

©Р. Б. ДРУЗЮК, О. В. ДЕНЕФІЛЬ

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

Вплив кастрації на розвиток адреналінового ушкодження серця в щурів, які зазнали хронічного гіподинамічного стресу

Мета роботи: оцінити вплив кастрації на розвиток окиснювальних процесів та морфологічних змін у серці щурів, які зазнали хронічного стресу, при адреналіновому ушкодженні серця (АУС).

Матеріали і методи. Досліди виконано на 120 білих щурах-самцях лінії Вістар. Усі тварини були розділені на дві серії: 1 – стрес, 2 – кастрація і стрес. Для відтворення АУС щурам вводили одноразово внутрішньочеревно 0,18 % розчин адреналіну гідротартрату з розрахунку 0,5 мг/кг маси (фармацевтична фірма “Дарниця”, Україна). Оцінювали розвиток окиснювального стресу та морфологічні зміни у серці в контролі, через 1, 3, 7, 14 і 28 днів після введення адреналіну.

Результати досліджень та їх обговорення. Кастрація і стрес у тварин II серії, порівняно з I серією щурів, які зазнали тільки стресу, спричинила зменшення продуктів перекисного окиснення ліпідів, але значне збільшення окисно модифікованих протеїнів. Супероксиддисмутазна активність у II серії зросла, а каталазна активність значно зменшилася. Адреналін призвів до найбільшого накопичення ТБК-активних продуктів: у тварин, які зазнали стресу – через 14 днів, а кастрації і стресу – через 1 добу. Ступінь накопичення окисно модифікованих протеїнів вираженіший у тварин, які зазнали стресу, але абсолютні значення значно більші у щурів, які були попередньо кастровані. У I серії тварин після ін'єкції адреналіну зросла супероксиддисмутазна, але зменшилася каталазна активність. У II серії тварин активність антиоксидантів збільшилася, але залишилася значно меншою, порівняно з показниками I серії щурів. Морфологічні зміни вказували на значне ушкодження міокарда і судинної стінки обох серій тварин. Кастрація спричинює більші порушення окиснювальних процесів у серці щурів, які зазнали хронічного гіподинамічного стресу, при розвитку адреналінового ушкодження міокарда.

Ключові слова: серце; щури-самці; адреналін; окиснювальний стрес; морфологічні зміни; гіподинамія; кастрація.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Однією з найактуальніших проблем медицини сьогодення в Україні й усьому світі є стрес. За останні місяці зросла кількість людей, які тривалий час знаходяться у малорухомому положенні. Такі часто повторювані ситуації можуть в майбутньому призвести до розвитку порушень серцево-судинної системи. Енергодефіцит, розвиток окиснювального стресу можуть спричинити розвиток скоротливої дисфункції, аритмій і появу раптової смерті [1, 2].

Оскільки при стресі виділяється надмірна концентрація адреналіну та норадреналіну, то однією з моделей відтворення серцево-судинної патології є катехоламінова [3, 4, 5]. Другою проблемою сучасності є малорухомих спосіб життя, гіподинамія, що також є фактором ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи. Також у світі зростає поширення чоловічого безпліддя. Доведено, що стрес у тварин викликає пригнічення синтезу тестостерону та сперматогенезу [6, 7, 8] і призводить до розвитку серцево-судинної патології [9], що можна в експерименті моделювати шляхом пригнічення дії гормону або кастрацією. Тому дослідження впливу гіподинамії і кастрації при адреналіновому ушкодженні серця є актуальним.

Мета роботи: оцінити вплив кастрації на розвиток окиснювальних процесів та морфологічних змін у серці щурів, які зазнали хронічного стресу, при адреналіновому ушкодженні серця (АУС).

Матеріали і методи. Досліди виконано на 120 білих щурах-самцях лінії Вістар, яких утримували в одному приміщенні на стандартному раціоні та режимі віварію. Усі тварини були розділені на дві серії: 1 – стрес, 2 – кастрація і стрес. Для відтворення АУС щурам вводили одноразово внутрішньочеревно 0,18 % розчин адреналіну гідротартрату з розрахунку 0,5 мг/кг маси (фармацевтична фірма “Дарниця”, Україна) [10]. Така доза адреналіну викликає достовірні регуляторні зміни функціонування серцево-судинної системи за будь-яких умов зовнішнього середовища уже через 1 годину після введення 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 місяців [11].

