

*М. Р. Хара*¹
*О. О. Бандрівська*²

Тернопільський національний педагогічний університет імені В. Гнатюка¹
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського², м. Тернопіль

ЗМІНИ РЕАКЦІЇ АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ В ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ЗА ДАНИМИ КАРДІОІНТЕРВАЛОМЕТРІЇ

Ключові слова: цукровий діабет, регуляція серця, кардіоінтервалометрія, статі.

Резюме. У статевозрілих самців і самиць щурів вивчено особливості вегетативної регуляції серцевого ритму в умовах стрептозотоцинового цукрового діабету, розвиток якого контролювали за вмістом глюкози в крові. Кардіоінтервалометрію проводили через 15, 30, 60 та 90 діб від моменту введення стрептозотоцину в дозі 50 мг/кг. Зміни балансу активності адренергічної та холінергічної ланок автономної нервової системи оцінювали за динамікою моди, амплітуди моди, варіаційного розмаху кардіоінтервалів та інтегральними показниками. Проведені дослідження показали, що прогресування цукрового діабету в самців зменшувало адренергічний контроль діяльності серця через нервові впливи, а в самиць – через гуморальні. Поряд із цим у самців і самиць відбувалося посилення активності холінергічної ланки автономної нервової системи, що підтверджувалося збільшенням варіаційного розмаху кардіоінтервалів. Суттєвішими такі зміни були в самців. Порівняльний аналіз показав, що стан вегетативної регуляції серця в умовах стрептозотоцинового цукрового діабету змінюється залежно від статі.

Вступ

Останніми роками цукровий діабет набуває характеру епідемії, про що свідчать показники захворюваності на дану недугу [1]. Серед тяжких проявів недостатності інсулінопродукуючої функції підшлункової залози є порушення функціонування серця та судин, що лежить в основі розвитку діабетичної кардіоміопатії, патогенез якої включає порушення нейрогормональної регуляції [2, 3, 4]. Більшість периферичних полінейропатій супроводжується клінічними чи субклінічними ознаками вегетативної дисфункції. Її проявами на рівні серця є різні порушення ритмічної діяльності органа, що залежить від тяжкості ендокринопатії [5]. Дані літератури свідчать, що кардіоваскулярна вегетативна нейропатія маніфестує постійною помірною тахікардією, зниженням циркадних впливів на вегетативну функцію, що збільшує ризик розвитку більш складних серцевих аритмій унаслідок посилення симпатичних впливів на ґрунті пошкодження блукаючого нерва. За умов тяжкого перебігу діабету послаблюються як холінергічні, так і адренергічні реакції серця на відповідні впливи, що призводить до його недостатності [6, 7].

Відомо, що характерною рисою цукрового діабету як першого, так і другого типу є гендерні особливості. Така ж залежність прослідковується

і за показником захворюваності на серцево-судинну патологію [8], що доводить необхідність проведення наукових досліджень в даному напрямку з метою встановлення невідомих ланок патогенезу цукрового діабету з урахуванням статі, а саме механізмів розвитку діабетичної кардіоміопатії.

Мета дослідження

Встановити характер реакції автономної нервової системи на розвиток стрептозотоцинового діабету в щурів залежно від статі за даними кардіоінтервалометрії.

Матеріал і методи

У дослідженнях використали 60 статевозрілих білих лабораторних щурів обох статей (30 самиць і 30 самців) масою 180-220 г. Стрептозотоциновий цукровий діабет моделювали одноразовим інтраперитонеальним введенням стрептозотоцину ("Sigma", США) з розрахунку 60 мг/кг. Стан автономної нервової системи оцінювали за показниками математичного аналізу варіабельності серцевого ритму, зокрема величиною моди (Mo), амплітуди моди (AMo), варіаційного розмаху кардіоінтервалів (ДХ), індексу напруження регуляторних механізмів (ІН), індексу вегетативної рівноваги (ІВР), вегетативного показника ритму (ВІР), показника адек-

ватності процесу регуляції (ПАПР). Запис електрокардіограми в 2-му стандартному відведенні проводили через 15, 30, 60 та 90 днів від моменту введення стрептозотоцину. Розвиток захворювання контролювали за зростанням вмісту глюкози у крові, аналізували показники тварини із рівнем, що становив не менше 10 ммоль/л. Статистична обробка результатів досліджень передбачала використання критерію *t* Стьюдента. Усі втручання та забій тварин проводили з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1985р.) та «Загальних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ 2011).

