

Хара М.Р., Пелих В.Є.

## ВПЛИВ ГОНАДЕКТОМІ ТА ГОРМОНОЗАМІСНО ТЕРАПІ НА ПОКАЗНИКИ МАТЕМАТИЧНОГО АНАЛІЗУ РИТМУ ПОШКОДЖЕНОГО АДРЕНАЛІНОМ СЕРЦЯ САМОК ЩУРІВ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ВПЛИВ ГОНАДЕКТОМІ ТА ГОРМОНОЗАМІСНО ТЕРАПІ НА ПОКАЗНИКИ МАТЕМАТИЧНОГО АНАЛІЗУ РИТМУ ПОШКОДЖЕНОГО АДРЕНАЛІНОМ СЕРЦЯ САМОК ЩУРІВ – В експериментах на самках щурів проведено математичний аналіз серцевого ритму з метою вивчення впливу гонадектомії та наступно замісно гормонотерапі на розвиток некротичного процесу в міокарді. Встановили, що наслідком посилення адренергічних впливів з боку автономно нервової системи на діяльність серця є гонадектомія самок. Замісна монотерапія гексестролом не викликає відновлення вихідного вегетативного балансу, зберігаючи високу активність симпатичної ланки та, як протипагу, парасимпатично, що свідчить про напруження регуляторних механізмів. Комбінована гормонозамісна терапія гексестролом та прогестероном сприяє відновленню балансу обох ланок регуляції серця в гонадектомованих самок. Розвиток некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок супроводжується суттєвим зменшенням адренергічного контролю за діяльністю серця та активацією парасимпатичного. Лише комбінована замісна гормонотерапія сприяє максимальному наближенню абсолютних значень та динаміки показників кардіоінтервалометрії при некротичному пошкодженні міокарда до тих, які наявні у тварин зі збереженими гонадами.

ВЛИЯНИЕ ГОНАДЕКТОМИИ И ГОРМОНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА РИТМА ПОВРЕЖДЕННОГО АДРЕНАЛИНОМ СЕРДЦА САМОК КРЫС – В експериментах на самках крыс проведен математический анализ сердечного ритма с целью изучения влияния гонадектомии и следующей заместительной гормонотерапии на развитие некротического процесса в миокарде. Установили, что следствием усиления адренергических влияний со стороны автономной нервной системы на деятельность сердца является гонадектомия самок. Заместительная монотерапия гексестролом не вызывает возобновления исходного вегетативного баланса, храня высокую активность симпатического звена и, как противовес, парасимпатической, что свидетельствует о напряжении регуляторных механизмов. Комбинированная гормонозаместительная терапия гексестролом и прогестероном способствует возобновлению баланса обоих звеньев регуляции сердца у гонадектомированных самок. Развитие некротического процесса в миокарде гонадектомированных самок сопровождается существенным уменьшением адренергического контроля деятельности сердца и активацией парасимпатического. Лишь комбинированная заместительная гормонотерапия способствует максимальному приближению абсолютных значений и динамики показателей кардиоинтервалометрии при некротическом повреждении миокарда к тем, которые регистрируются у животных с сохранными гонадами.

INFLUENCE OF GONADECTOMY AND HORMONE-REPLACEMENT THERAPY ON MATHEMATICAL ANALYSIS PARAMETERS OF THE RHYTHM OF FEMALE RATS' HEART DAMAGED BY ADRENALIN – During the experiments on the female rats the mathematical analysis of heart rhythm with the purpose of studying the influence of gonadectomy and the following hormone-replacement therapy on the development of necrotic process in myocardium was conducted. It was determined that gonadectomy of females results in strengthening the adrenergic part of autonomic nervous system influences on heart activity. Replacement monotherapy by hexestrol does not cause restoration of initial vegetative balance, keeping the high sympathetic activity and, on the contrary, parasympathetic one, which testifies to the tension of regulatory mechanisms. Only combined hormonal replacement therapy by hexestrol and progesterone promotes the restoration of balance of both links of autonomic nervous system of heart regulation in gonadectomic females. The development of the necrotic process in myocardium of gonadectomic females is accompanied by the reduction of adrenergic control of heart activity and by the activation of cholinergic one. Only combined hormonal replacement therapy promotes maximal approximation of the absolute values and dynamics of cardiointervalometry at the necrotic damages of myocardium to those, which are registered in animals with the preserved gonads.

