

УДК 616.12:577.175.522-06:616.12-008.318-085.357]-092.9-055

М. Р. Хара¹
О. В. Шкумбатюк²
Л. І. Кучирка²
З. С. Головецька²

СТАТЕВІ АСПЕКТИ УЧАСТІ МЕЛАТОНІНУ В РЕГУЛЯЦІЇ РИТМУ СЕРЦЯ ПРИ ПОШКОДЖЕННІ АДРЕНАЛІНОМ

¹Тернопільський національний педагогічний університет імені В. Гнатюка, ²Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Ключові слова: мелатонін, вегетативна регуляція, серце, адреналін, стаття.

Резюме. На статевозрілих самцях і самках щурів досліджено вплив мелатоніну на вегетативну регуляцію серця за умов моделювання некротичного процесу в міокарді (адреналін, 1 мг/кг, одноразово, внутрішньом'язово) через 1 год після ін'єкції мелатоніну (5 мг/кг, 1 раз в день, щодня в черевну порожнину).

У тварин через 1 год, 24 год, 3 та 7 діб після введення адреналіну проводили математичний аналіз серцевого ритму для встановлення характеру вегетативної регуляції серця. Аналізували показник M_0 (величина кардіоінтервалу, який у вибірці зустрічається найчастіше), AM_0 (% кардіоінтервалів у вибірці, що відповідає значенню M_0), DX (варіабельність кардіоінтервалів) та IN (інтегральний показник, який обраховувався із вище зазначених). Встановлено, що застосування мелатоніну сприяло зростанню ролі холінергічної ланки АНС у формуванні ритму серця, зменшенню участі адренергічної. Більш чутливими до такого впливу виявилися самки щурів.

Вступ

За даними ВООЗ серцево-судинна патологія є домінуючою за показником захворюваності, смертності та інвалідизації. Захворювання серця, що ускладнюються некрозом міокарда, набувають характеру епідемії. Смертність від них у минулому столітті зростає в кілька разів, і ця тенденція зберігається до сьогоднішнього дня, що зумовлено урбанізацією життя та зростанням ролі постійного стресу як фактора ризику для сучасної людини [1, 2, 3]. У зв'язку з цим набуває актуальності пошук засобів корекції стану пацієнтів з наявними факторами ризику розвитку некротичного процесу в міокарді. Важлива роль у кардіопротекції відводиться стрес-лімітуючим системам. Цікавим і перспективним із цього приводу є мелатонін, якому притаманні антиоксидантні властивості [4, 5]. Усе частіше даний гормон згадується в переліку чинників, здатних впливати на вегетативну регуляцію серця [6, 7]. Проте, невивченим на сьогоднішній день є статевий аспект кардіопротекторної ефективності мелатоніну.

Мета дослідження

Встановити статеві відмінності вегетативної регуляції серця в умовах його пошкодження за застосування мелатоніну.

Матеріал і методи

Досліди провели на статевозрілих білих лабораторних самцях і самках щурів, в яких відтворювали некротичний процес у міокарді введенням кардіотоксичної дози адреналіну (А, 1 мг/кг) одномоментно внутрішньом'язово [8]. Мелатонін (М) в якості кардіопротектора вводили за 1 год до основного експерименту (5 мг/кг, у черевну порожнину, 1 раз на день, щодня). У тварин реєстрували електрокардіограму і проводили математичний аналіз серцевого ритму за Р. Баєвським [9]. Оцінювали динаміку M_0 (величина кардіоінтервалу, що найчастіше зустрічався у вибірці, яка становила 1000 кардіоінтервалів), AM_0 (% кардіоінтервалів у вибірці, що відповідає значенню M_0), DX (варіабельність кардіоінтервалів) та IN (інтегральний показник, який обраховувався із вище зазначених) через 1 год, 24 год, 3 та 7 діб після введення адреналіну. Усі експерименти здійснювали з дотриманням принципів біоетики. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Розвиток некротичного процесу в міокарді тварин, викликаний введенням кардіотоксичної дози адреналіну, супроводжувався хвилеподібними змінами всіх досліджуваних параметрів

