УДК 612.015.11- 02:612.826.33.015.22-06:616.127- 002.4]- 092.9

М.Р. Хара1,

Л.І. Кучирка2

1Тернопільський національний педагогічний університет імені В. Гнатюка,2 ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського"

ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У МІОКАРДІ ПРИ РОЗВИТКУ НЕКРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ НА ТЛІ МЕЛАТОНІНУ ТА РІЗНОЇ АКТИВНОСТІ ГОНАД

Ключові слова: *міокард, некроз, мелатонін, ліпопероксидація, активність гонад.*

Резюме. *В експерименті на статевозрілих самцях і самицях щурів вивчали особливості впливу мелатоніну на процеси ліпопероксидації в міокарді при розвитку некрозу за зміненого гормонального фону. Некроз міокарда спричиняли введенням кардіотоксичної дози адреналіну (1 мг/кг). Мелатонін вводили за 1 год до початку основного експерименту. Зміну гормонального фону моделювали видаленням гонад та застосуванням замісної терапії статевими гормонами (самці - 2 мг/кг тестостерону щоденно упродовж 4 тижнів, самиці - 0,1 мг/кг гексестролу та 5 мг прогестерону). В основний експеримент тварин брали через 4 тижні після гонадектомії. У міокарді шлуночків щурів визначали вміст дієнових кон'югатів (ДК), малонового диальдегіду (МДА), активність супероксиддисмутази (СОД), каталази, глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР), вміст SH-груп. Встановлено, що мелатонін забезпечує кардіопротекцію за умов пошкодження адреналіном шляхом зменшення ступеня активації процесів ліпопероксидації та покращання балансу системи про-/антиоксиданти. Дефіцит статевих гормонів, викликаний видаленням гонад, зменшує здатність мелатоніну гальмувати надмірну активацію перекисного окиснення ліпідів в міокарді при пошкодженні його адреналіном, більшою мірою - в самиць. Замісна терапія статевими гормонами відновлює кардіопротекторну ефективність мелатоніну в гонадектомованих самиць і посилює її - в гонадектомованих самців шляхом покращання функціонування системи антиоксидантного захисту.*

Вступ

Домінування захворювань серцево-судинної системи в загальній статистиці ВООЗ свідчать про актуальність наукових досліджень, спрямованих на встановлення нових фактів стосовно патогенезу їх розвитку. Відомо, що частота ускладнень та їх тяжкість суттєво залежать від статі, віку та стану систем протидії патогенним факторам. Цікаво, що кількість чоловіків, які страждають від інфаркту міокарда чи стенокардії, суттєво більша, ніж кількість жінок аналогічного віку [6, 8, 9]. Але зі збільшенням віку пацієнтів, особливо з настанням менопаузи, картина захворюваності на ішемічну хворобу серця демонструє переважання в жінок відповідного віку, що підтверджує відомі факти важливої, а іноді й визначальної участі статевих гормонів у формуванні комплексу пристосувань серця до пошкодження. З огляду на це закономірним виглядає й залежність ефективності кардіопротекторів від виду та рівня статевих гормонів. Серед засобів кардіопротекції все більша увага надається мелатоніну, який з успіхом використовується в кардіології як антиоксиданта [2]. Разом із тим, немає достатньої кількості робіт, присвячених вивченню його ефективності стосовно розвитку некротичного процесу в серці, залежно від рівня статевих гормонів.

Мета дослідження

Встановити вплив мелатоніну на активність процесів ліпопероксидаціїв мікарді при розвитку некротичного процесу за різного рівня статевих гормонів.

Матеріали і методи

Досліди провели на 216 статевозрілих білих лабораторних щурах обох статей. Некротичний процес у міокарді моделювали введенням адреналіну (1 мг/кг, одномоментно внутрішньом'язово). Мелатонін (5 мг/кг) вводили за 1 год до основного експерименту. Для оцінки участі

©М.Р. Хара, Л.І. Кучирка, 2014

статевих гормонів у досліджуваних процесах досліди провели також на гонадектомованих тваринах (ГЕ), яких брали в основний експеримент через 4 тижні після двобічного видалення гонад [4], та тих, що отримували замісну терапію статевими гормонами (ЗТСГ, самці - 2 мг/кг тестостерону щоденно упродовж 4 тижнів, самиці - 0,1 мг/кг гексестролу та 5 мг прогестерону) [3]. У міокарді шлуночків тварин через 1 та 24 год після введення адреналіну визначали вміст ДК, МДА, SH-груп, активність СОД, каталази, ГР та ГП. Усі експерименти та евтаназію тварин здійснювали згідно положень "Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986) та принципів біоетики (Київ, 2001).

