

УДК 612.018:612.014

О. А. Никифорова, В. П. Ляшенко, С. М. Лукашов
Дніпропетровський національний університет

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ЧАСТОТОЮ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ВМІСТОМ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ СПЕЦИФІЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Досліджено вплив специфічного навантаження NaCl та змін вмісту статевих гормонів на частоту серцевих скорочень щурів. Результати роботи демонструють відсутність функціональної залежності змін рівней естрадіолу та тестостерону в сироватці крові та частоти серцевих скорочень. Встановлено, що зміни ЧСС обумовлені, скоріш за все, умовами специфічного навантаження, а саме NaCl.

In the work investigates influence specific loadings NaCl and changes of the maintenance of sexual hormones on intimate reductions frequency rats. Results our investigation shows absence of functional dependence of level estradiol's and testosterone's changes in whey of blood and frequency intimate reductions. It is established, that changes of heard frequency rats are caused by conditions of specific loading, namely, NaCl.

Однією з актуальних задач в області фізіології є вивчення питання щодо взаємозв'язку між змінами, які відбуваються в гормональній сфері, зі станом серцево-судинної системи в цілісному організмі. Це набуває особливого сенсу, оскільки відомо, що кровеносні судини виявляють високу чутливість до гуморальних агентів, за допомогою яких забезпечується коригування вісцеральних функцій та поведінки тварин на початкових етапах розвитку патологічних станів організму. Тому дуже перспективним залишається напрямок дослідження нейрогуморальних механізмів за умов впливу різноманітних факторів, одним з яких є специфічне навантаження. При цьому дуже важливе значення має кількість і якість чинника навантаження – натрію хлориду, – які визначають патерн ендокринної реакції. Внаслідок дії вищезгаданого агента відбуваються зміни внутрішнього гомеостазу організму, що спричиняє нейрогуморальну відповідь адаптогенної природи [4].

В останні роки активно розвивається й знаходить численні підтвердження концепція, згідно з якою вплив змін гуморального гомеостазу в тій чи іншій мірі розповсюджується на функціональний стан всіх органів та систем, в тому числі і серцево-судинної системи. Загальновідомим є той факт, що естрогени і тестостерон – типові представники стероїдних гормонів – мають виражені кардіотропні та кардіопротекторні властивості. Тому досить цікавим, на нашу думку, є встановлення залежності змін вмісту цих гормонів у сироватці крові щурів та частотою серцевих скорочень за умов специфічного навантаження, що й було метою представленої роботи.

Матеріали і методи

Досліди проводилися на щурах-самцях вагою 120–125 г. Тварини були поділені на дві групи. До першої групи – контрольної – увійшло 58 тварин. У тварин другої групи (n=76) моделювали специфічне навантаження шляхом додавання специфічного фактора – NaCl – 0,2 г/кг. Вибір цього чинника навантаження був зумовлений тим, що кухонна сіль є ініціатором тих метаболічних зсувів у

© Никифорова О. А., Ляшенко В. П., Лукашов С. М., 2005

організмі тварин, які спричиняють зміни в синтезі гормонів та лежать в основі адаптаційних реакцій організму. У воді тварин не обмежували [7].

Експеримент тривав 21 тиждень з реєстрацією результатів на 3, 15 та 21 тижні. Через вказані проміжки часу в один і той же час проводилася реєстрація біопотенціалів серця (ЕКГ) за допомогою поліграфу П6Ч та поверхневих електродів, які розташовували на кінцівках щурів. У дорослих щурів ЕКГ має ряд особливостей. Оскільки ідентифікація окремих зубців була ускладнена в I та III відведенні, а найбільш вираженими всі її елементи реєструвалися в II стандартному відведенні, то оцінку показників ЕКГ робили саме за цих умов [5]. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) оцінювали по кількості R-R-інтервалів.

Також кожні 3 тижні експерименту у тварин проводили забір крові, в сироватці якої визначали рівень естрогену та тестостерону методом твердофазового імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів реактивів [3]. Сироватку відбирали шляхом центрифугування цільної крові в центрифугі К-24 при 1500 об/хв. протягом 15 хвилин. Отримані результати в кожній групі щурів оброблялись статистично методом парних порівнянь. Зміни оцінювались як вірогідні при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Загальновідомим є той факт, що естрогени мають виражені протекторні властивості щодо стану серцево-судинної системи, особливо в організмі тварин-самців. Результати дослідження динаміки вмісту естрадіолу в сироватці крові тварин групи 1 представлені в табл.1.

