

УДК 616.127-007.17:577.175.5-073.97

©М. Р. Хара, Р. С. Усинський

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАМ ЩУРІВ РІЗНО СТАТІ ПРИ АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ МІОКАРДА НА ТЛІ ВЕРАПАМІЛУ

ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАМ ЩУРІВ РІЗНО СТАТІ ПРИ АДРЕНАЛІНОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ МІОКАРДА НА ТЛІ ВЕРАПАМІЛУ – В експериментах на статевозрілих щурах вивчено статеві відмінності впливу блокатора кальцієвих каналів верапамілу на показники варіаційно кардіоінтервалометрії при адреналіновому пошкодженні міокарда. Встановлено, що верапаміл (5 мг/кг, внутрішньом'язово) викликає у самців послаблення адренергічного та посилення холінергічного контролю серцевого ритму з боку автономно нервово системи, а в самок – лише послаблення адренергічного. Пошкодження міокарда самців адреналіном на тлі верапамілу на 1-шу год спостереження супроводжується активацією адренергічних та обмеженням холінергічних впливів на серце, а в самок – зменшенням адренергічного контролю діяльності серця та посиленням холінергічного. На 24-й год розвитку некротичного процесу на тлі верапамілу в самців відбувається відновлення балансу активності обох ланок автономно регуляції ритму серця, а в самок – посилення адренергічних впливів і зменшення холінергічних.

ОСОБЕННОСТИ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАММ КРЫС РАЗНОГО ПОЛА ПРИ АДРЕНАЛИНОВОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА НА ФОНЕ ВЕРАПАМИЛА – В экспериментах на половозрелых крысах изучены половые отличия влияния блокатора кальциевых каналов верапамила на показатели вариационной кардиоинтервалометрии при адреналиновом повреждении миокарда. Установлено, что верапамил (5 мг/кг, внутримышечно) вызывает у самцов ослабление адренергического и усиление холинергического контроля сердечного ритма со стороны автономной нервной системы, а у самок – только ослабление адренергического. Повреждения миокарда самцов адреналином на фоне верапамила на 1-й час наблюдения сопровождается активацией адренергических и ограничением холинергических воздействий на сердце, а у самок – уменьшением адренергического контроля деятельности сердца и усилением холинергического. На 24-м часу развития некротического процесса на фоне верапамила у самцов происходит возобновление баланса активности обеих ланок автономной регуляции ритма сердца, а у самок – усиление адренергических влияний и уменьшение холинергических.

PECULIARITIES OF CARDIOINTERVALOGRAMS IN RATS OF BOTH SEXES IN ADRENALINE-INDUCED MYOCARDIAL DAMAGE ON THE BACKGROUND OF VERAPAMIL – Sex differences in influence of calcium channel blocker verapamil on the indicators of variative cardiointervalometry in adrenalin-induced myocardial damage were studied in experiments on adult rats. It was established that verapamil (5 mg / kg, intramuscularly) produces decreasing of adrenergic and increasing of cholinergic control of heart rate in rat males, and a weakening of adrenergic control in rat females. Adrenalin-induced myocardial damage in rat males on the background of verapamil is accompanied by activation of adrenergic and decrease of cholinergic influences on the heart on the 1-st hour of observation, and in rat females – by decrease in adrenergic control of cardiac activity and increase of cholinergic control. On the 24-th hour of the necrotic process development with verapamil background the resumption of balance of both part of autonomous regulation of heart rate takes place in rat males, and increase of the adrenergic effects and decrease in cholinergic effects are observed in rat females in the same period.

Ключові слова: Ca²⁺-канали, верапаміл, серце, холінергічна регуляція, статеві.

Ключевые слова: Ca²⁺-каналы, верапамил, сердце, холинергическая регуляция, пол.

Key words: Ca²⁺ channels, verapamil, the heart, cholinergic regulation, sex.

ВСТУП Серцево-судинна патологія залишається актуальною проблемою сьогодення, як одна з основних причин смертності та інвалідизації людей працездатного віку. Згідно з даними ВООЗ, смертність від цієї патології у нашій країні становить понад 50 %. За показниками захворюваності більшість становлять чоловіки, проте смертність є вищою у жіночій когорті, особливо в осіб похилого віку [6]. Така статистика доводить не лише важливу роль статевих гормонів у регуляції діяльності серця та судин, але й визначає необхідність більш детального вивчення патогенезу перебігу серцево-судинної патології та особливостей впливу медикаментозних засобів залежно від статі [3].

