

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ВАРІАЦІЙНОЇ КАРДІОІНТЕРВАЛОМЕТРІЇ У ЩУРІВ-САМЦІВ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ КАСТРАЦІЇ ТА СТРЕСУ ПРИ РОЗВИТКУ АДРЕНАЛІНОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ СЕРЦЯ

Зміни показників варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів-самців, які зазнали кастрації та стресу при розвитку адреналінового пошкодження серця

Р. Б. Друзюк, О. В. Денефіль

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Резюме. Вивчення ролі автономної нервової системи при дії стресу на організм є актуальним. Катехоламіни, що виділяються при цьому, спричиняють порушення в роботі серця і сприяють розвитку серцево-судинної патології. Стрес також викликає пригнічення синтезу тестостерону та сперматогенезу.

Мета дослідження – провести аналіз змін показників варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів, які зазнали кастрації і стресу в процесі розвитку адреналінового пошкодження серця (АПС).

Матеріали і методи. Дослідження виконано на 240 білих щурах-самцях лінії Вістар. Тварин поділили на 4 серії: 1 – контроль, 2 – стрес, 3 – кастрація, 4 – кастрація і стрес. Для АПС щурам вводили одноразово внутрішньом'язово 0,18 % розчин адреналіну гідротартрату з розрахунку 0,5 мг/кг маси. Стрес викликали з 1,5 до 3-місячного віку шляхом постійного утримування у клітках з обмеженням життєвого простору вдвічі. Для дослідження варіабельності серцевого ритму було використано метод варіаційної кардіоінтервалометрії. Кастрацію і реєстрацію ЕКГ проводили під тіопентал-натрієвим знеболюванням. ЕКГ реєстрували у контролі, через 1, 3, 7, 14 і 28 діб після АПС.

Результати. При аналізі показників варіаційної кардіоінтервалометрії у контрольних групах відмічено зміни, що вказують на адаптацію до змодельованих умов. У 1 серії тварин через 3 доби від розвитку АПС були більші зміни моди (Mo). Через 1 добу, порівняно з контролем, зменшилася на 57,5 % ($p < 0,05$) амплітуда моди (AMo), індекс напруження (IH) у 2,3 раза ($p < 0,05$), зріс варіаційний розмах (ΔX) на 46 % ($p < 0,05$). У 2 серії відмічено достовірно найвираженіші зміни через 28 діб (зріс ΔX на 40 %, зменшилася ЧСС на 10,4 % і IH у 2,3 раза). У 3 серії через 1 добу відмічено достовірні зміни усіх показників. Через 3 доби показники значно покращувалися, але через 7 діб знову погіршувалися і залишалися такими до кінця експерименту. В 4 серії найгіршими періодами виявилися терміни через 7 діб (зросла Mo на 27,4 %, зменшилася AMo на 80,3 %, зріс

Changes of indices of variation cardiointervalometry in male rats with castration and stress in the development of adrenaline heart damage

R. B. Druzhyuk, O. V. Denefil

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: denefil@tdmu.edu.ua

Summary. Studying the role of the autonomic nervous system in the effect of stress on the body is relevant. The catecholamines released in this case cause disturbances in the work of the heart and contribute to the development of cardiovascular pathology. Stress also causes suppression of testosterone synthesis and spermatogenesis.

The aim of the study – to analyze changes in variational cardiointervalometry indicators in castrated and stressed rats during the development of adrenaline heart damage (AHD).

Materials and Methods. The study was performed on 240 white male Wistar rats. The animals were divided into four series: 1 – control, 2 – stress, 3 – castration, 4 – castration and stress. For AHD, rats were injected once intramuscularly with a 0.18 % solution of adrenaline hydrotartrate at the rate of 0.5 mg/kg of weight. Stress was induced from 1.5 to 3 months of age by constant housing in cages with a limitation of living space twice. The method of variational cardiointervalometry was used to study heart rate variability. Castration and ECG recording were performed under thiopental-sodium anesthesia. ECG was recorded in control, 1, 3, 7, 14 and 28 days after AHD.