Обговорення результатів дослідження

Аналіз наведених у таблиці даних показав, що через 15 діб після введення стрептозотоцину в самиць на 25% збільшилася частота серцевих скорочень. Дані кардіоінтервалографії свідчили, що зміна активності пейсмеркерів синусового вузла була результатом суттєвого зростання впливу симпатичної ланки автономної нервової системи. Про це свідчило зменшення величини M_o на 21% та збільшення A_{Mo} на 24%. Відсутність динаміки ДХ на даному етапі дослідження відображала ареактивність холінергічної ланки вегетативної регуляції у формуванні ритму серця. За таких умов збільшення на 51% ІН регуляторних механізмів та ПАПР на 57% відображали переважання адренергічних впливів у регуляції серця самок. Разом із тим, стабільність показників ВПР та ІВР свідчили про відсутність регуляторного дисбалансу та грубих порушень стану автономної нервової системи. Активація симпатичної ланки, найімовірніше була відображенням стрес-реакції.

Через 30 діб від початку відтворення цукрового діабету ЧСС у самиць зменшилася, перевищуючи, однак, контроль на 8%. Характер динаміки досліджуваних параметрів свідчив про збереження домінування адренергічної ланки автономної нервової системи в регуляції серця. Це було наслідком реалізації такого впливу через гуморальні механізми. Адже за цих умов залишалося меншим за контроль значення M_o на 9% за відсутності такої різниці за величиною A_{Mo} . На даному етапі розвитку цукрового діабету реакції холінергічної ланки не спостерігали, про що свідчила відсутність змін ДХ. Відновлення значень інтегральних показників математичного аналізу серцевого ритму (ІН, ВПР, ІВР та ПАПР) демонструвало не лише відновлення балансу активності ланок автономної нервової системи, а й спроможності як автономної нервової системи, так і пейсмеркерів синусового вузла до функціональних змін.

Через 60 діб від початку експерименту ЧСС у самиць продовжувала знижуватися. Її значення вже не відрізнялося від контролю, як і всі показники кардіоінтервалометрії. Попри це, загальна динаміка відображала тенденцію у формуванні іншого характеру функціонування автономної нервової системи самиць, що підтвердилося даними, отриманими через 90 діб від початку експерименту. На цьому етапі розвитку цукрового діабету значення M_o на 20% перевищувало контрольне. Це свідчило про обмеження впливу адренергічної ланки вегетативної регуляції за участі надниркових залоз. Саме цим можна пояснити зростання величини варіаційного розмаху кардіоінтервалів ДХ, що відображало посилення ролі блукаючого нерва у формуванні ритму серця [9]. Значення A_{Mo} залишалося на рівні контролю і свідчило про збереження здатності симпатичної ланки впливати на серце через нервові впливи, що непрямо вказувало на збереження адренореактивності синусового вузла. Усі інтегральні показники (ІН, ВПР, ІВР та ПАПР) достовірно зменшилися порівняно з контрольними, що відображало переважання холінергічних механізмів у формуванні ритму серця самиць.

Динаміка усіх досліджуваних параметрів у самців мала інший характер. Через 15 діб від моменту введення стрептозотоцину ЧСС достовірно зменшилася на 11%. При цьому зміна показників кардіоінтервалометрії свідчила про інший характер пристосувально-компенсаторних змін. Збільшення M_o на 11% за відсутності динаміки A_{Mo} демонструвало обмеження ефектів симпатичного відділу автономної нервової системи лише через гуморальний механізм. Як і в самиць, динаміки ДХ не було, що свідчило про відсутність змін реакції холінергічної ланки на розвиток патологічних змін. Усі інтегральні показники залишалися незмінними, що відображало збереження регуляторного балансу за даних умов.