На момент початку відтворення АУС 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 евтаназію тварин. Експериментальне моделювання зменшення рівня статевих гормонів у щурів здійснювали за допомогою кастрації під тіопентал-натрієвим знеболення (40 мг/кг) хірургічно за методом Я. Д. Кіршенבלата через серединний розтин передньої черевної стінки [12, 13].

Усі експерименти проводили в першій половині дня при температурі 18–22 °С, 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, 18.03.1986 р.), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Евтаназію щурів здійснювали тотальним кровопусканням з серця після попереднього тіопентал-натрієвого наркозу (60 мг×кг⁻¹ маси тіла тварини внутрішньочеревно).

У серці тварин визначали концентрацію дієнових і трієнових кон'югатів (ДК, ТК), ТБК-активних продуктів (ТБК-ап), основ Шиффа (ОШ), вміст окиснювально-модифікованих протеїнів (ОМП), активність супероксиддисмутази (СОД) та каталази.

Концентрацію ДК, ТК і ОШ визначали за методикою [14], яка базується на тому, що гідропероксиди, екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю, мають певний максимум поглинання для ДК при $\lambda = 232$ нм, для ТК – при $\lambda = 278$ нм, для ОШ – при $\lambda = 400$ нм. Вміст дієнових і трієнових кон'югатів, основ Шиффа виражали в ум од./мг. ТБК-ап визначали при довжині хвилі 535 нм за методикою [14], виражали в мікромольх на кілограм (мкмоль/кг).

Метод визначення окисної модифікації протеїнів заснований на взаємодії окиснених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ) з утворенням 2,4-динітрофенілгідразонів [15]. Кетон-динітро-фенілгідразони нейтрального характеру ресструються при $\lambda = 370$ нм (ОМП₃₇₀), кетон-динітро-фенілгідразони основного характеру – при $\lambda = 430$ нм (ОМП₄₃₀), альдегід-динітрофенілгідразони нейтрального характеру – при $\lambda = 530$ нм (ОМП₅₃₀), виражається в нмоль/мг білка.

Супероксиддисмутазну активність (СОД) у гомогенаті серця визначали за методикою [14], виражали в умовних одиницях на 1 г. Каталазну активність (Кат) у гомогенаті серця та сироватці крові визначали за методикою [14], виражали в мкат/кг.

Для морфологічного дослідження також були взяті поперечні зрізи серця, зроблені на рівні обох шлуночків. Препарати відбирали відразу після забору крові із серця тварини, фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Не раніше ніж

через два тижні, препарати промивали у водопровідній воді і витримували в спирті, заливали в парафінові блоки. Зрізи фарбували азантрихромом і досліджували під світловим мікроскопом [16].

Достовірність отриманих відмінностей між результатами (мінімальний рівень значущості $p < 0,05$) оцінювали за допомогою критеріїв Крускала–Уолліса та Ньюмена–Кейлса (програма BioStat, AnalystSoft Inc.). Усі результати представлені в $M \pm \sigma$.

Результати досліджень та їх обговорення.