Таблиця

Показники варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів різної статі при розвитку некротичного процесу в серці на тлі мелатоніну

Показник		1 група					2 група				
		К	А 1 год	А 24 год	А 3 доби	А 7 діб	М	М+А 1 год	М+А 24 год	М+А 3 доби	М+А 7 діб
Мо, с ²	♂	12,75±0,13	11,24±0,14 *	11,97±0,08 *	11,17±0,15 *	17,83±0,20 *	14,60±0,16 Λ	12,20±0,13 Λ	14,50±0,12 Λ	20,48±0,16 Λ	12,33±0,10 Λ
	♀	13,26±0,12 #	12,24±0,15 *#	12,38±0,10 *#	13,51±0,06 #	13,21±0,17 #	15,90±0,18 #Λ	13,60±0,30 *#Λ	12,40±0,17 *#	12,38±0,08 *#Λ	14,02±0,08 #Λ
АМо, %	♂	29,6±1,2	62,8±2,7 *	45,0±0,8 *	34,7±2,0	30,5±0,9	19,4±0,5 Λ	53,9±0,7 *Λ	23,6±0,8 *Λ	21,5±0,5 *Λ	34,9±0,8 *Λ
	♀	38,2±1,4 #	50,3±1,8 *#	40,5±0,9 #	55,5±1,0 *#	24,0±0,8 *#	34,0±1,0 #Λ	34,5±0,3 #Λ	33,0±0,9 #Λ	40,3±0,9 *#Λ	23,3±0,8 *#
ДХ, с ²	♂	0,66±0,02	0,34±0,02 *	0,56±0,02 *	0,94±0,04 *	0,71±0,02	0,95±0,03 Λ	0,56±0,02 *Λ	0,94±0,04 Λ	1,17±0,04 *Λ	0,47±0,02 *Λ
	♀	0,56±0,04 #	0,38±0,04 *	0,48±0,02 #	0,49±0,02 #	1,04±0,04 *#	0,63±0,02 #	0,54±0,02 *	0,63±0,04 #	0,59±0,01 #	0,95±0,02 *#
ІН, абс. ч	♂	18011±1307	94855±13138 *	34412±1868 *	16690±890	12360±777 *	7063±358 Λ	40142±1990 *Λ	8844±442 *Λ	4515±155 *Λ	31056±1779 *Λ
	♀	26762±2153 #	69825±9555 *	35511±2358 *	43441±2567 *#	8952±671 *#	17215±823 #Λ	23911±984 *#Λ	22240±2293 #Λ	27647±902 *#Λ	8821±556 *#
ЧСС	♂	470,6±4,9	534,0±6,9 *	500,9±3,5 *	537,0±7,3 *	336,3±3,8 *	409,7±4,1 Λ	488,8±5,0 *Λ	413,4±3,5 Λ	292,9±2,4 *Λ	485,9±3,7 *Λ
	♀	452,4±4,1 #	490,1±6,3 *#	484,4±4,0 *#	443,8±2,1 #	454,7±6,0 #	378,0±3,6 #Λ	445,3±8,7 *#Λ	480,8±6,6 *#	484,2±3,3 *#Λ	427,8±2,5 *#Λ

Примітка. * – достовірна (p<0,05) відмінність відносно контролю, # – між самцями і самками, Λ – між 1 та 2 групами

(табл.). Характер такої динаміки в самців і самок на 1-шу год спостереження був аналогічним. Зменшення Мо та зростання АМо відображало суттєву активацію адренергічної ланки автономної нервової системи (АНС) у формуванні ритму серця, зменшення ДХ – обмеження участі холінергічної, що закономірно викликало збільшення ІН регуляторних систем і відображало стан гіперадrenalінемії, зважаючи на здатність адреналіну накопичуватися в еритроцитах і підтримувати високу його концентрацію впродовж першої години експерименту. Підтвердженням цьому була тахікардія, яка супроводжувала даний етап експерименту. Разом із тим, ступінь зазначених вище змін суттєво залежав від статі тварин. Зокрема, значення Мо в самців зменшилися на 13 %, а в самок – на 8 %, АМо зросла в самців у 2,1 раза, в самок – лише на 32 %, значення ДХ у самців зменшилися на 94 %, а в самок – на 47 %, ІН при цьому зріс у самців у 5,3 раза, а в самок – лише у 2,6 раза. Таке порівняння показало суттєвіші регуляторні зміни, викликані введенням адреналіну, у тварин-самців.