Через 30 діб спостереження дефіцит ЧСС відносно контролю став дещо меншим, але був достовірним (6%). Закономірним при цьому було збереження різниці за величиною M_o , її значення переважало контроль також на 6%. Зменшення при цьому A_{Mo} на 20% відображало ослаблення адренергічного контролю діяльності серця ще й через нервовий канал. Достовірно зменшення при цьому ІН в 1,7 раза, ІВР в 1,6 раза, ВПР на 39% та ПАПР на 30% відображало переважання холінергічної складової вегетативної регуляції у формуванні серцевого ритму.

Через 60 діб спостереження за розвитком цукрового діабету ЧСС у самців залишалася меншою від контрольної. За абсолютними значеннями

Таблиця

Динаміка показників кардіоінтервалометрії при розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету в щурів різної статі (M=m, n=6)

Показник		К	ЦД 15 діб	ЦД 30 діб	ЦД 60 діб	ЦД 90 діб
ЧСС	♂	476±5	429±12*	449±5*	463±10	501±7*
	♀	480±11	602±12*#	518±8*#	478±10	425±9*#
Мо	♂	0,126±0,001	0,140±0,004*	0,134±0,001*	0,129±0,003	0,120±0,002*
	♀	0,126±0,003	0,100±0,002*#	0,116±0,002*#	0,126±0,003	0,151±0,003*#
АМо	♂	34,9±2,9	32,3±1,3	29,0±1,1	29,7±1,2	25,8±0,9*
	♀	34,4±2,6	42,6±1,3*#	37,7±1,6#	35,9±1,5#	30,0±1,1#
ΔХ	♂	0,0048±0,0003	0,0057±0,0003	0,0067±0,0005*	0,0070±0,0003*	0,0083±0,0003*
	♀	0,0052±0,0003	0,0053±0,0003	0,0052±0,0003	0,0055±0,0003#	0,0063±0,0003*#
ІН	♂	28982±3969	21240±3131	17014±1109*	16702±1255*	13047±750*
	♀	27369±3597	41380±3895*#	32644±3426#	26511±2229#	17198±1809*
ІВР	♂	7252±1173	5882±706	4528±339*	4308±360*	3117±187*
	♀	6928±1024	8263±756#	7560±810#	6690±681#	4845±468*#
ВІР	♂	1605±155	1300±138	1157±98*	1124±75*	1013±50*
	♀	1566±86	1942±148#	1726±126#	1475±86#	1137±81*
ПАІР	♂	0,277±0,016	0,231±0,015	0,217±0,010*	0,230±0,009*	0,215±0,007*
	♀	0,273±0,020	0,428±0,022*#	0,325±0,017#	0,286±0,015#	0,212±0,009*

Примітка. * – достовірність ($p < 0,05$) відмінність відносно контролю, # – достовірність відмінність між самцями і самицями

ми Мо та АМо прослідковувалася тенденція до їх зменшення. Варіаційний розмах кардіоінтервалів зріс в 1,5 раза. Значення ІН при цьому залишалося меншим за контрольне в 1,7 раза, ІВР – в 1,7 раза, ВІР – на 43%, ПАІР – на 17%, що сукупно відображало переважання холінергічного контролю діяльності серця з боку автономної нервової системи. Серед механізмів таких змін провідними були посилення участі блукаючого нерва у формуванні ритму серця.

Через 90 діб від моменту введення стрептозотоцину ЧСС у самців достовірно перевищувала контрольне значення. Мо при цьому стала меншою, що, зважаючи на одночасне зменшення АМо, демонструвало обмеження симпатичних впливів на серце через нервові шляхи з одночасним підсиленням через гуморальні. Варто зазначити, що, незважаючи на збільшення ЧСС, активність холінергічної складової у формуванні ритму серця самців на даному етапі розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету суттєво зростала, адже ДХ перевищував контрольне значення в 1,7 раза. Закономірними на такому тлі були меншення ІН у 2,2 раза, ІВР у 2,3 раза, ВІР в 1,6 раза та ПАІР в 1,3 раза.