**Ключові слова:** гонадектомія, гормонозамісна терапія, серце, некроз, серцевий ритм.

**Ключевые слова:** гонадектомия, гормонозаместительная терапия, сердце, некроз, сердечный ритм.

**Key words:** gonadectomy, hormone-replacement therapy, heart, necrosis, heart rhythm.

**ВСТУП** Проблема статевих відмінностей функціонування серця все частіше привертає увагу дослідників, адже

статистика ВООЗ свідчить про високі показники захворюваності та смертності від патології серця і судин. Кількість чоловіків у даних звітах переважає над кількістю жінок, які страждають від ішемічно хвороби серця, що доводить суттєву роль статевих гормонів у життєдіяльності міокарда. Цей факт має як клінічні, так і експериментальні підтвердження [1, 2, 3]. Відомо також, що менопауза є для жінок фактором ризику розвитку ішемічно хвороби серця чи/та кардіоміопатії. Універсальною гормональною характеристикою постменопаузи є дефіцит естрогенів, які в репродуктивному періоді життя жінки постійно впливають на різні органи шляхом взаємодії зі специфічними естрогеновими рецепторами. Ці рецептори локалізуються також в серці та артеріях, що на фоні дефіциту естрогенів у період менопаузи може бути підґрунтям для розвитку патологічних змін у них [4, 5].

Розробка та реалізація багатьма країнами програм профілактики даної групи захворювань, що передбачають використання тривало замісно естрогенотерапію [6], показала всьому світу серйозну проблему. Адже окрім відомих кардіопротекторних властивостей естрогенів (антиаритмічні, антиоксидантні) [7], м притаманний канцерогенний вплив. Це стає актуальним з огляду на відкриття і широке використання новими поколіннями естрогеновмісних препаратів з метою профілактики та лікування захворювань серця. Проте механізми дії гормонально активних речовин, спектр сприятливих ефектів не є достеменно відомим. Це доводить доцільність вивчення тонких патогенетичних ланок впливу жіночих статевих гормонів на діяльність серця для більш ефективного їх використання в кардіологічній практиці.

Метою дослідження було вивчення впливу гормонозамісно терапі у самок тварин на регуляцію серцевого ритму автономною нервовою системою (АНС) при розвитку некротичного процесу в міокарді.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Досліди проведено на 72-х нелінійних статевозрілих самках щурів масою 170-210 г. Усіх тварин поділили на 4 групи: 1 – контрольні тварини зі збереженими гонадами, 2 – гонадектомовані тварини, 3 – тварини, яким проводили гормонозамісну терапію гексестролом, 4 – тварини, яким проводили гормонозамісну терапію гексестролом та прогестероном. Некротичний процес у міокарді (НПМ) викликали одномоментним внутрішньом'язовим введенням адреналіну (АДР) в дозі 1 мг/кг. Тварин досліджували на 1 та 24 год після введення АДР [1]. Двосторонню гонадектомію проводили в умовах кетамінового наркозу (80 мг/кг). Для гормонозамісно терапі використовували гексестрол (Г) в дозі 0,1 мг/кг та прогестерон (ПР) – 0,5 мг/доба. Препарати вводили щоденно внутрішньоочеревинно протягом 4 тижнів. Тваринам контрольної групи та гонадектомованим (ГЕ) щоденно протягом 4 тижнів внутрішньоочеревинно вводили оливкову олію (0,5 мл/кг). Для оцінки стану автономно регуляції серцевого ритму використовували прилад "Кардіолаб СЕ+" (виробництво ХАІ "Медика"), оцінюючи частоту серцевих скорочень (ЧСС), величину моди (Мо), амплітуду моди (АМо), варіаційний розмах кардіоінтервалів ( $\Delta X$ ) та індекс напруження (ІН) [8].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Вплив гонадектомії на функціональний стан серця виявлявся збільшенням ЧСС на 11,7 % та переважанням ролі адренергічно ланки регуляції серцевого ритму з боку АНС (табл. 1). Така зміна відбулася внаслідок збільшення ад-

**Таблиця 1. Динаміка ЧСС та показників математичного аналізу серцевого ритму в гонадектомованих самок щурів при моделюванні некротичного пошкодження міокарда на тлі замісно гормонотерапі**

