

ПОЛОВЫЕ ОТЛИЧИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Хара М. Р.¹, Бандривская О. О.², Росоловская С. А.², Гаврысьо В. А.²

¹Тернопольский национальный педагогический университет имени В. Гнатюка МОН Украины, Тернополь, Украина (Украина, 46027, г. Тернополь, ул. Максима Кривоноса, 2), e-mail: khara_m@list.ru,

²ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины», Тернополь, Украина (Украина, 46001, г. Тернополь, майдан Воли), e-mail: university@tdmu.edu.te.ua

В экспериментах на половозрелых самцах и самках крыс изучали половые отличия нарушений вегетативной регуляции сердца при развитии сахарного диабета (СД), гипертиреоза (ГТ) и после гонадэктомии (ГЭ). У самцов и самок крыс оценивали показатели вариационной кардиоинтервалометрии. Было установлено наличие существенной разницы в характере и интенсивности нарушений влияния симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы на сердце. При СД и после ГЭ более существенные нарушения возникали у самцов. Их характер при СД отображал наличие значительного дефицита адренергического контроля ритма сердца, несмотря на развитие тахикардии, после ГЭ – усиление такого влияния. При ГТ усиление адренергических и ослабление холинергических влияний на сердце были существеннее у самок, несмотря на временную отсрочку их возникновения. Установленные закономерности являются экспериментальным подтверждением необходимости гендерного подхода в формировании стратегии диагностики и лечения кардиальной дисфункции в условиях гормонального дисбаланса.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, гормональная кардиомиопатия, пол.

SEX DIFFERENCE OF HEART RHYTHM VARIABILITY AT EXPERIMENTAL HORMONAL CARDIOMYOPATHY

Khara M. R.¹, Bandrivskaya O. O.², Rosolovskaya S. A.², Gavryso V. A.²

¹Тернопольский национальный педагогический университет имени В. Гнатюка МОН Украины, Тернополь, Украина (Украина, 46027, г. Тернополь, ул. Максима Кривоноса, 2), e-mail: khara_m@list.ru,

²ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины», Тернополь, Украина (Украина, 46001, г. Тернополь, майдан Воли), e-mail: university@tdmu.edu.te.ua

В экспериментах на половозрелых самцах и самках крыс изучали половые отличия нарушений вегетативной регуляции сердца при развитии сахарного диабета (СД), гипертиреоза (ГТ) и после гонадэктомии (ГЭ). У самцов и самок крыс оценивали показатели вариационной кардиоинтервалометрии. Было установлено наличие существенной разницы в характере и интенсивности нарушений влияния симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы на сердце. При СД и после ГЭ более существенные нарушения возникали у самцов. Их характер при СД отображал наличие значительного дефицита адренергического контроля ритма сердца, несмотря на развитие тахикардии, после ГЭ – усиление такого влияния. При ГТ усиление адренергических и ослабление холинергических влияний на сердце были существеннее у самок, несмотря на временную отсрочку их возникновения. Установленные закономерности являются экспериментальным подтверждением необходимости гендерного подхода в формировании стратегии диагностики и лечения кардиальной дисфункции в условиях гормонального дисбаланса.

Keywords: heart rhythm variability, hormonal cardiomyopathy, sex.

Введение. Патология сердечно-сосудистой системы является доминирующей среди причин заболеваемости, смертности и инвалидизации работоспособного населения. Даже в развитых странах не наблюдается тенденция к изменению этой закономерности, несмотря на высокий уровень развития медицинской помощи [7]. Сохранение этой проблемы в 3 тысячелетии свидетельствует о присутствии ряда факторов, которые обуславливают поддержание высокого уровня риска развития патологии миокарда. Среди них определенную

роль играют нарушения гормонального фона [8, 9]. С учетом увеличения длительности жизни современного человека возникает необходимость решения проблемы своевременной диагностики и эффективного лечения такого рода патологии. Общеизвестным и высокоинформативным в медицинской кардиологической практике является метод контроля variability сердечного ритма, который отображает степень нарушений вегетативной регуляции сердца и способствует формированию патогенетически осмысленного подхода к оценке тяжести возникшей кардиомиопатии и стратегии лечения таких больных [1, 3]. Несмотря на присутствие гендерной составляющей в показателях заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца [8, 10], остается неизученным вопрос зависимости характера нарушений функциональной активности сердца от гормонального фона.