Порівняльний аналіз досліджуваних параметрів у самців і самиць показав відмінності реакції автономної нервової системи на розвиток цукрового діабету. Спільним для тварин обох статей було переважання холінергічних механізмів у формуванні ритму серця, про що свідчило зменшення інтегральних показників. Підґрунтям для

цього, з одного боку, було посилення впливу парасимпатичної ланки автономної нервової системи на діяльність серця тварин обох статей, що було суттєвим в самців, а з іншого – зменшення симпатичного.

Дані доступних джерел показують, що вегетативна нейропатія, яка супроводжує розвиток цукрового діабету в людей, стосується порушень активності обох еферентних ланок автономної нервової системи внаслідок пошкодження симпатичних та парасимпатичних нервових волокон. На першому та більш ранньому етапі це стосується головним чином парасимпатичних нервових волокон, що й лягло в основу доцільності використання спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму за низькочастотним компонентом, який відображає холінергічний компонент регуляції [10]. Отримані нами дані дозволяють стверджувати не про органічні, а про функціональні порушення автономної нервової системи. За даної моделі цукрового діабету в щурів обох статей динаміка Мо та АМо загалом демонструвала зменшення участі адренергічних механізмів у формуванні серцевого ритму. Якщо в самиць це відбувалося на рівні гуморальних впливів, що могло свідчити про зменшення гормональної активності надниркових залоз, то в самців – на рівні нервових, активність яких залежить від запасів норадреналіну в адренергічних нейронах пейсмерів синусового вузла. Спільним для тварин обох статей було посилення участі блукаючого нерва в регуляції серця, що підтверджувалося збільшен-

ням ДХ. Суттєвішими і більш ранніми такі зміни були в самців. Враховуючи, що через 90 діб від початку експерименту ступінь гіперглікемії був найвищим, такі зміни швидше всього були відображенням регуляторної дисфункції і опосередковано свідчили про ознаки діабетичної кардіоміопатії.

Висновок

Розвиток стрептозотоцинового цукрового діабету спричиняє зміни вегетативної регуляції діяльності серця, сутністю яких є значне обмеження адренергічних та посилення холінергічних впливів на функціональну активність пейсмеркерів синусового вузла. Суттєвішими такі зміни є в самців.

Перспективи подальших досліджень

Для об'єктивної оцінки отриманих даних доцільним є проведення досліджень чутливості кардіальних холінорецепторів та особливостей метаболізму ацетилхоліну в міокарді залежно від статі.

Література. 1. Литвинова Л. О. Сучасний стан поширеності цукрового діабету серед населення країн Європейського регіону ВООЗ / Л. О. Литвинова, О. Б. Тонковид // Східноєвропейський ж. громадського здоров'я. – 2008. – №3. – С. 48–52. 2. Морфологічна верифікація патології міокарда: аналітичний огляд сучасних методик / В. П. Терещенко, Є. С. Самусева, Л. М. Гаврилей [та ін.]. // Патологія. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 74–77. 3. Власенко М. В. Ускладнення цукрового діабету-діабетична дистальна поліневропатія і варіанти патогенетичного лікування / М. В. Власенко / Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – №7(39). – С.22–25. 4. Ташук В. К. Кардіоваскулярний ризик, метаболічний синдром, цукровий діабет, кардіальні клінічні події / В. К. Ташук // Здоров'я України. – 2006. – №1-2. – С. 12–15. 5. Барінов А. Н. Диабетическая невропатия / А. Н. Барінов, Й. А. Строков // Неврологический журнал. – 2000. – Т. 5, № 5. – С. 47–55. 6. Collado Marquez S. Diabetic autonomic neuropathy diagnosed in primary care in patients with type 2 diabetes / Marquez S. Collado // Aten Primaria. – 2008. – V. 40, N 10. – P. 511–515. 7. Schmid H. Cardiovascular impact of the autonomic neuropathy of diabetes mellitus / H. Schmid//Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.–2007.– V.51, №2.– P.232–243. 8. Phillips G.B. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction / [G.B. Phillips, T. Jing, S.B. Heysfield] // Metabolism. – 2003. – V. 52, N 6. – P. 784–790. 9. Endogenous corticotropin-releasing hormone inhibits conditioned-fear-induced vagal activation in the rat / M. J. Nijsen, G. Croiset, M. Diamant [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2000. – V.389 (1). – P. 89–98. 10. Барінов А. Н. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение / А. Н. Барінов, М. В. Новосадова // Фарматека. – 2010. – № 12. – С. 55–61.