Results. During the analysis of variational cardiointervalometry indices, changes were noted in the control groups, indicating adaptation to the simulated conditions. In 1 series of animals, 3 days after the development of AHD, there were larger changes in fashion (Mo). After 1 day, compared to the control, the amplitude of the mode (AMo) decreased by 57.5 % ($p < 0.05$), the stress index (SI) by 2.3 times ($p < 0.05$), the variation score increased (ΔX) by 46 % ($p < 0.05$). In the 2nd series, the most significant changes were observed after 28 days (ΔX increased by 40 %, heart rate decreased by 10.4 % and SI by 2.3 times). In the 3rd series, after 1 day, reliable changes in all indicators were noted. After 3 days, the indicators improved significantly, but after 7 days they worsened again and remained so until the end of the experiment. In series 4, the worst periods were the periods after 7 days (Mo increased by 27.4 %, AMo decreased by 80.3 %, ΔX

ΔX на 69,8 %, зменшилися ЧСС на 27,6 % і ІН у 4,1 раза) і через 28 днів (зросла Мо на 12 %, зменшилася АМо на 48,6 %, зріс ΔX на 23,8 %, зменшилися ЧСС на 12,3 % і ІН у 2,2 раза).

Висновки. Виявлено різницю у забезпеченні автономної регуляції серцевого ритму в тварин, які зазнали стресу і кастрації, що може викликати найбільше ураження серця при надмірному виділенні адреналіну. Для тварин, які знаходяться у звичайних умовах, – до кінця 3 доби; для тварин, які ведуть малорухливий спосіб життя, – 28 доба; для тварин, які зазнали кастрації, – 1 доба і період від 7 до 28 доби. У тварин із комбінованою патологією найуразливішими є 7 і 28 доби.

Ключові слова: автономна нервова система; варіаційна кардіоінтервалометрія; адреналін; серце; стрес; кастрація.

ВСТУП

Дія еустресу і дистресу на організм вивчається протягом багатьох десятиліть [1]. В силу подій сьогодення у світі велика кількість людей піддається впливу не тільки фізіологічного стресу, але й стресу надмірної сили. Однією із систем, що найбільше реагує на його вплив, є серцево-судинна система. Захворювання, що пов'язані з нею, продовжують лідирувати в усьому світі [2, 3]. Для вивчення даної патології в експерименті використовують модель катехоламінового пошкодження [4–6]. Іншою проблемою сьогодення є гіподинамія, що також є одним із факторів ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи [7]. На сьогодні продовжує триматися на високому рівні кількість хворих на COVID-19 (хоча відмічається легший перебіг хвороби), що може впливати на порушення сперматогенезу. Стрес у тварин викликає пригнічення синтезу тестостерону та сперматогенезу у зв'язку з блокадою гонадоліберинових рецепторів і зменшенням викиду лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів, що призводить до припинення секреції тестостерону та гаметогенезу [8]. І один, і другий фактори викликають чоловіче безпліддя. Очевидно, що при таких впливах будуть порушуватися регуляторні процеси, зокрема з боку автономної нервової системи.

Метою дослідження було провести аналіз змін показників варіаційної кардіоінтервалометрії у щурів, які зазнали кастрації і стресу в процесі розвитку адреналінового пошкодження серця (АПС).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження виконано на 240 білих щурах-самцях лінії Вістар, яких утримували в одному приміщенні на стандартному раціоні та режимі віварію. Усіх тварин поділили на 4 серії: 1 – контроль, 2 – стрес, 3 – кастрація, 4 – кастрація і стрес. Для відтворення АПС щурам вводили одноразово внутрішньом'язово 0,18 % розчин адреналіну гідро-

increased by 69.8 %, HR decreased by 27.6 % and SI by 4.1 times) and after 28 days (Mo increased by 12 %, AMo decreased by 48.6 %, ΔX increased by 23.8 %, heart rate decreased by 12.3 % and SI by 2.2 times).

Conclusions. The difference in ensuring the autonomous regulation of the heart rhythm in animals that have stress and castration, which can cause the greatest damage to the heart in case of excessive release of adrenaline, has been revealed. For animals that are in normal conditions – until the end of 3 days; for animals that have hypodynamic lifestyle – 28 days; for animals that have castration – 1 day, and the period from 7 to 28 days. In animals with combined pathology, the 7th and 28th days are the most vulnerable.

Key words: autonomic nervous system; variational cardiointervalometry; adrenaline; heart; stress; castration.

тартрату з розрахунку 0,5 мг/кг маси (фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) [9]. Така доза адреналіну викликає достовірні регуляторні зміни функціонування серцево-судинної системи за будь-яких умов зовнішнього середовища уже через 1 год після уведення препарату, не викликаючи летальності серед тварин.