Продукти перекисного окиснення ліпідів мали такі зміни (табл. 1). При аналізі показників у I серії щурів через 1 добу після ін'єкції адреналіну, порівняно з контролем серії, відмічено збільшення ДК на 35,1 % ($p < 0,001$), збільшення ТК – на 76,0 % ($p < 0,001$), збільшення ТБК-ап на 9,0 % ($p < 0,05$) і зниження ОШ на 33,0 % ($p < 0,001$). Через 3 доби АУС, порівняно з контролем серії, показники ДК зменшилися на 48,5 % ($p < 0,001$), ТК зросли на 36,0 % ($p < 0,001$), ОШ – на 34,1 % ($p < 0,001$), ТБК-ап підвищилися на 24,5 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, ДК були меншими у 2,6 рази ($p < 0,001$), ТК – на 22,7 % ($p < 0,001$), а інші показники – більшими (ОШ – у 2,0 рази ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 14,2 % ($p < 0,001$)). Через 7 діб АПС, порівняно з контролем серії, показники ДК зменшилися на 45,8 % ($p < 0,001$), ТК – у 2,0 рази ($p < 0,001$), ОШ – у 2,1 рази ($p < 0,001$), ТБК-ап збільшилися на 49,9 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами після 3 діб АУС, ТК були збільшені у 2,7 рази ($p < 0,001$), ОШ – у 2,8 рази ($p < 0,001$), ТБК-ап зросли на 20,3 % ($p < 0,001$). Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем серії, ДК були меншими на 38,5 % ($p < 0,001$), ОШ – на 44,1 % ($p < 0,001$), а ТК збільшилися на 12,0 % ($p < 0,05$), ТБК-ап – на 75,7 % ($p < 0,001$). Усі показники були збільшені, порівняно з результатами, отриманими через 7 днів після ін'єкції адреналіну (ДК на 13,4 % ($p < 0,001$), ТК – у 2,2 рази ($p < 0,001$), ОШ – на 16,3 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 17,3 % ($p < 0,001$)). Через 28 діб АУС, порівняно з контролем серії, ДК були меншими на 43,0 % ($p < 0,001$), ОШ – у 2,0 рази ($p < 0,001$), а збільшилися ТБК-ап – на 56,4 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами після 14 діб АПС, ТК були меншими на 17,6 % ($p < 0,001$), ОШ – на 11,0 % ($p < 0,001$), і ТБК-ап – на 11,0 % ($p < 0,001$).

При аналізі показників у II серії щурів через 1 добу після ін'єкції адреналіну, порівняно з контролем серії, відмічено зменшення ДК на 25,0 % ($p < 0,001$), збільшення ТК – у 2,0 рази ($p < 0,001$), зниження ОШ на 74,7 % ($p < 0,001$). Через 3 доби АУС, порівняно з контролем серії, показники ДК

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1. Зміни вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів у серці щурів при розвитку адреналінового ушкодження серця (M ± σ, n=10)

Група	Показник			
	ДК, ум од./мг	ТК, ум од./мг	ОШ, ум од./мг	ТБК-ап, мкмоль/кг
Серія I – стрес				
Контроль (стрес)	3,30 ± 0,25	2,58 ± 0,11	1,79 ± 0,07	3,67 ± 0,10
1 доба АУС	4,46 ± 0,22*	4,54 ± 0,22*	1,20 ± 0,04*	4,00 ± 0,24*
3 доби АУС	1,70 ± 0,13***	3,51 ± 0,22***	2,40 ± 0,10***	4,57 ± 0,16***
7 діб АУС	1,79 ± 0,10*	1,29 ± 0,12***	0,86 ± 0,02***	5,50 ± 0,15***
14 діб АУС	2,03 ± 0,11***	2,89 ± 0,20***	1,00 ± 0,02***	6,45 ± 0,24***
28 діб АУС	1,88 ± 0,13*	2,38 ± 0,16**	0,89 ± 0,02***	5,74 ± 0,25***
Серія II – кастрація+стрес				
Контроль (кастрація+стрес)	0,96 ± 0,06#	0,59 ± 0,04#	1,74 ± 1,60	3,38 ± 0,11#
1 доба АУС	0,72 ± 0,04*#	1,18 ± 0,10*#	0,44 ± 0,03*#	5,77 ± 0,24#
3 доби АУС	0,38 ± 0,07***#	0,38 ± 0,02***#	0,48 ± 0,02*#	4,32 ± 0,12***
7 діб АУС	0,65 ± 0,04***#	0,78 ± 0,06***#	0,39 ± 0,03***#	3,84 ± 0,12***#
14 діб АУС	1,68 ± 0,14***#	3,07 ± 0,30***	1,21 ± 0,06***#	4,13 ± 0,13***#
28 діб АУС	0,35 ± 0,03***#	0,71 ± 0,10***#	0,51 ± 0,04***#	3,39 ± 0,33***#

Примітки: 1. * – вірогідні відмінності з контролем в межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії 1.