ИЗМЕНЕНИЯ РЕАКЦИИ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У КРЫС РАЗНОГО ПОЛА ПО ДАННЫМ КАРДИОИНТЕРВАЛОМЕТРИИ

М. Р. Хара, О. О. Бандриwsкая

Резюме. У половозрелых самцов и самок крыс изучены особенности вегетативной регуляции сердечного ритма в условиях стрептозотоцинового сахарного диабета, развитие которого контролировали по уровню глюкозы в крови. Кардиоинтервалометрию проводили через 15, 30, 60 и 90 дней с момента введения стрептозотоцина в дозе 50 мг/кг. Изменения баланса активности адренергического и холинергического звеньев автономной нервной системы оценивали по динамике моды, амплитуды моды, вариационного разброса кардиоинтервалов и интегральных показателей. Проведенные исследования показали, что прогрессирование сахарного диабета у самцов вызывало уменьшение адренергического контроля деятельности сердца через нервные механизмы, а у самок – через гуморальные. Наряду с этим у самцов и самок усиливалась активность холинергического звена автономной нервной системы, что подтверждалось увеличением вариационного размаха кардиоинтервалов. Более существенными такие изменения были у самцов. Сравнительный анализ показал, что состояние вегетативной регуляции сердца в условиях стрептозотоцинового сахарного диабета изменяется в зависимости от пола.

Ключевые слова: сахарный диабет, регуляция сердца, кардиоинтервалометрия, пол.

CHANGES OF REACTION OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN THE DYNAMICS OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES IN RATS OF DIFFERENT SEX ACCORDING TO CARDIOINTERVALOMETRY

M. R. Khara, O. O. Bandrivska

Abstract. Specific characteristics of vegetative regulation of heart rate under conditions of streptozotocin-induced diabetes mellitus, the development of which was controlled by glucose in the blood, were studied in sexually mature male and female rats. Cardiointervalometry was performed in 15, 30, 60 and 90 days from the moment of administration of streptozotocin in a dose of 50 mg/kg. Changes in the balance of adrenergic and cholinergic parts activity of the autonomic nervous system were assessed by dynamic mode, mode amplitude, scale variations of RR intervals and integral indicators. Studies have shown that the progression of diabetes in males caused a decrease in adrenergic control of the heart through the nerve channels, and in females through the humoral ones. At the same time the activity of cholinergic link of the autonomic nervous system increased in male and female rats, that was confirmed by an increase of RR intervals variation. These changes were more substantial in males. Comparative analysis has shown that the state of autonomic regulation of the heart under conditions of streptozotocin-induced diabetes mellitus varies depending on gender.

Key words: diabetes mellitus, heart regulation, cardiointervalometry, gender.

**V. Hnatiuk Ternopil National Pedagogical University (Ukraine)
I.Ya.Horbachevsky Ternopil State Medical University (Ukraine)
Clin. and experim. pathol.- 2013.- Vol.12, №1 (43).-P.157-160.**

Надійшла до редакції 07.02.2013

Рецензент – проф. С.С.Ткачук

© М. Р. Хара, О. О. Бандриwsка, 2013