Період спостереження	Групи спостереження			
	Контроль	ГЕ	ГЕ+Г	ГЕ+Г+ПГ
ЧСС, хв <sup>-1</sup>				
Контроль	410 ± 4	458 ± 5 *	421 ± 5	381 ± 10 *
АДР 1 год	446 ± 5 #	360 ± 16 * #	380 ± 8 * #	416 ± 11 #
АДР 24 год	437 ± 12	388 ± 18* #	418 ± 19	445 ± 9 #
Мо, с				
Контроль	0,145±0,002	0,131±0,001 *	0,143±0,002	0,158±0,004
АДР 1 год	0,135±0,005	0,168±0,008* #	0,159±0,004 * #	0,145±0,004 * #
АДР 24 год	0,138±0,004	0,155±0,008 #	0,144±0,006	0,134±0,003 #
АМо, %				
Контроль	24,5±0,4	31,4±0,4 *	28,2±0,6 *	25,4±1,5
АДР 1 год	34,2±1,4 #	38,7±1,2 * #	28,8±1,0 *	33,2±0,9 #
АДР 24 год	27,2±0,6 #	20,2±0,8 * #	33,8±1,4 * #	27,0±2,0
Х, с				
Контроль	0,0075±0,0002	0,0050±0,0003 *	0,0065±0,0002 *	0,0088±0,0003 *
АДР 1 год	0,0055±0,0006 #	0,0065±0,0005 #	0,0083±0,0006 * #	0,0065±0,0006 #
АДР 24 год	0,0082±0,0005 #	0,0115±0,0008 * #	0,0060±0,0003 *	0,0068±0,0005 #
ІН, абс. число				
Контроль	11346±446	24775±2175 *	15288±658 *	9350±897
АДР 1 год	24030±2129 #	18692±1856	11621±1481 * #	18102±1121 * #
АДР 24 год	12366±851	5952±713 * #	20432±1884 * #	15183±1930 #

Примітка: \* – достовірна відмінність відносно контрольного показника в межах аналогічного періоду спостереження (по горизонталі); # – достовірна відмінність відносно контрольного показника в межах однієї групи (по вертикалі).

ренергічних впливів на міокард, про що свідчило достовірне зменшення Мо (10,7 %), збільшення АМо (28,2 %), а також обмеження парасимпатичних впливів, що підтверджувалося зменшенням на 50,0 % ΔХ. Така сукупність змін викликала суттєве (в 2,2 раза) збільшення значення ІН регуляторних систем. Оцінити таку динаміку слід як вияв стресу, що виникав у відповідь на різке зниження вмісту естрогенів.

Проведення монотерапі гексестролом мало загальне позитивний вплив на досліджувані показники. За таких умов ЧСС відновилося. Разом з тим, замісна естрогенотерапія не викликала відновлення вихідного балансу активності ланок регуляції серця з боку АНС. Значення АМо залишалося на 15,1 % більшим, а ΔХ – на 15,4 % меншим за контроль, що свідчило про домінування адренергічного контролю діяльності серця та напруження регуляторних механізмів. Останнє підтверджувалося збільшенням значення ІН на 34,7 %.

Комбінована гормонотерапі гексестролом та прогестероном справила максимально можливі коригуючі впливи. Незважаючи на розвиток брадикардії, яка виникла через 4 тижні проведення комбіновано гормонозамісної терапі, величини Мо та АМо відновилися, що свідчило про зменшення адренергічного контролю діяльності серця через гуморальний та нервовий канали. При цьому величина ΔХ зросла відносно контролю на 17,3 %. Така динаміка відображала перехід регуляції серцевим ритмом на автономний рівень завдяки посиленню ролі парасимпатичної ланки. Такі зміни сприяли відновленню значення ІН, тобто балансу активності регуляторних ланок АНС.

Наступний етап досліджень полягав у вивченні ролі АНС у регуляції діяльності серця при некротичному його пошкодженні. Розвиток моделюваної патології в організмі гонадектомованих тварин супроводжувався брадикардією. Динаміка показників кардіоінтервалографії демонструвала зміну активності обох ланок АНС. Збільшення величини Мо та АМо свідчило про зменшення адренергічних впливів на серце через гуморальний канал та збільшення – через нервовий. Активність парасимпатичної ланки АНС зростала, про що свідчило збільшення ?Х. ІН за таких умов демонстрував тенденцію до зменшення.