Цель исследования – установление половых отличий в реакции вегетативной нервной системы на развитие экспериментальной кардиомиопатии гормонального генеза.

Материал и методы исследования. Опыты проведены на половозрелых белых лабораторных крысах обоего пола (вес 170–220 г). Всех животных поделили на 3 опытных группы: 1 группа – крысы с сахарным диабетом, 2 группа – крысы с удаленными половыми железами, 3 группа – крысы с гипертиреозом. Сахарный диабет (СД) вызывали одномоментным введением стрептозотоцина (60 мг/кг в брюшную полость) и исследовали крыс через 30, 60 и 90 дней [5]. Во второй группе животным производили двухстороннюю гонадэктомию (ГЭ) и изучали через 4, 6 и 8 недель после оперативного вмешательства [6]. Гипертиреоз (ГТ) у животных 3 группы моделировали введением L-тироксина (500 мг/кг ежедневно перорально на протяжении 15 дней) и обследовали каждые 5 дней от начала эксперимента [4]. Развитие кардиомиопатии подтверждали морфологически. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у животных оценивали за методом Р. М. Баевского [3], анализируя величину моды (M_o), амплитуды моды (AM_o), вариационного разброса кардиоинтервалов (ΔX) и индекса напряжения (ИН). Для этого регистрировали 1000 кардиоинтервалов с использованием компьютерного комплекса «Кардиоллаб-СЕ». Все эксперименты провели с соблюдением принципов биоэтики.

Результаты исследования и их обсуждение. Полученные результаты показали, что развитие СД вызвало изменение всех исследуемых показателей (табл. 1). Характер таких изменений существенно зависел от пола животного. У самцов прогрессирование диабетической кардиомиопатии сопровождалось уменьшением M_o , что свидетельствовало об усилении адренергических влияний на сердце через гуморальный канал. При этом достоверное уменьшение величины AM_o отображало уменьшение централизации управления ритмом сердца. У самок в аналогичных условиях значение M_o увеличивалось, а

АМо оставалось неизменным, то есть развитие СД вызывало уменьшение реактивности симпатического звена вегетативной регуляции, эффекты которого реализуются через оба канала – гуморальный и нервный, что существенно отличало самцов и самок.

Таблица 1. Показатели вариационной пульсометрии у самцов и самок крыс с диабетической кардиомиопатией

Показатель		К	СД 30 дн	СД 60 дн	СД 90 дн
Мо, сек	♂	0,126±0,001	0,134±0,001*	0,129±0,003	0,120±0,002*
	♀	0,126±0,003	0,116±0,002*#	0,126±0,003	0,151±0,003*#
АМо	♂	34,9±2,9	29,0±1,1	29,7±1,2	25,8±0,9*
	♀	34,4±2,6	37,7±1,6#	35,9±1,5#	30,0±1,1#
ΔХ, сек	♂	0,0048±0,0003	0,0067±0,0005*	0,0070±0,0003*	0,0083±0,0003*
	♀	0,0052±0,0003	0,0052±0,0003	0,0055±0,0003#	0,0063±0,0003*#
ИН	♂	28982±3969	17014±1109*	16702±1255*	13047±750*
	♀	27369±3597	32644±3426#	26511±2229#	17198±1809*
Примечание: * – достоверное (p<0,05) отличие от контроля, # – к самкам в периоде.					

Наиболее информативным параметром, который отображает активность парасимпатического звена в регуляции деятельности сердца, является вариабельность кардиоинтервалов (ΔХ). Значение этого показателя у самцов с увеличением срока наблюдения увеличивалось, что свидетельствовало об усилении влияния блуждающего нерва на формирование сердечного ритма. Изменения показателя у самок были менее существенными. Если у самцов ΔХ увеличился на 73 %, то у самок – лишь на 21 %. При этом ЧСС у самок уменьшалась с 480±11 до 425±9 (p<0,05), а у самцов на таком фоне увеличивалась с 476±5 до 501±7 (p<0,05), что можно оценить как проявление более существенного нарушения регуляторного баланса. В обоих случаях можно говорить о развитии вегетативной дисфункции, механизмы развития которой у самцов и самок были различными.