Стрес у щурів викликали з 1,5 до 3-місячного віку. Тварин постійно утримували у клітках з обмеженням життєвого простору вдвічі протягом 1,5 місяця [10].

На момент початку відтворення АПС усі тварини мали 4 місяці, після введення адреналіну гідротартрату у відповідних до маси тіла об'ємах через 1, 3, 7, 14 і 28 днів під тіопентал-натрієвим наркозом здійснювали реєстрацію ЕКГ. Експериментальне моделювання зменшення рівня статевих гормонів у щурів здійснювали за допомогою кастрації під тіопентал-натрієвим знеболюванням (40 мг/кг) хірургічно за методом Я. Д. Кіршенבלата через серединний розтин передньої черевної стінки [11, 12].

Усі експерименти робили в першій половині дня при температурі 18–22 °C відносній вологості 40–60 % і освітленості 250 лк. Досліди виконано з дотриманням норм Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Для дослідження варіабельності серцевого ритму було використано метод варіаційної кардіоінтервалометрії [13]. Для цього використовували пристрій «Кардіолаб» (Харків, Україна). Проводили запис 1000 кардіоінтервалів R–R. За допомогою комп'ютерної програми проводився аналіз ЕКГ і розрахунок частоти серцевих скорочень (ЧСС, хв^{-1}); варіаційного розмаху кардіоінтервалів (ΔX , с); моди (Mo, с); амплітуди моди (АМо, %); індексу напруження ($\text{ІН} = \text{АМо} / (2 \cdot \Delta X \cdot \text{Мо})$); індексу вегетативної

рівноваги ($IBP=AMo/\Delta X$); вегетативного показника ритму ($ВПР=1/(Mo \cdot \Delta X)$); показника адекватності процесів регуляції ($ПАПР=AMo/Mo$). Реєстрацію ЕКГ здійснювали під тіопентал-натрієвим наркозом ($40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ маси тіла тварини внутрішньочеревно).

Достовірність отриманих відмінностей між результатами (мінімальний рівень значущості $p < 0,05$)

оцінювали за допомогою критеріїв Крускала – Уолліса та Ньюмена – Кейлса (програма BioStat, AnalystSoft Inc).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі показників варіаційної кардіоінтервалометрії (табл. 1, 2) у контрольних групах усіх 4 серій

Таблиця 1. Зміни показників математичного аналізу серцевого ритму в щурів при розвитку адреналінового пошкодження серця ($M \pm \sigma$, $n=10$)