Прогресування НПМ (24 год спостереження) відбувалося в умовах брадикардії, збільшення значень Мо та ΔХ і зменшення АМо та ІН. Описана динаміка свідчила про зменшення адренергічних та посилення холінергічних впливів на серце і загальне зменшення централізації управління серцевим ритмом. Доцільність встановлених змін вегетативно регуляції серця в умовах НПМ можна оцінити, порівнюючи динаміку показників, які реєстрували у тварин зі збереженими гонадами. В останніх розвиток НПМ на 1 год спостереження відбувався в умовах значного зростання активності адренергічної ланки АНС та централізації управління серцевим ритмом, про що свідчило збільшення АМо та ІН, зменшення ΔХ. На 24 год НПМ, незважаючи на збереження вищого за вихідне значення АМо, величина ІН відновилося, чому сприяло зростання ΔХ, тобто відбувалася активація холінергічних впливів на серце. Зважаючи на стреслімітуючі ефекти ацетилхоліну, який є головним посередником в х реалізації, слід вважати таку динаміку доцільною. В гонадектомованих тварин відмічено значне падіння значення ІН, який відображав суттєву автономізацію регуляції діяльності серця, важко оцінити позитивно, адже за таких умов суттєве зниження величини АМо є свідченням зменшення ролі головної стресреалізуючої ланки, ефективність якої визначатиме здатність організму до швидко адаптації усіх систем життєзабезпечення в патологічних умовах. Таку динаміку вищеописаних показників слід оцінити як прояв вегетативного регуляторного дисбалансу, викликаного різким зменшенням рівня естрогенів внаслідок видалення гонад.

Замісна терапі гексестролом сприяла тому, що розвиток НПМ на 1 год відбувався в умовах брадикардії, збільшення значень Мо, ΔХ та зменшення ІН, що свідчило про істотне переважання активності парасимпатичної ланки АНС. Ці зміни були суттєвими, ніж у гонадектомованих тварин. Прогресування НПМ (24 год досліджу) в даної групи тварин характеризувалося відновленням ЧСС, значень Мо та ΔХ. ІН суттєво зріс, і переважав над значенням гонадектомованих особин в 3,4 раза і в 1,7 раза показник тварин зі збереженими гонадами. За такої моделі динаміка показників відображала ефект симпатизації в регуляції діяльності серця і суттєвого зменшення парасимпатичних

впливів з боку АНС. Таким чином, проведення замісно монотерапії гексестролом не сприяло відновленню природних механізмів регуляції діяльності серця з боку АНС при розвитку НПМ, які спостерігали в тварин зі збереженими гонадами.

Однотимчасне застосування в якості замісної терапії гексестролу та прогестерону мало найбільш подібні до групи тварин зі збереженими гонадами значення та динаміку досліджуваних параметрів. Незначна відмінність на 1 год НПМ стосувалася лише значень Мо, яка була лише на 7,4 % більша, та ІН, який був меншим лише на 32,7 %, ніж у тварин зі збереженими гонадами, що відображало активніший вплив парасимпатично ланки на серце.

**ВИСНОВКИ** 1. Гонадектомія самок є наслідком посилення адренергічних впливів з боку автономно нервової системи на діяльність серця. Замісна монотерапія гексестролом не викликає відновлення вихідного вегетативного балансу, зберігаючи високу активність симпатично ланки та, як протипагу, парасимпатично, що свідчить про напруження регуляторних механізмів. Комбінована гормонозамісна терапія гексестролом та прогестероном сприяє відновленню балансу обох ланок регуляції серця в гонадектомованих самок.

2. Розвиток некротичного процесу в міокарді гонадектомованих самок супроводжується суттєвим зменшенням адренергічного контролю діяльності серця та активацією парасимпатичного. Лише комбінована замісна гормонотерапія сприяє максимальному наближенню абсолютних значень та динаміки показників кардіоінтервалометрії при

некротичному пошкодженні міокарда до тих, які реєструються у тварин зі збереженими гонадами.

Для об'єктивізації оцінки отриманих даних та встановлення закономірностей доцільним вважаємо вивчення особливостей метаболізму та структури міокарда при пошкодженні його адреналіном за різних методів замісної гормонотерапії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Хара М.Р. Динаміка показників гліколізу, ПОЛ та АОС у самок щурів з адреналіновою міокардіодистрофією // Мед. хімія. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 73-75.
2. Матюшин А.И. Эстрогены и инфаркт миокарда // Патол. физиол. и экск. тер. – 2001. – № 3. – С. 32-35.
3. Adjunctive 17beta-estradiol administration reduces infarct size by altered expression of canine myocardial connexin 43 protein / T.M. Lee, M.S. Lin, T.F. Chou et al. // Cardiovasc. Res. – 2004. – V. 63, № 1. – P. 109-117.
4. Association between hormonal changes at menopause and the risk of a coronary event: a longitudinal study / J.R. Guthrie, J.R. Taffe, P. Leher et al. // Menopause. – 2004. – V. 11, № 3. – P. 315-322.
5. 17beta-estradiol as a receptor-mediated cardioprotective agent / E.A. Booth, M. Marchesi, E.J. Kilbourne, B.R. Lucchesi // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2003. – V. 307, № 1. – P. 395-401.
6. Chase S.K., Youngkin E.Q. Postmenopausal hormone replacement and cardiovascular disease: incorporating research into practice // J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs. – 2004. – V. 33, № 5. – P. 648-656.
7. Голота В.Я, Бенюк, В.А., Макаренко Г.И. Климактерический синдром: современный взгляд на проблему / Медицинские аспекты здоровья Женщины – 2008. – № 3. – <http://woman.health-ua.com/article/154.html>
8. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1984. – 221 с.