зменшилися на 60,4 % (p<0,001), ТК – на 35,6 % (p<0,001), ОШ – на 72,4 % (p<0,001), ТБК-ап підвищилися на 27,8 % (p<0,001). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, ДК були меншими на 47,2 % (p<0,001), ТК – на 67,8 % (p<0,001), ТБК-ап – на 25,1 % (p<0,001). Через 7 діб АУС, порівняно з контролем серії, показники ДК зменшилися на 32,3 % (p<0,001), ОШ – на 77,6 % (p<0,001), ТК збільшилися – у 2,0 рази (p<0,001), ТБК-ап – на 13,6 % (p<0,001). Порівняно з результатами після 3 діб АУС, ДК були збільшені на 71,0 % (p<0,001), ТК – у 2,0 рази (p<0,001), ОШ зменшилися на 18,7 % (p<0,001), ТБК-ап – на 11,1 % (p<0,001). Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем серії, ДК були більшими на 75,0 % (p<0,001), ТК – у 5,2 рази (p<0,001), ТБК-ап – на 22,2 % (p<0,001), ОШ зменшилися на 30,5 % (p<0,001). Усі показники були збільшені, порівняно з результатами, отриманими через 7 діб після ін'єкції адреналіну (ДК у 2,6 рази (p<0,001), ТК – у 3,9 рази (p<0,001), ОШ – у 3,1 рази (p<0,001), ТБК-ап – на 7,5 % (p<0,05)). Через 28 діб АУС, порівняно з контролем серії, ДК були

меншими на 63,5 % (p<0,001) і ОШ – на 70,7 % (p<0,001). Порівняно з результатами після 14 діб АУС, ДК були меншими на 63,5 % (p<0,001), ТК – на 76,9 % (p<0,001), ОШ – на 57,8 % (p<0,001), і ТБК-ап – на 17,9 % (p<0,001).

Коли ми порівняли результати I та II серій, ми побачили, що кастрація і стрес призвели до зниження рівня ДК на 70,9 % (p<0,001) ТК – на 77,1 % (p<0,001), ТБК-ап – на 7,9 % (p<0,05). Через 1 добу після ін'єкції адреналіну у II серії щурів були меншими показники ДК на 83,8 % (p<0,001) ТК – на 74,0 % (p<0,001), ОШ – на 63,3 % (p<0,001), більшими ТБК-ап – на 44,2 % (p<0,001). Через 3 доби після ін'єкції адреналіну у II серії щурів були меншими ДК на 77,6 % (p<0,001) ТК – на 89,2 % (p<0,001), ОШ – на 80,0 % (p<0,001), ТБК-ап – на 5,5 % (p<0,05). Через 7 діб після ін'єкції адреналіну у II серії щурів були меншими показники ДК на 63,7 % (p<0,001) ТК – на 39,5 % (p<0,001), ОШ – на 54,6 % (p<0,001), ТБК-ап – на 30,2 % (p<0,001). Через 14 діб після ін'єкції адреналіну у II серії щурів були меншими показники ДК на 17,2 % (p<0,001) і ТБК-ап – на 36,0 % (p<0,001), вищи-

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ми ОШ на 21,0 % ($p < 0,001$). Через 28 днів після ін'єкції адреналіну у II серії щурів були меншими значення ДК на 81,4 % ($p < 0,001$), ТК – на 70,2 % ($p < 0,001$), ОШ – на 42,7 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 40,9 % ($p < 0,001$).

Отримані результати вказують на більше ушкодження ліпідів при розвитку АПС у тварин контрольної серії. Кастрація і стрес, навпаки, мають протекторний ефект.