Група	Показник				
	Mo, с	AMo, %	ΔX , с	ЧСС, хв^{-1}	ІН, $\text{х}10^3$, ум. од.
Серія 1. Контроль					
Контроль (інтактні)	$0,1363 \pm 0,0057$	$36,7 \pm 1,6$	$0,0050 \pm 0,0011$	440 ± 19	$28,059 \pm 6,022$
1 доба	$0,1371 \pm 0,0065$	$23,3 \pm 1,8^*$	$0,0073 \pm 0,0010^*$	438 ± 22	$11,973 \pm 2,226^*$
3 доби	$0,1588 \pm 0,0146^{*,**}$	$38,6 \pm 3,3^{**}$	$0,0074 \pm 0,0010^*$	$380 \pm 36^{*,**}$	$16,730 \pm 2,711^{*,**}$
7 днів	$0,1290 \pm 0,0026^{**}$	$40,7 \pm 6,1$	$0,0043 \pm 0,0008^{**}$	$465 \pm 9^{**}$	$38,367 \pm 11,929^{**}$
14 днів	$0,1314 \pm 0,0061$	$32,4 \pm 2,1^{**}$	$0,0058 \pm 0,0004^{**}$	457 ± 20	$21,410 \pm 2,168^{**}$
28 днів	$0,1416 \pm 0,0063$	$37,6 \pm 6,6$	$0,0054 \pm 0,0010$	424 ± 19	$25,679 \pm 7,745$
Серія 2. Стрес					
Контроль (стрес)	$0,1230 \pm 0,0027\#$	$31,2 \pm 1,9\#$	$0,0065 \pm 0,0009$	$488 \pm 11\#$	$19,815 \pm 2,511\#$
1 доба	$0,1348 \pm 0,0027^*$	$54,0 \pm 3,7^*,\#$	$0,0040 \pm 0,0000^*,\#$	$445 \pm 9^*$	$50,077 \pm 3,653^*$
3 доби	$0,1209 \pm 0,0071^{**},\#$	$39,4 \pm 2,1^{**},\#$	$0,0041 \pm 0,0003^*,\#$	$497 \pm 30^{**},\#$	$40,053 \pm 3,873^{**},\#$
7 днів	$0,1270 \pm 0,0109$	$37,0 \pm 11,8$	$0,0062 \pm 0,0018^{**},\#$	475 ± 42	$27,031 \pm 15,836$
14 днів	$0,1294 \pm 0,0079$	$27,3 \pm 2,6\#$	$0,0072 \pm 0,0016$	465 ± 28	$15,727 \pm 5,261$
28 днів	$0,1360 \pm 0,0034^*$	$23,6 \pm 4,2^*,\#$	$0,0091 \pm 0,0012^*,\#$	$442 \pm 12^*$	$9,739 \pm 2,420^*,\#$
Серія 3. Кастрація					
Контроль (кастрація)	$0,1255 \pm 0,0053\#$	$36,9 \pm 2,8\#\#\#$	$0,0040 \pm 0,0000\#, \#\#\#$	479 ± 21	$36,836 \pm 3,395\#\#\#$
1 доба	$0,1533 \pm 0,0051^*,\#, \#\#\#$	$17,3 \pm 2,0^*,\#, \#\#\#$	$0,0128 \pm 0,0011^*,\#, \#\#\#$	$392 \pm 13^*,\#, \#\#\#$	$4,467 \pm 0,701^*,\#, \#\#\#$
3 доби	$0,1319 \pm 0,0050^{**},\#, \#\#\#$	$54,4 \pm 7,8^{**},\#, \#\#\#$	$0,0044 \pm 0,0010^{**},\#, \#\#\#$	$455 \pm 17^{**},\#, \#\#\#$	$49,147 \pm 15,646^{**},\#, \#\#\#$
7 днів	$0,1149 \pm 0,0040^{**},\#, \#\#\#$	$31,5 \pm 5,4^{**}$	$0,0070 \pm 0,0012^{**},\#, \#\#\#$	$522 \pm 19^{**},\#, \#\#\#$	$20,489 \pm 6,561^*,\#, \#\#\#$
14 днів	$0,1592 \pm 0,0042^{**},\#, \#\#\#$	$32,3 \pm 4,9$	$0,0078 \pm 0,0004^*,\#, \#\#\#$	$376 \pm 10^{**},\#, \#\#\#$	$13,071 \pm 2,301^{**},\#, \#\#\#$
28 днів	$0,1542 \pm 0,0065^*,\#, \#\#\#$	$34,5 \pm 3,6\#\#\#$	$0,0075 \pm 0,0011^*,\#, \#\#\#$	$389 \pm 16^*,\#, \#\#\#$	$15,327 \pm 3,387^*,\#, \#\#\#$
Серія 4. Кастрація + Стрес					
Контроль (кастрація + стрес)	$0,1341 \pm 0,0066\#\#\#$	$33,0 \pm 3,8$	$0,0063 \pm 0,0011\#\#\#\#$	$448 \pm 22\#\#\#$	$20,487 \pm 6,915\#\#\#\#$
1 доба	$0,1338 \pm 0,0058\#\#\#\#$	$44,4 \pm 2,8^*,\#, \#\#\#, \#\#\#\#$	$0,0052 \pm 0,0010\#, \#\#\#, \#\#\#\#$	$448 \pm 18\#\#\#\#$	$33,510 \pm 9,013\#, \#\#\#, \#\#\#\#$
3 доби	$0,1342 \pm 0,0023\#, \#\#\#$	$30,1 \pm 3,8^{**},\#, \#\#\#, \#\#\#\#$	$0,0073 \pm 0,0017\#, \#\#\#, \#\#\#\#$	$447 \pm 8\#, \#\#\#$	$16,209 \pm 3,818^{**},\#, \#\#\#, \#\#\#\#$
7 днів	$0,1708 \pm 0,0034^{**},\#, \#\#\#, \#\#\#\#$	$18,3 \pm 2,4^{**},\#, \#\#\#, \#\#\#\#$	$0,0107 \pm 0,0012^*,\#, \#\#\#, \#\#\#\#$	$351 \pm 7^{**},\#, \#\#\#, \#\#\#\#$	$5,058 \pm 0,867^{**},\#, \#\#\#, \#\#\#\#$
14 днів	$0,1411 \pm 0,0060^{**}, \#\#\#\#$	$39,9 \pm 3,3^{**},\#, \#\#\#$	$0,0053 \pm 0,0009\#\#\#\#$	$425 \pm 18^{**}, \#\#\#\#$	$27,521 \pm 5,567^{**}, \#\#\#, \#\#\#\#$
28 днів	$0,1502 \pm 0,0043^*, \#\#\#$	$22,2 \pm 3,3^{**},\#, \#\#\#\#$	$0,0078 \pm 0,0004^*, \#\#\#$	$399 \pm 11^*, \#\#\#$	$9,492 \pm 1,569^*, \#\#\#, \#\#\#\#$