Обговорення результатів дослідження

Застосування мелатоніну не змінило характеру динаміки ДК та МДА в міокарді шлуночків (табл. 1).

Таблиця 1

Уміст продуктів ПОЛ у міокарді шлуночків при розвитку некротичного процесу на тлі мелатоніну (M±m, n=6)

Показник	Стать	Мел	Мел+А 1 год	Мел+А 24 год
Тварини зі збереженими гонадами				
ДК, ум.од.	Ж	0,08±0,01[4]	0,16±0,01[1, 4]	0,21±0,01[1, 4]
	Ч	0,12±0,03[4]	0,16±0,01[4]	0,21±0,01[1, 4]
МДА, мМ/кг	ж	0,80±0,02[2, 4]	1,16±0,03[1, 4]	2,04±0,11[1, 4]
	Ч	1,12±0,13[2]	1,16±0,06[4]	2,28±0,08[1, 4]
Гонадектомовані тварини				
ДК, ум.од.	Ж	0,34±0,02[3]	0,47±0,01[1, 2, 3]	0,55±0,02[1, 2, 3]
	Ч	0,27±0,01[3, 4]	0,36±0,01[1, 2, 3]	0,37±0,02[1, 2, 3, 4]
МДА, мМ/кг	Ж	2,03±0,02[3, 4]	1,82±0,04[1, 3, 4]	2,10±0,04
	Ч	1,98±0,04[3, 4]	1,83±0,06[3, 4]	2,14±0,02[1, 4]
Тварини, що отримували ЗТСГ				
ДК, ум.од.	Ж	1,46±0,02[2, 3, 4]	4,24±0,06[1, 2, 3]	3,20±0,03[1, 2, 3]
	Ч	1,55±0,02[2, 3, 4]	5,32±0,08[1, 2, 3, 4]	4,03±0,21[1, 2, 3, 4]
МДА, мМ/кг	Ж	2,28±0,05[3]	3,85±0,10[1, 3, 4]	6,10±0,25[1, 2, 3, 4]
	Ч	2,24±0,03[3]	3,65±0,06[1, 3, 4]	5,19±0,42[1, 2, 3, 4]

Примітка: [1] – достовірна відмінність відносно контролю, [2] – достовірна відмінність між тваринами різної статі, [3] – достовірна відмінність відносно тварин зі збереженими гонадами, [4] – відносно показника тварин без корекції мелатоніном.

Збільшення вмісту метаболітів було максимальним на 24-ту год експерименту, що відповідало сутності застосованої моделі [5]. Встановлені зміни відбувалися на тлі пригніченя активності СОД, ГР та ГП, зменшення вмісту SH-груп (табл. 2), що є закономірним, зважаючи на здатність адреналіну в застосованій дозі бути додатковим джерелом утворення вільнорадикальних сполук за рахунок утворення адренохрому та супероксиданіонрадикалу [1]. Кардіопротекторна ефективність мелатоніну проявилася меншим, ніж без корекції, вмістом ДК та МДА в міокарді тварин обох статей та вищою активністю СОД і каталази, що свідчило про кращий захист міокарда в умовах гіперадреналінемії.

Кращий захист міокарда за цими параметрами виявляли в самиць. Незважаючи на те, що за абсолютними значеннями вмісту ДК та МДА тварини не відрізнялися, активність СОД в самиць виявилася вищою. У самців була активнішою каталаза, що могло відображати вищий ступінь накопичення перекисів.

