосклерозу характеризуються мінімальними змінами холінергічного контролю.

Індивідуальній реактивності організму, зокрема чутливості тварин до гіпоксії, що в деякій мірі визначається холінергічною регуляцією, слід приділяти особливу увагу як із позицій патогенетичної оцінки формування кардіосклерозу, так і з позицій формування нових підходів до профілактики і лікування.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому доцільно вивчати особливості метаболізму ацетилхоліну на різних етапах розвитку ДІНКС залежно від стійкості тварин до гіпоксії.

Література

1. Баевский Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С.З. Клецкин. – М. : Наука, 1984. – 221 с.
2. Исследования вегетативной регуляции кровообращения в условиях длительного космического полета / Р.М. Баевский, Е.С. Лучицкая, И.И. Фунтова [и др.] // Физиология человека. – 2013. – № 5. – С. 42-52.
3. Пат. 66297 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання дифузного кардіосклерозу / М.Р. Хара, Я.Я. Боднар, Г.С. Сатурська, В.Є. Пелих; заявник і патентовласник Терноп. держ. мед. університет ім. І.Я. Горбачевського. – № u201108088 ; заявл. 29.06.11 ; опубл. 26.12.11, Бюл. № 24.
4. Сатурська Г.С. Особливості метаболізму сполучної тканини при експериментальному дифузному ішемічно-некротичному кардіосклерозі у щурів із різною стійкістю до гіпоксії / Г.С. Сатурська, Ю.І. Бондаренко // Вісник ВНМУ. – 2014. – Т. 18, №2. – С. 425–429.

5. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease / D. Fan, A. Takawale, J. Lee [et al.] // *Fibrogenesis Tissue Repair*. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 15.
6. Krenning G The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis / G. Krenning, E. M. Zeisberg, R. Kalluri // *J. Cell Physiol*. – 2010. – Vol. 225, № 3. – P. 631–637.
7. The alpha7 nicotinic acetylcholine receptor on fibroblast – like synoviocytes and in synovial tissue from rheumatoid arthritis patients: a possible role for a key neurotransmitter in synovial inflammation / M. A. van Maanen, S. P. Stoof, E. P. van der Zanden [et al.] // *Arthritis. Rheum.* – 2009. – Vol. 60, № 5. – P. 1272–1281.
8. Vagus nerve stimulation: a new bioelectronics approach to treat rheumatoid arthritis? / F. A. Koopman, P. R. Schuurman, M.J. Vervordeldonk [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 28, № 4. – P. 625–635.
9. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. Cardiovascular diseases, deaths per 100 000 Data by country [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://apps.who.int/gho/data/node.mainA865CARDIOVASCULAR?lang=en>

УДК 616.127-004-02:616.152.21-06:612.89]-092.9

ПОРУШЕННЯ НЕРВОВО-МЕДІАТОРНИХ ПРОЦЕСІВ ТА ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСУ У РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЯ ЩУРІВ З РІЗНОЮ СТІЙКІСТЮ ДО ГІПОКСІЇ НА ЕТАПАХ РОЗВИТКУ ДИФУЗНОГО ІШЕМІЧНО-НЕКРОТИЧНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ

Сатурська Г. С., Бондаренко Ю.І., Усинський Р.С.

Резюме. В експериментах встановили, що формуванню дифузного кардіосклерозу у щурів із різною резистентністю до гіпоксії сприяють порушення нервово-медіаторних процесів, зокрема адренергічно-холінергічного балансу, що проявляються у підвищенні адренергічного контролю та зменшенні впливів парасимпатичної ланки автономної нервової системи. Дані закономірності найбільш виражені у низькостійких до гіпоксії тварин, тоді як високостійкі до гіпоксії тварини при розвитку дифузного кардіосклерозу характеризуються мінімальними змінами холінергічного контролю. Індивідуальній реактивності організму, зокрема чутливості тварин до гіпоксії, що в деякій мірі визначається холінергічною регуляцією, слід приділяти особливу увагу як із позицій патогенетичної оцінки формування кардіосклерозу, так і з позицій формування нових підходів до профілактики і лікування.

Ключові слова: гіпоксія, серце, автономна нервова система, дифузний кардіосклероз.

УДК 616.127-004-02:616.152.21-06:612.89]-092.9

НАРУШЕНИЯ НЕРВНО-МЕДИАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ И ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСА В РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ГИПОКСИИ НА ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ ДИФFUЗНОГО ИШЕМИЧЕСКИ-НЕКРОТИЧЕСКОГО КАРДИОСКЛЕРОЗА

Сатурская А. С., Бондаренко Ю. И., Усинский Р.С.