Прогресування патологічного процесу в міокарді, що сягає піку через 24 год після введення адреналіну [10], характеризувалося достовірним відносно попереднього етапу експерименту зменшенням АМо, що свідчило про зменшення централізації управління ритмом серця (тобто, участі адренергічної складової). Проте його значення в самців залишалося більшим, ніж у контролі в 1,5 раза, натомість у самок даний показник відновився. Значення Мо при цьому залишалося меншим,

ніж вихідне у тварин обох статей, що відображало підвищення адренергічного контролю серця через гуморальний канал, ймовірно за участі надниркоаих залоз [11, 12], та стан стресс, ступінь вираженості якого в самців був суттєвішим. Про це свідчили достовірно менше значення Мо та більше – АМо. Збільшення варіабельності величин кардіоінтервалів (ДХ) свідчило про зростання ролі блукаючого нерва в регуляції ритму серця як прояв активації стрес-лімітуючих механізмів. Потужнішою така реакція систем регуляції була в самців, що сприяло суттєвому зменшенню ІН, значення якого в самців і самок практично не відрізнялося. Разом із тим, даний показник залишався більшим, ніж у контролі, що загалом свідчило про домінування адренергічних механізмів у регуляції діяльності серця.

Встановлену на попередньому етапі експерименту тенденцію спостерігали і в наступні періоди. До 7-ї доби, завдяки обмеженню адренергічних та посиленню холінергічних механізмів у діяльності серця, про що свідчили зростання значення Мо, зменшення – АМо та збільшення ДХ, значення ІН стало навіть меншим, ніж у контрольних щурів. Якщо в самців ця різниця становила 1,5 раза, то в самок – 3 рази, що було наслідком більш суттєвої участі блукаючого нерва у формуванні ритму серця. Це підтверджувалося достовірно більшим приростом в останніх значення ДХ. Цікавим виявився той факт, що зазначені зміни в самок сприяли відновленню ритму серця (ЧСС була аналогічною контролю). У самців за таких умов розвивалася брадикардія,

що ми оцінюємо, як прояв вегетативної дисфункції, зважаючи на значне зростання Мо, яке свідчить про суттєве обмеження участі адренергічних механізмів у формуванні ритму серця через гуморальний канал унаслідок зменшення запасів адреналіну в надниркових залозах [11, 12]. Зважаючи на те, що на данному етапі активно відбуваються репаративні процеси, більш ефективними виглядають параметри функціонування серця в самок, що потребує морфологічного підтвердження і є перспективою цих досліджень.

Незважаючи на застосування мелатоніну, розвиток некротичного процесу в міокарді на етапі гіперадреналінемії (1 год спостереження) також спричиняв тахікардію та посилення адренергічної складової в регуляції серцевої діяльності. За таких умов значення Мо зменшувалося в самців на 20 %, в самок – на 17 %. АМо збільшувалася лише в самців (у 2,8 раза), що свідчило про менш суттєву в них стресс-лімітуючу ефективність мелатоніну в умовах гіперадреналінемії. Варто зазначити, що у вихідному стані введення цього гормону саме в самців було ефективнішим, особливо за величиною ДХ (у самців він зріс на 44 %, а в самок не змінився). Збільшення інтегрального показника, яким є ІН, було аналогічним такому у тварин, які не отримували мелатонін. Збільшення ІН у самців 1 групи становило 5,6 раза, у тварин 2 групи – 5,7 раза. У самок 2-ї групи на аналогічному етапі дослідження значення ІН зросло лише на 39 %, проти 2,6 раза у тварин 1-ї групи, що також свідчило про більшу ефективність препарату щодо впливу на АНС. Порівняно з тваринами 1-ї групи значення ІН в самців було у 2,4 раза меншим, а в самок – у 2,9 раза, що відображало більшу стресс-лімітуючу ефективність мелатоніну на етапі гіперадреналінемії.