Подтверждение существенного отличия между самцами и самками в патогенезе нарушений функционирования сердца в условиях гормонального дисбаланса были получены у животных с удаленными половыми железами (табл. 2). У самцов развитие постгонадэктомической кардиомиопатии проявилось усилением адренергических влияний на сердце через гуморальный и нервный каналы, что свидетельствовало о централизации управления сердечным ритмом и подтверждалось уменьшением Мо и увеличением АМо. У самок значение Мо оставалось неизменным, что отображало стабильность активности тех механизмов, которые реализуют регуляторные влияния адренергического звена через гуморальный канал, возможно, при участии надпочечников [2]. Одновременное увеличение АМо отображало высокую степень централизации управления сердечным ритмом, усиление адренергических влияний лишь через нервный канал.

Таблица 2. Показатели вариационной пульсометрии у самцов и самок крыс с постгонадэктомической кардиомиопатией

Показатель		К	ГЭ 4 нед.	ГЭ 6 нед.	ГЭ 8 нед
Мо, сек	♂	127,7±2,6	116,7±1,7*#	116,5±1,0*#	118,3±0,8*#
	♀	143,7±1,4	130,7±1,2*	129,5±0,9*	132,2±1,2*
АМо, %	♂	37,2±1,8	45,7±1,1*	46,3±5,2	49,5±3,5*
	♀	32,3±1,6	51,2±3,2*	48,0±3,2*	50,7±3,2*
ΔX, сек	♂	0,0050±0,0003	0,0033±0,0002*	0,0035±0,0003*	0,0035 ±0,0002*
	♀	0,0043±0,0002	0,0037±0,0002	0,0037±0,0003	0,0038±0,0004
ИН, абс. число	♂	29586±2092	59830±3767*	59990±8657*	61716±6985*
	♀	26258±1723	53721±2666*	52839±6219*	51761±4160*

Примечание: * – достоверное (p≤0,05) отличие от контроля, # – (p≤0,05) к самкам в периоде

Уменьшение вариабельности кардиоинтервалов (ΔX) и, соответственно, активности блуждающего нерва в регуляции ритма сердца наблюдали только у самцов (на 43 %). Отсутствие динамики данного показателя у самок могло быть проявлением компенсации, направленной на сдерживание усиленного симпатического тонуса. Увеличение интегрального показателя ИН отображало превалирование адренергических механизмов в регуляции ритма сердца и состояние стресса у животных обоего пола. Более существенными такого рода изменения были у самцов, значение ИН у которых возросло в 2,1 раза, а у самок – в 1,9 раза.

Увеличение уровня L-тироксина в крови животных вызвало в динамике развития ГТ усиление адренергических влияний на сердце, о чем свидетельствовало уменьшение Мо и увеличение АМо (табл. 3). У самцов изменение Мо было более существенным на ранних этапах эксперимента, у самок – в более отдаленные сроки. Увеличение АМо у животных обоего пола происходило постепенно и достоверными такие изменения были через 15 дней от начала наблюдения. Следует отметить наличие разницы между самцами и самками на более ранних этапах наблюдения. Через 5 и 10 дней от начала развития ГП значение Мо у самок было больше, чем у самцов, на 23 и 20 %, а АМо – меньше на 13 и 22 % соответственно, что свидетельствовало о меньшей степени активации адренергических механизмов в регуляции ритма сердца. Это подтверждалось и меньшими значениями ИН в данные периоды наблюдения (в 2,6 и 1,6 раза).

Таблица 3. Показатели вариационной пульсометрии у самцов и самок крыс с гипертиреозной кардиомиопатией

Показатель		К	ГТ 5 дней	ГТ 10 дней	ГТ 15 дней
Мо, сек	♂	125,2±0,8	106,0±1,9*#	109,0±5,5*#	122,8±1,5
	♀	128,3±1,8	130,0±4,0	131,3±2,1	121,0±1,1*
АМо, %	♂	37,1±1,9	43,9±2,8#	41,1±1,0#	46,0±2,3*
	♀	37,4±2,8	31,4±1,6	33,7±2,4	46,3±1,4*
ΔX, сек	♂	0,0045±0,0002	0,0047±0,0005#	0,0043±0,0002	0,0037±0,0002*