Бачимо, що у інтактних тварин рівень естрадіолу у сироватці крові зростає протягом всього експерименту, причому протягом 12 тижнів цей процес відбувався повільно від $17,8 \pm 2,41$ до $37,8 \pm 4,46$ пг/мл, а на 15 тижні – досить інтенсивно – до $110,0 \pm 16$ пг/мл. На 21 тижні рівень гормону складає до 160 пг/мл. Співставлення одержаних нами даних з даними, які наведені іншими авторами, дає підстави говорити, що динаміка вмісту естрадіолу у сироватці крові щурів контрольної групи фізіологічно обумовлена циклічними процесами в організмі тварин [1; 2].

Таблиця 1

Динаміка вмісту естрадіолу в сироватці крові щурів контрольної та досліджуваної груп

№ гр	3 тиждень	6 тиждень	9 тиждень	12 тиждень	15 тиждень	18 тиждень	21 тиждень
1	$7,8 \pm 2,4$	$31 \pm 6,7$	$51,1 \pm 7,2$	$37,8 \pm 4,5$	110 ± 16	98 ± 12	160 ± 14
2	$493,13 \pm 32,01^*$	$408 \pm 76,6^*$	$103 \pm 22,1^*$	$121 \pm 13,2^*$	$93 \pm 4,73^*$	$74 \pm 3,21^*$	$57 \pm 12,8^*$

* – вірогідність результату у порівнянні з відповідним контролем при рівні значимості $P < 0,05$.

Що стосується тварин експериментальної групи 2, то показники вмісту естрадіолу змінювались протифазно значенням контрольної групи протягом усього часу дослідження. А саме, на перших 6 тижнях експерименту вміст естрадіолу у щурів групи 2 значно переважав концентрацію цього гормону у тварин групи 1 і складає $408 \pm 76,6$ пг/мл (при $31 \pm 6,7$ пг/мл відповідно). Разом з тим, протягом перших 9 тижнів вміст естрадіолу зменшився майже в 4 рази порівняно з первісними показниками рівня цього гормону тварин групи 2.

В експериментах *in vitro* показана здатність естрогенів знижувати лізосомальну активність кардіоміоцитів [3], інгібувати процеси дихального ланцюга мітохондрій

та вмикати СДГ-залежний шлях окислювання енергетичного метаболізму клітини, а також зменшувати здатність мітохондрій впливати на акумуляцію Ca^{2+} . Сергєєв А. В. зі співавторами вказують на збільшення гідрофобності мітохондріальних мембран. Таким чином виявляється протекторна функція естрогенів [2]. Але при NaCl-навантаженні можуть відбуватися суттєві зміни в перерозподілі стероїдних гормонів. Тому, мабуть, починаючи з 12 тижня відмічалася тенденція до зниження рівня естрадіолу у тварин, в раціон яких додавали кухонну сіль, порівняно з показниками вмісту гормону щурів групи 1 ($P>0,05$). На 21 тижні концентрація естрадіолу у тварин експериментальної групи складала $57,00\pm 12,82$ пг/мл, що в 2,8 раза менше за аналогічні контрольні значення. Така динаміка може бути пов'язана з порушеннями адаптаційно-компенсаторних процесів за умов модулювання неспецифічного навантаження натрієм хлоридом.

Загальновідомим є той факт, що андрогени виявляють значний анаболічний ефект, але в значних концентраціях можуть провокувати патологічні зсуви більшості органів та систем, в тому числі і серцево-судинної. Таким чином, тестостерон можна розцінювати як своєрідний антагоніст естрогенів. Але при його відсутності в організмі тварин відбуваються порушення не лише у стані органів, але й у синтезі й виробі естрогенів і інших класів гормонів [3]. При аналізі динаміки рівня тестостерону (табл. 2) у тварин контрольної групи слід відмітити, що протягом 3–9 тижнів цей показник коливався в межах $1,1-1,2 \pm 0,04$ нг/мл. Але починаючи з 9 тижня і до кінця експерименту вміст тестостерону повільно знижувався і на 21 тижні складав $0,6\pm 0,02$ нг/мл. Така динаміка може бути пов'язана зі змінами потреб організму в гормоні за фізіологічних умов [6].