Примітки: 1) * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії;
2) ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії;
3) # – вірогідні відмінності з відповідним терміном 1 серії;
4) ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном 2 серії;
5) ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном 3 серії.

Таблиця 2. Зміни розрахункових показників математичного аналізу серцевого ритму в щурів при розвитку адреналінового пошкодження серця ($M \pm \sigma$, $n=10$)

Група	Показник		
	ІВР, ум. од.	ВПР, ум. од.	ПАПР, ум. од.
Серія 1. Контроль			
Контроль (інтактні)	7628±1579	1533±342	0,269±0,012
1 доба	3265±543*	1027±164*	0,170±0,017*
3 доби	5258±600*,**	876±176*	0,244±0,027**
7 діб	9898±3094**	1861±348**	0,315±0,046
14 діб	5638±776**	1318±71**	0,247±0,012**
28 діб	7275±2354	1351±260	0,265±0,043
Серія 2. Стрес			
Контроль (стрес)	4868±608*	1270±152	0,254±0,018
1 доба	13496±925*, #	1854±36*, #	0,400±0,029*, #
3 доби	9638±486	2035±203#	0,327±0,027*,#
7 діб	6443±3632	1392±478**	0,295±0,104
14 діб	4015±1187	1134±296	0,212±0,028
28 діб	2653±698*, #	821±112*,#	0,173±0,029#
Серія 3. Кастрація			
Контроль (кастрація)	9223±701	1995±87#, ###	0,294±0,027
1 доба	1366±215*, #	515±49*, #, ###	0,112±0,013*, #, ###
3 доби	12947±3939**, #	1801±403**, #	0,412±0,062*,**, #, ###
7 діб	4698±1523*,**	1279±236*,#	0,274±0,048**
14 діб	4145±647*	808±53*,**, #	0,203±0,035*
28 діб	4690±859*, ###	892±204*	0,223±0,027*
Серія 4. Кастрація + Стрес			
Контроль (кастрація + стрес)	5436±1584#, ###	1228±298###	0,247±0,038
1 доба	8927±2252#, ##	1501±350###	0,332±0,023*, #, ##, ###
3 доби	4351±1044**, ##, ###	1069±237###, ###	0,226±0,024**, ##, ###
7 діб	1728±309*,**, #, ##, ###	552±52*,**, #, ##, ###	0,107±0,013*,**, #, ##, ###
14 діб	7779±1673**, ##, ###	1382±276**, ###	0,282±0,018**, ##, ###
28 діб	2848±482*,**, #, ###	856±60*,**, #	0,147±0,021*,**, #, ###

Примітки: 1) * – вірогідні відмінності з контролем у межах серії;
 2) ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії;
 3) # – вірогідні відмінності з відповідним терміном 1 серії;
 4) ## – вірогідні відмінності з відповідним терміном 2 серії;
 5) ### – вірогідні відмінності з відповідним терміном 3 серії.

відмічено наступне. Значення M_0 зменшувалося у щурів 2 серії, порівняно з 1, на 10,8 % ($p < 0,05$) і було меншим, порівняно з 4 серією тварин, на 9 % ($p < 0,05$). Також воно було меншим у 3 серії щурів, порівняно з 1, на 8,6 % ($p < 0,05$). Можна вважати, що і стрес, і кастрація спричинюють зростання виділення катехоламінів наднирковими залозами, хоча поєднана патологія практично не впливає на такий процес, тобто спричинює адаптацію до стресу. M_0 достовірно зменшувалася, порівняно з контролем, тільки у 2 серії щурів на 17,6 % ($p < 0,05$) і була меншою цієї серії, порівняно з 3, на 18,3 % ($p < 0,05$). Очевидно, що при гіпокнезії у відповідь на зростання виділення катехоламінів наднирковими залозами відбувається компенсаторне зниження виділення катехоламінів нервовими терміналями. Такі зміни можуть вказувати на більшу реакцію автономної нервової системи саме при кастрації. Найнижчі