Резюме. В экспериментах установлено, что формированию диффузного кардиосклероза у крыс с различной резистентностью к гипоксии способствуют нарушения нервно-медіаторных процессов, в частности адренергического-холинергического баланса, проявляющегося в повышении адренергического контроля и уменьшении влияния парасимпатического звена автономной нервной системы. Данные закономірности наиболее выражены у низкоустойчивых к гипоксии животных, а высокоустойчивые к гипоксии животные при развитии диффузного кардиосклероза характеризуются минимальными изменениями холинергического контроля. Индивидуальной реактивности организма, в частности чувствительности животных к гипоксии, которая в некоторой степени определяется холинергической регуляцией, следует уделять особое внимание как с позиций патогенетической оценки формирования кардиосклероза, так и с позиций формирования новых подходов к профилактике и лечению.

Ключевые слова: гипоксия, сердце, автономная нервная система, диффузный кардиосклероз.

UDC 616.127-004-02:616.152.21-06:612.89]-092.9

Disorders of Neurotransmitter Processes and Nervous-Vegetative Balance in Heart Regulation in Rats with Different Resistance to Hypoxia in the Development Phase of Diffuse Ischemic Necrotic Cardiosclerosis

Saturska H.S., Bondarenko Yu.I., Usynskyi R.S.

Abstract. Increasing concentration of catecholamine at the acute and chronic stress, disorders of calcium homeostasis, activation of lipid peroxidation can cause typical chain of pathological changes that steadily lead to the development of fibrosis of the myocardium. Individual reactivity, which is able to make significant adjustments in the course of the disease process, is very important to be considered.

Resistance of animals to hypoxia in this context is of considerable interest to scientists because myocardial hypoxia occupies a central link in the pathogenesis of diffuse ischemic necrotic cardiosclerosis. Despite numerous scientific data about disorders of neurotransmitter processes and nervous-vegetative balance in heart regulation in case of ischemic heart disease, the peculiarities of fibrosis myocardium pathogenesis remains unclear. Therefore, the aim of the study was to investigate the peculiarities of functioning of the disorders of neurotransmitter processes and nervous-vegetative balance in heart regulation in the development phase of diffuse ischemic necrotic cardiosclerosis in rats with different congenital resistance to hypoxia.

In experiments on rats it has been established that the disorders of neurotransmitter processes and nervous-vegetative balance in heart regulation depends on individual typological properties of the organism, in particular, on innate resistance to hypoxia.

The experiments were done on 96 laboratory white rats (190-250 g). The experimental animals were divided into 3 groups according to their different resistance to hypoxia. We used the model of experimental diffuse ischemic necrotic cardiosclerosis which included adrenaline and calcium mechanisms of necrosis of cardiomyocytes in rats with different resistance to hypoxia. The research was based on the changes of nervous-vegetative balance and its influence upon heart rhythm 7, 14 and 30 days after modeling of the pathology. Statistic research was done in the Statistics Department of SHEI «I.Y.Horbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Public Health of Ukraine».

Experimentally it was proved that animals of control groups with low and high resistance to hypoxia have no statistically significant differences in nervous-vegetative balance from animals of control group with medium resistance to hypoxia. However during the development of diffuse ischemic necrotic cardiosclerosis (DINC) changes of the parameters of nervous-vegetative balance were found. Modeling DINKS caused significant changes of autonomic balance at all stages of monitoring. Heart rate increased most rapidly in modeling DINC animals in the group with low resistance to hypoxia and at the stage of observation DINC 7 days was 25 % higher than in control animals. The next stage of observation – 14 and 30 days DINC heart rate continued to increase and was higher respectively by 37 % and 47 %.

Heart rate increased less rapidly in modeling DINC animals in the group with medium resistance to hypoxia and at the stage of observation DINC 7 days was 15 % higher than in control animals. The next stage of observation – 14 and 30 days DINC heart rate continued to increase and was higher respectively by 28 % and 33 %.

In group of animals with high resistance to hypoxia heart rate increased most rapidly in modeling DINC and at the stage of observation DINC 7 days was 13 % higher than in control animals. The next stage of observation – 14 and 30 days DINC heart rate continued to increase and was higher respectively by 19 % and 20 %.

The experiments found that the formation of diffuse cardiosclerosis in rats with different resistance to hypoxia contribute violation neuro-mediator processes, including adrenergic, cholinergic balance, manifested in the increase of adrenergic influence and reduce the impact of the parasympathetic parts of the autonomic nervous system. These patterns are most pronounced in group of animals with low resistance to hypoxia, while animals with high resistance to hypoxia in the development of diffuse cardiosclerosis were characterized by minimal changes of cholinergic control. Individual reactivity, including the sensitivity of animals to hypoxia, which to some extent by cholinergic part should pay particular attention to both the position of pathogenic formation evaluation cardiosclerosis, and from the standpoint of developing new approaches to prevention and treatment.

Keywords: hypoxia, heart, autonomic nervous system, diffuse cardiosclerosis.

Рецензент – проф. Костенко В.О.

Стаття надійшла 01.06.2015 р.