Що стосується змін вмісту тестостерону тварин другої групи, то протягом перших 9 тижнів експерименту він майже не змінювався. На 1–15 тижнях зареєстровано статистично достовірне зниження цього показника майже в 5,5 раза, порівняно з контролем. Але на 18–21 тижнях вміст тестостерону зростав і на кінець експерименту перевищував контроль у 1,5 раза.

Таблиця 2

Динаміка вмісту тестостерону в сироватці крові щурів контрольної і досліджуваної груп

№ гр	3 тиждень	6 тиждень	9 тиждень	12 тиждень	15 тиждень	18 тиждень	21 тиждень
1	$1,10\pm 0,04$	$1,20\pm 0,05^*$	$1,10\pm 0,02^*$	$0,90\pm 0,08$	$0,90\pm 0,1$	$0,82\pm 0,05^*$	$0,60\pm 0,02^*$
2	$0,88\pm 0,04$	$0,90\pm 0,1$	$0,99\pm 0,09$	$0,38\pm 0,15^*$	$0,17\pm 0,09^*$	$0,48\pm 0,14^*$	$0,89\pm 0,08^*$

* – вірогідність результату у порівнянні з відповідним контролем при рівні значимості $P<0,05$.

Різне зниження вмісту тестостерону на 12–15 тижнях експерименту, з одного боку, може бути пов'язане з перебудовою метаболізму й фізіологічних функцій, які різко підвищують стійкість організму до несприятливих умов, тобто організму необхідна мобілізація енергетичних ресурсів. Але в умовах тривалої дії несприятливого фактора організм тварин вже не має ресурсів для продовження адаптаційно-компенсаторної функції. За таких умов необхідна активація відновлювально-анаболічних процесів. Саме тому, на нашу думку, на 18–21 тижнях відбувається посилення виділення тестостерону у тварин другої групи. Андрогени, на відміну від естрогенів, мають кальцій-модулюючу дію, сприяють зменшенню транспорту Ca з клітини. Також тестостерон може знижувати ступінь поглинання

рецепторами холестерину ліпопротеїдів низької щільності, що збільшує ризик розвитку атерогенних змін в організмі [2].

На фоні суттєвих змін у продукції статевих гормонів відбувалися наступні зміни ЧСС. Протягом експерименту частота серцевих скорочень щурів контрольної групи знаходилася в межах норми для тварин даного виду і статі [6]. Що стосується щурів другої групи, ЧСС вірогідно не відрізнялася від контрольних позначок протягом всього експерименту. Така картина може вказувати на протікання адаптаційних процесів, причиною яких є активація гіпоталамо-гіпофізіарних зв'язків. При цьому можуть відбуватися гормональні зсуви в організмі тварин. Наслідком всіх зазначених процесів можуть бути значні функціонально-метаболичні зміни в стані серцево-судинної системи, а саме судин. У наших дослідах на 3 тижні експерименту на фоні значного підвищення вмісту естрадіолу та на 15 тижні при значному зниженні вмісту тестостерону показники ЧСС щурів групи 2 суттєво не відрізнялися від аналогічних показників тварин контрольної групи. Такі зміни можуть вказувати на процеси, що характеризують виснаження енергетичних та адаптаційних ресурсів організму тварин.

Це може бути пов'язане з тим, що ЧСС не має функціональної залежності від динаміки вмісту статевих гормонів у сироватці крові щурів. Незначне підвищення значень ЧСС тварин другої групи може характеризувати пряму дію специфічного навантаження.