значення ΔX відмічено у 3 серії щурів, порівняно з 1 серією, на 12,5 % ($p < 0,05$), з 2, – на 16,2 % ($p < 0,05$), з 3, – на 15,7 % ($p < 0,05$), що також можна вважати адекватною реакцією на стрес при гіперкатехоламініемії. ЧСС зростала у 2 серії щурів, порівняно з 1, на 10,9 % ($p < 0,05$) і була більшою в цій серії, порівняно з 4 серією, на 8,9 % ($p < 0,05$). При цьому відмічено зменшення напруженості регуляторних механізмів у 2 серії, порівняно з 1, на 41,6 % ($p < 0,05$) і зменшення ІН у 4 серії щурів, порівняно з 3, на 79,8 % ($p < 0,05$). Очевидно, гіподинамія спричинює зменшення напруженості регуляторних механізмів.

У 1 серії тварин при розвитку АПС відмічено достовірно більші показники M_0 через 3 доби як порівняно з контролем, так і з попереднім терміном дослідження (на 16,5 і 15,8 %), яка відновлювалася до контрольних значень через 7 діб. M_0 зменшилася через 1 добу, порівняно з контролем,

на 57,5 % ($p < 0,05$) і відновлювалася через 3 доби до контрольних показників. Зменшення АМо відмічено також через 14 діб, порівняно з попереднім терміном дослідження, але показники достовірно не відрізнялися від контрольних. Через 1 добу, порівняно з контролем, відмічено зростання ΔX на 46 % ($p < 0,05$) і зменшення ІН у 2,3 раза ($p < 0,05$), що можна розцінювати в цей час як компенсаторну реакцію, направлену на оксигензберігаючий ефект при розвитку пошкодження. А через 3 доби вже відмічено зменшення ЧСС, що при аналогічних змінах ΔX і ІН можна розцінити як предиктор виникнення аритмій на фоні недостатніх механізмів регуляції при сформованій патології (кардіоміопатії). Через 7 діб відновлюються до контрольних значень ΔX , ЧСС і ІН, які в подальші терміни не відрізняються від контролю. Можливо, у ці терміни відбулося зростання кількості функціонуючих капілярів, що потребує подальшого дослідження. Усі результати підтверджуються і розрахунковими показниками: ІВР, ВПР, ПАПР. Уразливим періодом за цих умов розвитку патологічного процесу є час від початку введення адреналіну до кінця 3 доби.

У 2 серії тварин відмічено достовірно більші показники Мо, порівняно з контролем даної серії, через 1 добу – на 9,6 % ($p < 0,05$) і через 28 діб, порівняно з 14 добою, на 5,1 % ($p < 0,05$), через 1 добу значно зріс ІВР, ВПР, ПАПР. Через 3 доби Мо зменшувалися, порівняно з попередньою добою, але були достовірно меншими, порівняно з 1 серією тварин. Такі показники вказували на значне виділення катехоламінів наднирковими залозами у тварин, які вели малорухомий спосіб життя через 3 доби, порівняно зі звичайним руховим режимом. АМо значно зростала через 1 добу на 73,1 % ($p < 0,05$) і достовірно перевищувала значення 1 серії тварин у цей час в 2,3 раза ($p < 0,05$). Через 3 доби АМо зменшувалася, але значень контролю цієї серії не досягала. Також відмічено зменшення її через 28 діб, порівняно з контролем, на 32,2 % ($p < 0,05$), що також було меншим, порівняно з 1 серією щурів, на 59,3 % ($p < 0,05$). Через 1 добу, порівняно з контролем, зафіксовано достовірне зменшення ΔX на 62,5 % ($p < 0,05$) і зростання ІН у 2,5 раза ($p < 0,05$), що може вказувати на менший оксигензберігаючий ефект і можливо більше ураження міокарда у цей термін дослідження, порівняно з 1 серією щурів, хоча й ЧСС зменшувалася на 9,7 % ($p < 0,05$). Через 3 доби ΔX залишався далі зниженим, але зменшувався ІН і зростала ЧСС, що можна розцінювати як компенсаторну реакцію, з перебудовою симпатичної регуляції з центрального на периферійний контур. Через 7 діб ΔX відновлювався до значень контролю, а ЧСС і ІН теж від початкових показників