УДК 591.85+577.115:615.357:599.323.4

Мищенко Г.В.

## СТАН ЗАГАЛЬНИХ ЛІПІДІВ У МЕМБРАНАХ ЕРИТРОЦИТІВ І ПЛАЗМИ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ГІПОЕСТРОГЕНЕМІ НА ТЛІ КОМПЛЕКСНО ЗАМІСНО ТЕРАПІ

Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського, м. Сімферополь

СТАН ЗАГАЛЬНИХ ЛІПІДІВ У МЕМБРАНАХ ЕРИТРОЦИТІВ І ПЛАЗМИ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ГІПОЕСТРОГЕНЕМІ НА ТЛІ КОМПЛЕКСНО ЗАМІСНО ТЕРАПІ – У роботі проведено дослідження стану загальних ліпідів у мембранах еритроцитів і плазмі крові щурів. Встановлено, що після овариоектомії і відповідній комплексній терапії відновлення мембран еритроцитів відбувається до 6-го тижня, тоді як і у звичайних умовах біохімічний дисбаланс спостерігається аж до кінця експерименту.

СОСТОЯНИЕ ОБЩИХ ЛИПИДОВ В МЕМБРАНАХ ЭРИТРОЦИТОВ И ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ГИПОЭСТРОГЕНЕМИ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ – В работе проведены исследования состояния общих липидов в мембранах эритроцитов и плазме крови крыс. Установлено, что после овариозектомии и соответствующей комплексной терапии восстановление мембран эритроцитов происходит к 6-й неделе, тогда как при обычных условиях биохимический дисбаланс наблюдается вплоть до конца эксперимента.

STATE OF COMMON LIPIDS IN ERYTHROCYTE MEMBRANES AND IN BLOOD PLASMA OF RATS AT EXPERIMENTAL MODELS OF HYPERESTROGENEMIA DURING COMPLEX SUBSTITUTING THERAPY – Investigation of state of common lipids in erythrocyte membranes and in blood plasma of rats after ovariectomy and corresponding complex therapy was carried out. During experiment we determinate, that the practical full restoration of cells membranes is in 6 weeks, but in usual conditions biochemical dysbalance of lipids is during all time of experiment.

**Ключові слова:** загальні ліпіди, гіпоестрогенемія, замісна терапія.

**Ключевые слова:** общие липиды, гипоэстрогенемия, заместительная терапия.

**Key words:** common lipids, hyperestrogenemia, substituting therapy.

**ВСТУП** Одним з актуальних питань сучасно гінекології можна вважати той факт росту кількості гінекологічних захворювань, що вимагають оперативного втручання [1, 2], особливо на тлі "омолодження" контингенту хворих, що потребують оперативного втручання [1, 5], наслідки яких дотепер залишаються предметом суперечок. Однак на даний час встановлено, що незалежно від обсягу операції, в жінок у 60-80 % випадків розвиваються симптоми хірургічно менопаузи [4, 9, 2].

У зв'язку із дефіцитом естрогенів розвивається ряд обмінно-ендокринних змін, що характеризуються порушенням вуглеводного і ліпідного обміну, порушенням метаболічних процесів у кістковій тканині, погіршенням реологічних властивостей крові, регуляції судинного тону, наявності нервово-психічних розладів та інших патологічних змін [3, 8, 11, 14, 15].

Патогенетичним методом лікування клімактеричних розладів і менопаузального метаболічного синдрому є замісна гормональна терапія. На думку міжнародних експертів, замісна терапія є єдиним ефективним засобом, який зупиняє припливи середнього і важкого ступеня [6, 7, 10, 15].

Ступінь ефективності замісної терапії можна простежити за суб'єктивним та об'єктивним дослідженнями [12, 13]. Одним із відомих методів діагностики ефективності замі-