Таблиця 3

Зміни частоти серцевих скорочень щурів контрольної і досліджуваної груп

№ гр	3 тиждень	15 тиждень	21 тиждень
1	440±8	449±6	444±12
2	452±9	459±10	451±11

З одного боку, при надлишковому надходженні NaCl досить суттєво підвищує осмолярність плазми, активує гіпоталамічні центри та стимулює вегетативні реакції, які є основою гомеостатичних механізмів. Кухонна сіль може інгібувати ліпопротеїнову ліпазу, внаслідок чого формуються умови для підвищення рівней всіх атерогенних фракцій ліпопротеїдів у крові. NaCl також збільшує чутливість мембранних рецепторів до дії АКТГ, через що посилюються процеси апоптотичної дегенерації ендотелія судин [2]. З іншого боку, у щурів підвищений тонус симпатичної нервової системи [6]. Всі вищезазначені ефекти, на нашу думку, можуть спричиняти зростання ритму серцевих скорочень.

Естрогени та андрогени можуть здійснювати значний вплив на скоротливу функцію серця. Показано їх спроможність послабляти інсулінорезистентність тканин та посилювати утилізацію клітинами глюкози. Гліколітична АТФ, яка отримана в результаті анаеробного окислення глюкози, становить порівняно невелику частку (1/20) загальної кількості АТФ, але при цьому вона бере досить вагомий участь в енергозабезпеченні провідної системи серця, регулюванні параметрів ПД кардіоміоцитів (КМЦ), а також забезпечує роботу розташованого в мембрані саркоплазматичного ретикулуму Ca – Mg – АТФази, Ca – насосу, що пригноблює надлишок кальцію з сарколеми [3]. Таким чином, можливий вплив естрогенів на рівень гліколітичної АТФ, який функціонально доповнює їх кальцій-антагоністичний механізм. Експериментально доведено, що естрадіол, на відміну

від тестостерону, суттєво послабляє дію адреналіну на параметри трансмембранних потенціалів КМЦ серця щурів, що забезпечує зменшення ефекту катехоламінів [4]. Саме тому, на нашу думку, починаючи з 15 і до 21 тижня, коли вміст естрогену в сироватці крові щурів групи 2 зменшувався, а рівень тестостерону незначно перевищував контрольні значення, показники ЧСС щурів обох груп почали незначно відрізнятися. Оскільки в самому серці тварин відсутні рецептори, чутливі до прямої дії гормонів стероїдної природи, то, на нашу думку, це може теж пояснити відсутність суттєвої різниці в показниках ЧСС.

Таким чином було встановлено, що за умов специфічного навантаження в організмі тварини відбувалися реакції, які характерні для адаптаційно-компенсаторних процесів на перших етапах експерименту, та анаболічних та катаболічних процесів – на останніх тижнях дослідження. Отримані результати свідчать про відсутність прямого кореляційного зв'язку між динамікою вмісту статевих гормонів та частотою серцевих скорочень. Скоріш за все, незначна тенденція до зростання ЧСС може бути пов'язана з непрямою дією специфічного навантаження.

Бібліографічні посилання

1. Денисов Ю. П. Стероидные гормоны и регуляция функций митохондрий // Фармакология и токсикология. – 1989. – Т. 44. – Вып. 4. – С. 500–506.
2. Игнатова Е. Д. Трансмембранные потенциалы миокарда при действии эсрадиола / Е. Д. Игнатова, В. И. Корбин // Физиол. журн. – 1999. – № 5. – С. 680–682.
3. Кан А. М. Влияние половых стероидов на активность лизосомальных ферментов сердца // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 1. – С. 53–54.
4. Левина Л. И. Сердце при эндокринных заболеваниях. – Л.: Медицина, 1998.
5. Лукьянова Л. Д. Действие некоторых стероидных гормонов на транспорт кальция и окислительный метаболизм митохондрий // БЭБиБ. – 1994. – Т. 118. – №12. – С. 616–618.
6. Трахтенберг И. М. Проблема нормы в токсикологии / И. М. Трахтенберг, Р. Е. Сова, В. О. Шефтель, Ф. А. Оникиенко. – М.: Медицина, 1991.
7. Пат. 43978 А Україна, 7 G09B23/28. Спосіб моделювання атеросклерозу / В. П. Ляшенко, С. М. Лукашов, Ж. В. Зорова, В. І. Політаєва; Заявлено 21.11.2000; Опубліковано 15.01.2002. Бюл. № 1.

Надійшла до редколегії 2.02.05