Більшою мірою кардіопротекторний вплив мелатоніну в самців проявився через 24 год після введення адреналіну. На цьому етапі спостереження значення ІН продовжувало зменшуватися, що свідчило про переважання холінергічної складової в регуляції ритму серця. Відбувалося це за рахунок як обмеження активності адренергічної ланки АНС (Мо зростала, АМо зменшувалася), так і посилення холінергічної (значення ДХ збільшувалося до вихідного рівня). Незважаючи на це, значення ІН достовірно переважало контрольний показник. Хоча ІН у самок відновився, він переважав показник самців у 2,5 раза. При цьому ЧСС у самок також була достовірно більшою, ніж у самців, на 16 %.

До 7-ї доби значення ІН, як інтегрального показника, в самців зросло. Це свідчило про переважання ролі симпатичної ланки АНС в регуляції

ритму серця, що варто оцінити через призму компенсаторно-захисних реакцій. Адже через 3 доби від початку експерименту ЧСС в самців різко зменшилася. Ефективність такого пристосування власне і визначалася зростанням до 7-ї доби ЧСС. Значення ЧСС при цьому перевищувало не лише контрольний показник даної групи (в 4,4 раза), але й показник у самців 1-ї групи (у 2,5 раза), тобто тих, що не отримували мелатонін.

У самок за аналогічних умов ІН продовжував зменшуватися. Його значення було у 2,5 раза меншим, ніж у самців (без застосування мелатоніну така відмінність становила лише 1,4 раза), що свідчило про потужніший вплив мелатоніну на регуляторні ланки АНС. Варто зазначити, що суттєвіше на данному етапі експерименту змінювався показник ДХ. Його зростання відображало домінування холінергічної ланки у формуванні ритму серця і доводило більш значний коригуючий вплив мелатоніну на розвиток некротичного процесу в міокарді.

Висновок

Здатність мелатоніну впливати на вегетативну регуляцію серця в умовах пошкодження його адреналіном суттєво залежить від статі, його вплив, особливо на стресс-лімітуючу холінергічну активність АНС, є більш суттєвим у самок.

Перспективи подальших досліджень

Для визначення кардіопротекторної ефективності мелатоніну перспективним є дослідження залежного від статі ступеня метаболічних та структурних порушень у серці за умов розвитку некротичного процесу.

Література. 1. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике / Р.Г. Оганов // Кардиология. – 1999. – Т. 39, № 2. – С. 4-10. 2. Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: prospective observational study / E. Lokkegaard, A.T. Pedersen, B.L. Heitmann [et al.] // BMJ. – 2003. – V. 326 (7386). – P. 426. 3. Меерсон Ф.З. Защита сердца от ишемических поврежденных сердца: роль стресс-лимитирующих систем и стабилизации структур миокарда // Росс. физиол. журнал. – 2001. – № 5. – С. 5-9. 4. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger / D. X. Tan, R. J. Reiter, L. C. Manchester [et al.] // Curr. Top. Med. Chem. – 2002. – V. 2, № 2. P. 181-197. 5. On the in vitro antioxidative properties of melatonin / I. Gulcin, M. E. Buyukokuroglu, M. Oktay, O. I. Kufrevioglu // J. Pineal. Res. – 2002. – V. 33, № 3. – P. 167-171. 6. Triazolam and melatonin effects on cardiac autonomic function during sleep / L. Ferini-Strambi, A. Oldani, M. Zucconi [et al.] // Clin. Neuropharmacol. – 1995. – V. 18, № 5. – P. 405-409. 7. Wagner G. Adrenergic and cholinergic regulation of in vitro melatonin release during ontogeny in the pineal gland of Long Evans rats. / G. Wagner, R. Brandstatter, A. Hermann // Neuroendocrinology. – 2000. – V. 72, № 3. – P. 154-161. 8. Хара М.Р. Вплив атропіну на холінергічну регуляцію серця некастрованих і кастрованих щурів різної статі // Вісн. наук. досл. – 2005. – № 1. – С. 149-150. 9. Баевский Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М.

Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108–127. 10. Хара М.Р. Динаміка показників гліколізу, ПОЛ та АОС у самців і самок щурів з адреналіновою міокардіодистрофією // Мед. хімія. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 73–75. 11. Анищенко Т.Г. Половые различия в чувствительности белых крыс к адреналину / Т.Г. Анищенко, Е.В. Гудкова // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1992. – Т. 113, № 6. – С. 627–629. 12. Анищенко Т.Г. Половые различия в стресс-реактивности у бодрствующих и анестезированных крыс при хирургическом стрессе / Т.Г. Анищенко, И.Б. Игошева // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1992. – Т. 113, № 1. – С. 26–28.

ПОЛОВЫЕ АСПЕКТЫ УЧАСТИЯ МЕЛАТОНИНА В РЕГУЛЯЦИИ РИТМА СЕРДЦА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ АДРЕНАЛИНОМ

*М. Р. Хара, Е. В. Шкумбатюк,
Л. И. Кучирка, З. С. Головецкая*

Резюме. У половозрелых самцов и самок крыс исследовали влияние мелатонина на вегетативную регуляцию сердца в условиях моделирования некротического процесса в миокарде (адреналин, 1 мг/кг, одномоментно, внутримышечно) через 1 час после инъекции мелатонина (5 мг/кг, 1 раз в день, ежедневно в брюшную полость). У животных через 1 и 24 часа, 3 и 7 суток после введения адреналина проводили математический анализ сердечного ритма для установления характера вегетативной его регуляции. Анализировали показатель M_0 (величина кардиоинтервала, который в выборке встречался чаще всего), AM_0 (% кардиоинтервалов в выборке, которые соответствовали величине M_0), DX (вариативность кардиоинтервалов) и IN (интегральный показатель, который вычисляли из вышеупомянутых). Показано, что применение мелатонина способствовало усилению роли холинергического звена вегетативной нервной системы в формировании ритма сердца, уменьшению участия адренергического. Более чувствительными к такого рода влиянию оказались самки крыс.

Ключевые слова: мелатонин, вегетативная регуляция, сердце, адреналин, пол.

GENDER RELATED ASPECTS OF MELATONIN PARTICIPATION IN THE CARDIAC RHYTHM REGULATION IN CASE OF ADRENALINE CARDIAC DAMAGE

*M. R. Khara¹, O. V. Shkumbatiuk²
L. I. Kuchyrka Z.S. Golovetska²*

Abstract. The melatonin influence on vegetative cardiac regulation in case of modeling necrotic process in the myocardium (adrenaline solution, 1 mg per kg simultaneously, intramuscularly) in one hour after melatonin injection (5 mg per kg, once a day, and every day into the abdominal cavity) was studied on sexually mature males and females rats. A mathematical analysis of the cardiac rhythm to determine the nature of its vegetative regulation was carried out in animals in 1 hour, 24 hours, 3 and 7 days after adrenaline injection. The results were investigated by means of a mathematic analysis including the usage of: exponent M_0 (length of the cardio interval, R-R in seconds in 1000 cardio intervals, that occurred more often); AM_0 (percentage of the cardio intervals in the certain selection that corresponded the meaning of M_0); DX (variability of the cardio intervals); IN (integral exponent which was calculated from the above mentioned exponents). In conclusion, the melatonin usage promoted an increase of functioning the cholinergic branch of the autonomic nervous system in the formation of cardiac rhythm, and a decrease in functioning the adrenergic cardiac nerve regulation. Female rats were found to be the most sensitive to this influence.

Key words: melatonin, vegetative regulation, heart, adrenalin, sex.

¹ Gnatuk V. Ternopil national pedagogic University

² I. Y. Gorbachevsky Ternopil State Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol.12, №4 (46). - P.126-129.

Надійшла до редакції 01.12.2013

Рецензент – проф. С.С.Ткачук

© М. Р. Хара, О. В. Шкумбатюк, Л. І. Кучирка, З. С. Головецка, 2013