Розвиток некротичного процесу в міокарді шлуночків гонадектомованих тварин також викликав зростання вмісту обох продуктів ПОЛ. За таких умов вміст ДК в міокарді ГЕ самиць був в 2,6 раза більший, ніж в особин зі збереженими гонадами, а в самців - в 1,8 раза, що свідчило про суттєвіше зменшення ефективності мелатоніну в самиць. Активність СОД в самиць була вищою, ніж за збережених гонад, на 20 %, в самців - на 26 %, а каталази - меншою. В умовах гострого дефіциту статевих гормонів при розвитку некротичного процесу активність ГР та ГП була вищою, ніж у тварин зі збереженими гонадами, особливо в самиць, що свідчило про активнішу участь системи глутатіону в кардіопротекції. Більша збалансованість функціонування системи антиоксидантів в умовах дефіциту статевих гормонів була характерною для самців, відсоток

Таблиця 2

Активність АОС міокарда шлуночків при розвитку некротичного процесу на тлі мелатоніну (M±m, n=6)

Показник	Стать	Мел	Мел+А1 год	Мел+А24 год
Тварини зі збереженими гонадами				
СОД, ум.од.	ж	0,90±0,01 [4]	0,76±0,02 [1, 2, 4]	0,59±0,02 [1, 2, 4]
	ч	0,80±0,08 [4]	0,51±0,03 [1, 2, 4]	0,50±0,02 [1, 2, 4]
КАТ, мккат/кг	ж	0,805±0,026	2,912±0,407 [1, 2, 4]	4,010±0,080 [1, 4]
	ч	1,174±0,127	1,258±0,092 [2, 4]	4,336±0,188 [1, 4]
ГР, мМ/хв?кг	ж	0,342±0,018	0,110±0,005 [1, 2, 4]	0,090±0,005 [1, 4]
	ч	0,307±0,047	0,088±0,005 [1, 2, 4]	0,089±0,007 [1]
ГП, мМ/хв?кг	ж	0,377±0,019	0,226±0,027 [1]	0,129±0,004 [1, 4]
	ч	0,410±0,005	0,263±0,008 [1, 4]	0,122±0,003 [1]
SH-гр., мМ/кг	ж	0,377±0,019	0,226±0,027 [1]	0,129±0,004 [1, 4]
	ч	0,410±0,005	0,263±0,008 [1, 4]	0,122±0,003 [1]
Гонадектомовані тварини				
СОД, ум.од.	ж	0,91±0,01 [2, 4]	0,82±0,01 [1, 2, 3, 4]	0,71±0,01 [1, 2, 3, 4]
	ч	0,86±0,01 [2, 4]	0,72±0,01 [1, 2, 3, 4]	0,63±0,01 [1, 2, 3, 4]
КАТ, мккат/кг	ж	1,406±0,005 [2, 3, 4]	1,474±0,012 [1, 2, 3]	1,549±0,018 [1, 2, 3, 4]
	ч	1,292±0,023 [2]	1,356±0,015 [1, 2]	1,370±0,015 [1, 2, 3, 4]
ГР, мМ/хв?кг	ж	0,200±0,004 [3]	0,177±0,008 [1, 2, 3, 4]	0,161±0,004 [1, 2, 3. 4]
	ч	0,198±0,003 [3]	0,123±0,006 [1, 2, 3]	0,091±0,006 [1, 2]
ГП, мМ/хв?кг	ж	0,717±0,161 [2, 3]	0,476±0,010 [1, 3, 4]	0,392±0,018 [1, 3]
	ч	0,540±0,019 [2, 3]	0,477±0,009 [1, 3]	0,384±0,033 [1, 3]
SH-гр., мМ/кг	ж	0,717±0,161 [2, 3]	0,476±0,010 [1, 3, 4]	0,392±0,018 [1, 3]
	ч	0,540±0,019 [2, 3]	0,477±0,009 [1, 3]	0,384±0,033 [1, 3]
Тварини, що отримували ЗТСГ				
СОД, ум.од.	ж	0,58±0,01 [3, 4]	1,76±0,02 [1, 3, 4]	1,08±0,03 [1, 3, 4]
	ч	0,56±0,01 [3, 4]	1,68±0,09 [1, 3, 4]	1,14±0,01 [1, 3, 4]
КАТ, мккат/кг	ж	0,427±0,003 [2, 3, 4]	0,196±0,006 [1, 3, 4]	0,235±0,002 [1, 2, 3]
	ч	0,447±0,002 [2, 3, 4]	0,214±0,006 [1, 3, 4]	0,245±0,003 [1, 2, 3, 4]
ГР, мМ/хв?кг	ж	4,053±0,070 [2, 3, 4]	2,690±0,075 [1, 3, 4]	1,793±0,041 [1, 3, 4]
	ч	4,495±0,153 [2, 3, 4]	2,393±0,143 [1, 3, 4]	1,863±0,034 [1, 3, 4]
ГП, мМ/хв?кг	ж	0,489±0,002 [2, 3, 4]	0,384±0,002 [1, 2, 3, 4]	0,349±0,010 [1, 2, 3, 4]
	ч	0,534±0,005 [2, 3, 4]	0,426±0,004 [1, 2, 3, 4]	0,316±0,004 [1, 2, 3, 4]
SH-гр., мМ/кг	ж	0,489±0,002 [2, 3, 4]	0,384±0,002 [1, 2, 3, 4]	0,349±0,010 [1, 2, 3, 4]
	ч	0,534±0,005 [2, 3, 4]	0,426±0,004 [1, 2, 3, 4]	0,316±0,004 [1, 2, 3, 4]