При аналізі показників ОМП (табл. 2) у I серії щурів через 1 добу після введення адреналіну, порівняно з контролем, ОМП₃₇₀ збільшилися на 18,9 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 51,0 % ($p < 0,001$), ОМП₅₃₀ – на 38,6 % ($p < 0,001$). Через 3 доби після введення адреналіну ОМП₃₇₀ збільшилися на 21,0 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 44,8 % ($p < 0,001$), ОМП₅₃₀ – на 80,7 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, тільки ОМП₅₃₀ були більшими на 30,4 % ($p < 0,001$). Через 7 днів після введення адреналіну ОМП₃₇₀ збільшилися на 48,2 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 51,0 % ($p < 0,001$), ОМП₅₃₀ – на 59,3 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, ОМП₃₇₀ були

більшими на 22,6 % ($p < 0,001$), ОМП₅₃₀ – меншими на 11,9 % ($p < 0,001$). Через 14 днів після введення адреналіну, порівняно з контролем, ОМП₃₇₀ збільшилися на 52,6 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 89,6 % ($p < 0,001$), ОМП₅₃₀ – на 55,7 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, тільки ОМП₄₃₀ були більшими на 25,5 % ($p < 0,001$). Через 28 днів після введення адреналіну ОМП₃₇₀ збільшилися на 69,5 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 87,5 % ($p < 0,001$), ОМП₅₃₀ – на 82,1 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, тільки ОМП₅₃₀ були більшими на 17,0 % ($p < 0,001$).

При аналізі показників ОМП у II серії щурів через 1 добу після введення адреналіну, порівняно з контролем, ОМП₃₇₀ збільшилися на 32,4 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 31,3 % ($p < 0,001$), ОМП₅₃₀ – на 41,6 % ($p < 0,001$). Через 3 доби після введення адреналіну тільки ОМП₅₃₀ збільшилися на 6,2 % ($p < 0,05$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, ОМП₃₇₀ зменшилися на 28,6 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 20,6 % ($p < 0,001$), ОМП₅₃₀ – на 25,0 % ($p < 0,001$). Через 7 днів після введення адреналіну, порівняно з контролем,

Таблиця 2. Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у серці щурів при розвитку адреналінового ушкодження серця ($M \pm \sigma$, $n=10$)

Група	Показник		
	ОМП ₃₇₀ , нмоль/мг білка	ОМП ₄₃₀ , нмоль/мг білка	ОМП ₅₃₀ , нмоль/мг білка
Серія I – стрес			
Контроль (стрес)	0,095 ± 0,007	0,096 ± 0,008	0,140 ± 0,010
1 доба АУС	0,113 ± 0,009*	0,145 ± 0,009*	0,194 ± 0,011*
3 доби АУС	0,115 ± 0,011*	0,139 ± 0,006*	0,253 ± 0,012***
7 днів АУС	0,141 ± 0,010***	0,145 ± 0,008*	0,223 ± 0,010***
14 днів АУС	0,145 ± 0,009*	0,182 ± 0,011***	0,218 ± 0,009*
28 днів АУС	0,161 ± 0,009*	0,180 ± 0,009*	0,255 ± 0,010***
Серія II – кастрація+стрес			
Контроль (кастрація+стрес)	0,346 ± 0,014#	0,451 ± 0,011#	0,536 ± 0,015#
1 доба АУС	0,458 ± 0,010*.#	0,592 ± 0,014*.#	0,759 ± 0,013*.#
3 доби АУС	0,327 ± 0,009**.#	0,470 ± 0,012**.#	0,569 ± 0,012***.#
7 днів АУС	0,252 ± 0,011***.#	0,466 ± 0,009#	0,642 ± 0,008***.#
14 днів АУС	0,434 ± 0,010***.#	0,480 ± 0,015*.#	0,642 ± 0,010*.#
28 днів АУС	0,348 ± 0,012**.#	0,456 ± 0,016#	0,787 ± 0,015***.#

Примітки: 1. * – вірогідні відмінності з контролем в межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії I.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ОМП₃₇₀ зменшилися на 27,2 % (p<0,001), ОМП₄₃₀ – не змінилися, а ОМП₅₃₀ збільшилися на 19,8 % (p<0,001). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, ОМП₃₇₀ зменшилися на 22,9 % (p<0,001), а ОМП₅₃₀ зросли на 12,8 % (p<0,001). Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем, ОМП₃₇₀ збільшилися на 25,4 % (p<0,001), ОМП₄₃₀ – на 6,4 % (p<0,05), ОМП₅₃₀ – на 19,8 % (p<0,001). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, тільки ОМП₃₇₀ були більшими на 72,2 % (p<0,001). Через 28 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем, тільки ОМП₅₃₀ збільшилися на 46,8 % (p<0,001). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, ОМП₃₇₀ зменшилися на 24,7 % (p<0,001), ОМП₅₃₀ зросли на 22,6 % (p<0,001).