не відрізнялися. Через 28 діб, порівняно з контролем, знов спостерігалось зростання ΔX на 40 % ($p < 0,05$), зменшення ЧСС на 10,4 % ($p < 0,05$) й ІН у 2,3 раза ($p < 0,05$). Усі результати підтверджуються і розрахунковими показниками: ІВР, ВПР, ПАПР. Такі результати вказують на високий ризик аритмій, раптової смерті у цій групі тварин, що можливо пов'язано із розвитком кардіоміопатії, кардіосклерозу та серцевої недостатності. Найуразливішим періодом за цих умов розвитку патологічного процесу є 28 доба.

У 3 серії тварин через 1 добу, порівняно з контролем, відмічено достовірні зміни усіх показників (зросла Мо на 22,1 %, зменшилася АМо у 2,1 раза, зріс ΔX у 3,2 раза, зменшилися ЧСС на 22,2 % й ІН у 8,2 раза). Через 3 доби показники значно покращувалися за рахунок централізації управління серцевим ритмом (зростала АМо, порівняно з попереднім терміном, у 3,1 раза), що допомогло відновити регуляторні механізми. Через 7 діб картина знову погіршувалася: збільшився вплив парасимпатичної ланки автономної нервової системи (ΔX – на 75 %) більшою мірою, ніж симпатичного (Мо зменшилася на 9,2 %), що спричинило зменшення ІН на 79,8 % ($p < 0,05$), порівняно з початковими даними цієї серії. Погіршення регуляторних процесів відмічено через 14 діб і такі ж зміни залишалися до кінця експерименту. Регуляторне забезпечення серцевим ритмом з боку автономної нервової системи було значно гіршим, ніж у 1 серії щурів. Усі результати підтверджуються і розрахунковими показниками: ІВР, ВПР, ПАПР. Уразливими періодами за цих умов розвитку патологічного процесу є 1 доба, і період від 7 до 28 доби.

У 4 серії тварин найгіршими періодами виявилася терміни через 7 діб (зросла Мо на 27,4 %, зменшилася АМо на 80,3 %, зріс ΔX на 69,8 %, зменшилися ЧСС на 27,6 % і ІН у 4,1 раза) і через 28 діб (зросла Мо на 12 %, зменшилася АМо на 48,6 %, зріс ΔX на 23,8 %, зменшилися ЧСС на 12,3 % і ІН у 2,2 раза). Усі результати підтверджуються і розрахунковими показниками: ІВР, ВПР, ПАПР.

ВИСНОВКИ

Виявлено різницю у забезпеченні автономної регуляції серцевого ритму в тварин, які зазнали стресу і кастрації, що може викликати найбільше ураження серця при надмірному виділенні адреналіну. Для тварин, які знаходяться у звичайних умовах, – до кінця 3 доби; для тварин, які ведуть малорухомий спосіб життя, – 28 доба; для тварин, які зазнали кастрації, – 1 доба і період від 7 до 28 доби. У тварин із комбінованою патологією найуразливішими є 7 і 28 доби.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Golbidi S. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes / S. Golbidi, J. C. Frisbee, I. Laher // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2015. – Vol. 308 (12). – P. 1476–1498.
2. Stress and inflammation in coronary artery disease: A review psychoneuroendocrineimmunology-based / M. Fioranelli, A. G. Bottaccioli, F. Bottaccioli [at al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – No. 9. – P. 2031.
3. Kivimäki M. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease / M. Kivimäki, A. Steptoe // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2018. – No. 15 (4). – P. 215–229.
4. Salama A. The cardio and renoprotective role of ginseng against epinephrine-induced myocardial infarction in rats: Involvement of angiotensin II type 1 receptor/protein kinase C / A. Salama, D. Mansour, R. Hegazy // *Toxicol. Rep.* – 2021. – No. 8. – P. 908–919.
5. The expression of thioredoxin-1 in acute epinephrine stressed mice / J. J. Jia, X. S. Zeng, K. Li [at al.] // *Cell. Stress. Chaperones.* – 2016. – No. 21. – P. 935–941.
6. Cardioprotective capacity of a novel (E)-N'-(1-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)ethylidene)-4-methylbenzenesulfonohydrazide against isoproterenol-induced myocardial infarction by moderating biochemical, oxidative stress, and histological parameters / E. Khdhiri, K. Mnafigui, M. Ncir [at al.] // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2021. – No. 35 (6). – P. e22747.
7. Шеремет І. В. Формування здорового способу життя як складова фізичної культури і спорту / І. В. Шеремет // *Наукові записки: серія педагогіка.* – 2014. – № 2. – С. 146–151.