Примітка: [1] – достовірна відмінність відносно контролю, [2] – достовірна відмінність між тваринами різної статі, [3] – достовірна відмінність відносно тварин зі збереженими гонадами, [4] – відносно показника тварин без корекції мелатоніном.

некротизованих кардіоміоцитів в міокарді яких практично не відрізнявся від такого у тварин зі збереженими гонадами, в той час як в самиць переважав порівнюване значення.

Застосування ЗТСГ не змінило характеру динаміки вмісту продуктів ПОЛ в міокарді шлуночків тварин обох статей. Варто зазначити, що абсолютні значення вмісту ДК та МДА переважали такі у тварин зі збереженими гонадами, що можна пояснити насичення організму тварин стероїдними сполуками, якими є статеві гормони, що в умовах ініціації адреналіном ліпопероксидації стало додатковим джерелом утворення вільнорадикальних сполук. Підтвердженням цьому виявилися результати реакції АОС. За таких умов вищою, ніж за збережених гонад, була активність СОД, яка в першу чергу реагує на накопичення гідроперекисів ліпідів, зокрема в самиць в 1,8 раза, в самців - в 2,3 раза. Більшу чутливість до коригуючого впливу мелатоніну самців можна пояснити недостатньою на відміну від самиць потужністю системи природного антиоксидантного захисту, зважаючи на здатність естрогенів виконувати зазначену функцію [7].

Висновок

1.Мелатонін забезпечує кардіопротекцію міокарда в умовах пошкодження адреналіном шляхом зменшення ступеня активації процесів ліпопероксидації та покращання балансу системи про-/антиоксиданти.

2. Дефіцит статевих гормонів, викликаний видаленням гонад, зменшує здатність мелатоніну гальмувати надмірну активацію ПОЛ в міокарді при пошкодженні його адреналіном, що більшою мірою проявляється в самиць. 3. Застосування замісної терапії статевими гормонами відновлює кардіопротекторну ефективність мелатоніну в гонадектомованих самиць і посилює - в гонадектомованих самців шляхом покращання функціонування системи антиоксидантного захисту.

Перспектива подальших досліджень

Полягає у встановленні здатності мелатоніну впливати на антистресорні механізми функціонального характеру, зокрема холінергічні.

Література.1.Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму / О.О. Маркова, І.Л. Попович, А.В. Церковнюк, Л.Г. Бариляк.- Київ: Комп'ютерпрес, 1997. - 126 с.2.Арушанян Э.Б. Гормон эпифиза мелатонин и его лечебные возможности / Э.Б. Арушанян // Рус. мед. ж. - 2005. - Т. 13, № 26. - С. 1755-1761.3.Хара М. Р. Вплив гормонозамісної терапії на активність перекисного окиснення ліпідів міокарда гонадектомованих самок щурів / М. Р. Хара, В. Є. Пелих // Здобутки клін. і эксперим. мед. - 2009. - № 1. - С. 99-102. 4.Хара М. Р. Вплив кастрації на холінергічні реакції серця щурів різної статі в умовах розвитку адреналінової міокардіодистрофії / М. Р. Хара // Вісн. наукових досліджень. - 2004. - № 1. - С. 91-93.5.Хара М.Р. Динаміка показників гліколізу, ПОЛ та АОС у самців і самок щурів з адреналіновою міокардіодистрофією // Медична хімія. - 2002. - Т. 4, № 4. - С.73-75.6.Influence of basic heart rate and sex on heart rate turbulence in healthy subjects / J.O. Schwab, G. Eichner, G. Veit et al. // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2004. - V. 7, N 12. - P. 1625-1631. 7.Mitochondrial p38β and Manganese Superoxide Dismutase Interaction Mediated by Estrogen in Cardiomyocytes [Електронний ресурс] / Han Liu, Mounica Yanamandala, Tiffany C. Lee, Jin Kyung Kim // PLoS One. - 2014. - V. 9 (1). - Режим доступу: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3899003/ 8. Phillips G.B., Jing T., Heymsfield S.B. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction // Metabolism. - 2003. - V. 52, N 6. - P. 784-790.9.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.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В МИОКАРДЕ ПРИ РАЗВИТИИ НЕКРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА НА ФОНЕ МЕЛАТОНИНА И РАЗЛИЧНОЙ АКТИВНОСТИ ГОНАД