	♀	0,0048±0,0002	0,0067±0,0003*	0,0048±0,0003	0,0033±0,0002*
ИН, абс. число	♂	33692±2939	48055±6945#	44170±2070*#	52162±4920*
	♀	30561±3306	18643±1938*	28023±3292	58974±4870*
Примечание: * – достоверное ($p \leq 0,05$) отличие от контроля, # – к самкам в периоде					

Анализ динамики ΔX показал, что достоверные изменения у самцов были зарегистрированы только через 15 дней от начала введения L-тироксина. Уменьшение показателя составило 23 % и свидетельствовало об уменьшении роли блуждающего нерва в регуляции ритма сердца. У самок данный показатель был более динамичен. Через 5 дней от начала эксперимента величина вариабельности кардиоинтервалов увеличилась на 40 %, что отображало усиление влияния вагуса на сердце и, учитывая неизменность ЧСС на данном этапе развития ГТ, достаточную его эффективность в сдерживании симпатогенных эффектов L-тироксина. К 15 дню развития моделированной патологии значение ΔX уменьшилось на 45 % и не отличалось от показателя самцов. Одновременно с этим значение ИН у самок возросло по сравнению с контролем в 1,9 раза, что позволяет утверждать о существенном смещении баланса активности звеньев вегетативной регуляции сердца в сторону преобладания адренергической составляющей. По величине ИН самцы и самки на данном этапе наблюдения не отличались, не было достоверной разницы и по другим показателям. Существенная разница между животными заключалась во времени возникновения нарушений. У самцов усиление адренергического контроля сердца возникало уже в более ранние сроки развития гипертиреоза, а у самок – значительно позже. В целом, уменьшение активности блуждающего нерва в регуляции ритма сердца при развитии гипертиреоза был более существенным у самок крыс, что способствовало более интенсивному увеличению у них ЧСС.

Заключение. Проведенный анализ свидетельствует о наличии существенных половых различий в механизмах и последовательности возникновения нарушений вегетативной регуляции сердца в условиях гормонального дисбаланса, что является экспериментальным подтверждением необходимости гендерного подхода в формировании стратегии диагностики и лечения кардиальной дисфункции в условиях гормонального дисбаланса.

Список литературы

1. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин и др. // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–87.

2. Анищенко Т. Г. Половые различия холинергического статуса у белых крыс / Т. Г. Анищенко, Б. Н. Мамонтов, А. Н. Шорина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1992. – Т. 114, № 10. – С. 351–353.
3. 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.
4. Сас Л. М. Холінергічно-адренергічна регуляція серцевого ритму в динаміці розвитку тироксинового токсикозу / Л. М. Сас // Вісник наукових досліджень. – 2002. – №2. – С. 119–121.
5. Ткачук С. С. Ультраструктурні зміни тканини гіпокампа за умов двобічної каротидної ішемії-реперфузії при експериментальному цукровому діабеті в самців-щурів / С. С. Ткачук, К. С. Волков, О. М. Леньков // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2009. – № 2 (11). – С. 73–78.
6. Хара М. Р. Вплив кастрації на холінергічні реакції серця щурів різної статі в умовах розвитку адреналінової міокардіодистрофії / М. Р. Хара // Вісн. наук. досл. – 2004. – № 1. – С. 91–93.
7. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHECT study): case-control study / A. Rosengren, S.Hawken, S. Ounpuu et al. // Lancet. – 2004. – N 364. – P. 953–962.
8. Female gender, myocardial remodeling and cardiac failure: are women protected from increased myocardocyte apoptosis? / G. G. Biondi-Zoccai, A. Baldi, L. M. Biasucci, A. Abbate // Ital. Heart J. – 2004. – V. 5, N 7. – P. 498–504.
9. Relationship between adrenomedullin and left-ventricular systolic function and mortality in acute myocardial infarction / T. Katayama., H. Nakashima, Y Honda et al. // Angiology. – 2005. – V. 56, N 1. – P. 35–42.
10. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes / A. Rosengren, L. Wallentin, A. K. Gitt et al. // Eur. Heart J. – 2004. – V. 25, N 8. – P. 663–670.

Рецензенты:

Пасечко Н. В., д.м.н., профессор, Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины», профессор кафедры внутренней медицины № 1, г.Тернополь.

Гудыма А. А., д.м.н., профессор, Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины», заведующий кафедрой медицины катастроф и военной медицины, г.Тернополь.