REFERENCES

1. Golbidi S, Frisbee JC, Laher I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;308(12): H1476-1498.
2. Fioranelli M, Bottaccioli AG, Bottaccioli F, Bianchi M, Rovesti M., Rocca MG. Stress and inflammation in coronary artery disease: A review psychoneuroendocrineimmunology-based. *Front Immunol.* 2018;9: 2031.
3. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(4): 215-29.
4. Salama A, Mansour D, Hegazy R. The cardio and renoprotective role of ginseng against epinephrine-induced myocardial infarction in rats: Involvement of angiotensin II type 1 receptor/protein kinase C. *Toxicol Rep.* 2021;8: 908-19.
5. Jia JJ, Zeng XS, Li K, Ma LF, Chen L, Song XQ. The expression of thioredoxin-1 in acute epinephrine stressed mice. *Cell Stress Chaperones.* 2016;2: 935-941.
6. Khdhiri E, Mnafigui K, Ncir M, Feriani A, Ghazouani L, Hajji R, Jallouli D, Abid M, Jamoussi K, Allouche N, Ammar H, Abid S. Cardioprotective capacity of a novel (E)-N'-(1-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)ethylidene)-4-methylbenzenesulfonohydrazide against isoproterenol-induced myocardial infarction by moderating biochemical, oxidative stress, and histological parameters. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021;35(6): e22747.

8. Chronic administration of corticosterone impairs LH signal transduction and steroidogenesis in rat Leydig cells / B. Sankar, R. Maran, R. Sivakumar [at al.] // *J. Steroid Biochem.* – 2000. – No. 72 (3–4). – P. 155–162.
9. Денефіль О. В. Зміни автономного балансу серцевого ритму тварин при дії адреналіну за різних типів погоди / О. В. Денефіль // *Запорізький медичний журнал.* – 2008. – № 4. – С. 14–15.
10. Денефіль Ольга Володимирівна (UA); Міц Рина Романівна (UA) Спосіб моделювання хронічного іммобілізаційного стресу, підсиленого дією гострого стресу. Патент на корисну модель № 99821. Номер заявки: u201414143. Дата подання заявки: 29.12.2014. Дата, з якої є чинними права: 25.06.2015 МПК: G09B 23/28 (2006.01). Патент опубліковано 25.06.2015, бюл. № 12/2015
11. Aloisi A. M. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats / A. M. Aloisi, I. Ceccarelli, P. Fiorenzani // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2003. – No. 1007 (1). – P. 232–237.
12. Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization / S. Joshi, S. Shaikh, S. Ranpura, V. Khole // *Reproduction.* – 2003. – No. 125 (4). – P. 495–507.
13. Baeovsky R. M. Methodical recommendations use kardivar system for determination of the stress level and estimation of the body adaptability standards of measurements and physiological interpretation. 2008. – P. 1–42.

7. Sheremet IV. Healthy lifestyle as a component of physical training and sport. *Naukovi zapysky: seriya pedahohika.* 2014;2: 146-51. Ukrainian.
8. Sankar B, Maran R, Sivakumar R, Govindarajulu P, Balasubramanian K. Chronic administration of corticosterone impairs LH signal transduction and steroidogenesis in rat Leydig cells. *J. Steroid Biochem.* 2000;72(3-4): 155-62.
9. Denefil OV. Autonomic balance changes of heart rate in animals at adrenaline action and different weather types. *Zaporiz me zhurnal.* 2008;4: 14-5. Ukrainian.
10. Patent No. 99821 IPC: G 09 B 23/28; Method of chronic immobilization stress simulating, strengthened by the acute stresses. Denefil OV, Mitz IR. No. u201414143; Bul. No 12. Ukrainian.
11. Aloisi AM. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2003;1007(1): 232-7.
12. Joshi S. Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization. *Reproduction.* 2003;125(4): 495-507.
13. Baeovsky RM. Methodical recommendations use kardivar system for determination of the stress level and estimation of the body adaptability standards of measurements and physiological interpretation. 2008; 1-42.

Отримано 10.10.22