М.Р. Хара, Л.И. Кучырка

Резюме. В эксперименте на половозрелых самцах и самках крыс изучали особенности влияния мелатонина на процессы липопероксидации в миокарде при развитии некротического процесса в условиях измененного гормонального фона. Некроз миокарда воспроизводили введением кардиотоксической дозы адреналина (1 мг/кг). Мелатонин вводили за 1 час до начала основного эксперимента. Изменение гормонального фона моделировали удалением гонад и использованием заместительной терапии половыми гормонами (самцы - 2 мг/кг тестостерона ежедневно на протяжении 4 недель, самки - 0,1 мг/кг гексестрола и 5 мг прогестерона). В основном эксперименте животных использовали через 4 недели после гонадэктомии. В миокарде желудочков крыс определяли содержание диеновых коньюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), содержание SH-групп. Показано, что мелатонин способствует кардиопротекции при его повреждении адреналином путем уменьшения степени активации процессов липопероксидации и улучшения баланса системы про-/антиоксиданты. Дефицит половых гормонов, вызванный удалением гонад, уменьшает способность мелатонина тормозить чрезмерную активацию перекисного окисления липидов в миокарде при его повреждении адреналином, более существенно - у самок. Использование заместительной терапии половыми гормонами восстанавливает кардиопротекторную эффективность мелатонина у гонадэктомированных самок и усиливает - у гонадэктомированных самцов путем улучшения функционирования системы антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: миокард, некроз, мелатонин, липопероксидация, активность гонад.

LIPID PEROXIDATION IN MYOCARDIUM AT NECROSISDEVELOPMENT AGAINST A BACKROUND OF MELATONIN AND DIFFERENT GONADS ACTIVITY

M. R. Khara1, L.I. Kuchyrka 2

Abstract. Peculiarities of melatonin inflience on lipid peroxidation in the myocardium at necrosis development under conditions of the changed hormonal levels were studied in the experiment on matured male and female rats. Myocardial necrosis was caused by the introduction of cardiotoxic dose of epinephrine (1 mg/kg). Melatonin was administered 1 hr before the main experiment. Removal of the gonads and the use of sex hormones replacement therapy was provided by the changes in hormone levels (males 2 mg/kg of testosterone daily over 4 weeks, females 0.1 mg/kg heksestrole and 5 mg progesterone). Animals were taken into the main experiment 4 weeks after gonadectomy. The content of dienes conjugates (DC), malonic dialdehyde (MDA), activity of superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GP), glutathione reductase (GR), the concentration of SH-groups were determined in the myocardium ventricle of rats were tested. It has been proved that melatonin provides cardioprotection of myocardium in case of destruction by adrenaline by means of reducing the degree of activation of lipid peroxidation and improving balance system pro-/antioxidants. Sex hormone deficiency caused by the removal of the gonads, reduces the ability of melatonin to inhibit excessive activation of lipid peroxidation in myocardium damaged by adrenaline, which is more evident in females. The use of sex hormones replacement therapy restores the cardioprotective efficacy of melatonin in castrated males and increases its effect in castrated males by improving the functioning of antioxidant protection system.

Key words: myocardium, necrosis, melatonin, lipid peroxidation, activity of the gonads.

1Gnatuk V. Ternopil national pedagogic University,2 Gorbachevsky I. Y. Ternopil State Medical University

Clin. and experim. pathol.- 2014.- Vol.13, №4 (50).-P.148-151.

Надійшла до редакції 11.11.2014
Рецензент – проф. С.С. Ткачук
© М.Р. Хара, Л.І. Кучирка, 2014