Особливості розвитку некротичного процесу в серці та його наслідки залежать від здатності організму підтримувати життєдіяльність пошкодженого органа та гомеостаз загалом. Функціональні, біохімічні та структурні зміни, що виникають під впливом катехоламінів, зокрема адреналіну, характеризуються різким збільшенням у кардіоміоцитах концентрації цАМФ та іонів кальцію. В умовах гіперкатехоламінемії ефективність лімітуючих механізмів може виявитися недостатньою і, як наслідок, виникають стійкі зміни у кардіоміоцитах [5]. Серед потужних механізмів захисту міокарда від некрозогенного впливу головного стресорного гормону адреналіну провідну роль займає холінергічна ланка автономно нервово системи, яка проявляє стрес-лімітуючі ефекти. В експериментах на щурах встановлено, що більша стійкість серця самок в умовах гострого адреналінового пошкодження зумовлена домінуванням блукаючого нерва у формуванні серцевого ритму [8, 9]. Важливо, що вивільнення холінергічного медіатора ацетилхоліну контролюється іонами кальцію, надлишок яких викликає пошкодження серцевого м'яза. Останнє обґрунтовує активне застосування блокаторів кальцієвих каналів з метою кардіопротекції при ішемії/реперфузії [7]. Аналіз доступних наукових джерел показав відсутність досліджень, присвячених вивченню статевих особливостей холінергічної регуляції серця при застосуванні блокаторів кальцієвих каналів в умовах некротичного пошкодження.

Метою дослідження стало встановлення статевих особливостей впливу верапамілу на вегетативну регуляцію діяльності серця при некротичному його пошкодженні.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Експерименти провели на 48 білих нелінійних щурах обох статей (175–210 г). Блокування кальцієвих каналів здійснювали внутрішньом'язовим введенням 5 мг/кг верапамілу (ВП) за 30 хв до ін'єкції кардіотоксичної дози адреналіну (внутр-

рішном'язово, 1 мг/кг) для відтворення адреналінового пошкодження міокарда (АПМ). Тварин досліджували на 1-шу та 24-ту години [8, 9]. Вегетативну регуляцію серця вивчали шляхом математичного аналізу серцевого ритму за Р. М. Баєвським [1, 2]. Аналізували значення моди (M_o , с), амплітуди моди (AM_o , %), варіаційного розмаху кардіоінтервалів (ΔX , с), індексу напруження ($IN = AM_o / (2 \cdot \Delta X \cdot M_o)$, ум. од.). Усі втручання проводили під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) із дотриманням принципів "Європейсько конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" [4]. Результати дослідження піддавали математичній обробці з визначенням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ При аналізі отриманих показників встановили, що введення верапамілу самцям викликало зменшення ЧСС на 13 % (табл. 1). Значення M_o при цьому зросло на 15 %, AM_o зменшилося на 40 %, ΔX зріс на 44 %, що загалом сприяло закономірному зменшенню величини IN , яке становило 3,5 раза. Блокування кальцієвих каналів у самок сприяло зменшенню ЧСС лише на 7 %. Величина M_o за таких умов зросла на 8 %, AM_o зменшилася на 27 %, значення ΔX достовірних змін не зазнало. Закономірних при цьому виявилось незначне, порівняно із самцями, зменшення величини IN , що становило лише 49 %.

Аналіз динаміки вищезазначених показників показав більшу чутливість організму самців до верапамілу. Блокування кальцієвих каналів у них сприяло зміні вегетативно регуляції серця, що проявилось зменшенням активності адренергічного контролю через

гуморальні та нервові канали та зростання активності холінергічного із наступним зменшенням впливу центрального контуру регуляції серцевого ритму. На відміну від самців, у самок верапамілу викликав лише зменшення активності адренергічного впливу з боку автономно нервово системи (АНС).

Розвиток на такому тлі АПМ супроводжувався різною залежно від статі динамікою аналізованих показників (табл. 2). Так у самців на 1-шу год АПМ значення ЧСС та M_o достовірно не змінилися відносно показника контролю ді препарату, AM_o при цьому різко зросла, що становило 2,4 раза, величина ΔX зменшилася у 2,6 раза, а IN зросла у 5,7 раза. На 24 год спостереження ступінь брадикардії у тварин цієї статі посилювався, про що свідчило зменшення ЧСС на 9 % проти контролю ді препарату. Величина M_o на даному етапі спостереження зросла на 10 %, величина AM_o , ΔX та IN достовірно не відрізнялися від контролю дано групи тварин. Зміни параметрів активності АНС показали, що пристосування організму самців до токсично ді адреналіну викликало активну перебудову обох ланок регуляції вже на 1 год спостереження (період гіперадреналінемії), що характеризувалося суттєвим зростанням адренергічного контролю за синусовим вузлом з боку АНС та зменшенням холінергічного, а на 24 год – відновленням висхідного регуляторного балансу.

У самок попереднє блокування кальцієвих каналів сприяло тому, що на 1 год експерименту ЧСС була меншою за контрольне значення ефекту препарату на 7 %, а M_o – більшою на 7 %. Величина AM_o на даному етапі спостереження достовірно не змінилася

Таблиця 1. Вплив верапамілу на показники кардіоінтервалографії у щурів ($M \pm m$, $n=6$)

Показник	Стать	Інтактні	Верапаміл
ЧСС, xv^{-1}	♂	471±5	408±6*
	♀	449±6#	419±11*
M_o , с	♂	0,127±0,0011	0,146±0,0018*
	♀	0,133±0,0016#	0,143±0,0032*
AM_o , %	♂	33,4±2,0	19,9±1,2*
	♀	37,9±1,3	27,5±1,1*#
ΔX , с	♂	0,0060±0,0003	0,0108±0,0011*
	♀	0,0052±0,0005	0,0052±0,0002#
IN , ум. од.	♂	22751±2633	6564±650*
	♀	28080±1882	18797±1357*#

Примітки: 1. * – достовірна відмінність порівняно з показником інтактних тварин; 2. # – достовірна відмінність між показниками тварин різної статі.

Таблиця 2. Показники кардіоінтервалографії у щурів з адреналіновим пошкодженням міокарда, яке розвивалося на тлі верапамілу ($M \pm m$, $n=6$)

Показник	Стать	Контроль ВП	1 год АПМ	24 год АПМ
ЧСС, xv^{-1}	♂	408±6	416±5	381±4*
	♀	419±11	391±4*#	482±6*#
M_o , с	♂	0,146±0,0018	0,144±0,0019	0,158±0,0016*
	♀	0,143±0,0032	0,153±0,001*#	0,125±0,0016*#
AM_o , %	♂	19,9±1,2	47,5±1,0*	21,9±1,4
	♀	27,5±1,1#	24,5±0,8#	32,8±1,4*#
ΔX , с	♂	0,0108±0,0011	0,0042±0,0002*	0,0108±0,0005
	♀	0,0052±0,0002#	0,0073±0,0005*#	0,0055±0,0005#
IN , ум. од.	♂	6564±650	37566±1922*	6512±754
	♀	18797±1357#	11862±1122*#	24828±2777#

Примітки: 1. * – достовірна відмінність порівняно з контролем; 2. # – достовірна відмінність між тваринами різної статі.

ся, значення ΔX збільшилося на 40 %, а ІН був 37 % меншим за контроль. На 24 год розвитку АПМ ЧСС зросла і переважала контрольне значення цієї групи тварин на 23 %. Величина Мо стала на 13 % меншою, а АМо – на 16 % більшою за контроль. Значення ΔX при цьому відновилося, а ІН завдяки зростанню переважав контрольну величину на 32 %. Такі зміни свідчили, що лише в умовах розвитку АПМ, а саме на етапі гіперадреналінемії (1 год АПМ), у самок відбувалася активація холінергічного стрес-лімітуючого контролю діяльності серця з боку АНС і, на відміну від самців, прогресування патологічного процесу (24 год АПМ) супроводжувалося активацією адренергічних механізмів регуляції діяльності серця.

Порівняльний аналіз окремих досліджуваних параметрів показав, що на 1 год АПМ величина інтегрального показника, яким є ІН, у самців переважала аналогічне у самок в 3,2 раза, а на 24 год даний показник самців був у 3,8 раза менший, ніж у самок. Це можна пояснити більш вираженою централізацією регуляції ритму серця з боку АНС на даному етапі експерименту в самок.

Різна реакція АНС на розвиток некротичного процесу в серці самців і самок на тлі блокованих кальцієвих каналів демонструє різну роль не тільки у життєдіяльності серця, але й у системі пристосування до розвитку патологічного процесу в міокарді.

ВИСНОВКИ 1. Уведення верапамілу викликає різну реакцію автономно нервової системи в самців та самок. У самців спостерігається одночасне зниження активності адренергічної та посилення холінергічної ланок автономно нервової системи, а в самок – лише зменшення адренергічного контролю діяльності серця.

2. Пошкодження міокарда самців адреналіном на тлі верапамілу викликає активацію адренергічних (через гуморальний та нервовий канали) та обмеження холінергічних впливів на серце, що свідчить про централізацію серцевого ритму на 1-шу год спостереження, з наступним відновленням балансу активності обох ланок автономно регуляції до 24- год розвитку патологічного процесу.

3. Адаптація організму самок до патогенно дії адреналіну на 1 год розвитку некротичного процесу в міокарді на тлі верапамілу відбувається шляхом зменшення адренергічного контролю діяльності серця лише через гуморальні канали та посилення холінергічного, а на 24 год – посилення адренергічних впливів через нервовий і гуморальний канали та зменшення холінергічних.

Перспективи подальших досліджень Для з'ясування доцільності встановлених відмінностей, які свідчать про різну роль адренергічної та холінергічної ланок автономно нервової системи в адаптації організму до пошкодження міокарда на тлі блокованих кальцієвих каналів, в подальшому планується проаналізувати ступінь метаболічних та структурних змін у міокарді тварин різно статі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баевский Р. М. Анализ variability 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. Гендерная медицина: проекция на сердечно-сосудистую фармакотерапию / О. М. Барна // Ліки Укра ни. – 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. Бариліак. – Кив.: 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. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца: пер. с англ.; под ред. Н. Сперелакиса: Т.1. – М.: Медицина, 1988. – 624 с.
8. Хара М. Р. Вплив кастрації на холінергічні реакції серця щурів різно статі в умовах розвитку адреналіново міокардіодистрофії / М. Р. Хара // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 1. – С. 91–93.
9. Хара М. Р. Динаміка показників гліколізу, ПОЛ та АОС у самців і самок щурів з адреналіновою міокардіодистрофією / М. Р. Хара // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 73–75.

Отримано 21.06.11