Коли ми порівняли результати I та II серій, то побачили, що кастрація і стрес призвели до значного зростання ОМП: ОМП₃₇₀ були більшими у 3,6 раза (p<0,001), ОМП₄₃₀ – у 4,7 раза (p<0,001), ОМП₅₃₀ – у 3,8 раза (p<0,001). Такий ефект спостерігався і протягом усього розвитку АПС. Через 1 добу після ін'єкції адреналіну в I серії щурів були меншими

показники ОМП₃₇₀ – у 4,0 рази (p<0,001), ОМП₄₃₀ – у 4,1 рази (p<0,001), ОМП₅₃₀ – у 3,9 рази (p<0,001). Через 3 доби після ін'єкції адреналіну у I серії щурів були меншими ОМП₃₇₀ – у 2,8 рази (p<0,001), ОМП₄₃₀ – у 3,4 рази (p<0,001), ОМП₅₃₀ – у 2,2 рази (p<0,001). Через 7 діб після ін'єкції адреналіну у I серії щурів були меншими ОМП₃₇₀ – на 78,7 % (p<0,001), ОМП₄₃₀ – у 3,2 рази (p<0,001), ОМП₅₃₀ – у 2,9 рази (p<0,001). Через 14 діб після ін'єкції адреналіну у I серії щурів були меншими ОМП₃₇₀ – у 3,0 рази (p<0,001), ОМП₄₃₀ – у 2,6 рази (p<0,001), ОМП₅₃₀ – у 2,9 рази (p<0,001). Через 28 діб після ін'єкції адреналіну у I серії щурів були меншими значення ОМП₃₇₀ – у 2,2 рази (p<0,001), ОМП₄₃₀ – у 2,5 рази (p<0,001), ОМП₅₃₀ – у 3,1 рази (p<0,001).

Отримані результати вказують на більше пошкодження білків при розвитку АПС у тварин, які зазнали попередньо кастрації і стресу, а у контрольній серії такий ефект був вираженим менше.

Зміни СОД і каталазної активності подано у таблиці 3. У I серії щурів через 1 добу після введення адреналіну, порівняно з контролем, СОД збільшилася на 41,1 % (p<0,001), Кат зменшилася на 30,9 % (p<0,001). Через 3 доби після введення

Таблиця 3. Зміни активності антиоксидантів у серці щурів при розвитку адреналінового ушкодження серця (M ± σ, n=10)

Група	Показник	
	супероксиддисмутазна активність, пит. од./г	каталазна активність, мкат/кг
Серія I – стрес		
Контроль (стрес)	1,51 ± 0,15	3,50 ± 0,14
1 доба АУС	2,13 ± 0,03*	2,42 ± 0,07*
3 доби АУС	3,55 ± 0,23**	1,71 ± 0,07**
7 діб АУС	3,38 ± 0,11*	1,72 ± 0,11*
14 діб АУС	3,44 ± 0,13*	1,79 ± 0,06*
28 діб АУС	4,18 ± 0,31**	1,56 ± 0,04**
Серія II – кастрація+стрес		
Контроль (кастрація+стрес)	1,84 ± 0,01#	1,16 ± 0,01#
1 доба АУС	2,04 ± 0,02*#	1,32 ± 0,12*#
3 доби АУС	1,99 ± 0,10*#	1,27 ± 0,09*#
7 діб АУС	2,02 ± 0,09*#	1,29 ± 0,05*#
14 діб АУС	2,06 ± 0,05*#	1,32 ± 0,03*#
28 діб АУС	2,00 ± 0,04*#	1,31 ± 0,08*#

Примітки: 1. * – вірогідні відмінності з контролем в межах серії; ** – вірогідні відмінності з результатами попереднього терміну дослідження в межах серії; # – вірогідні відмінності з відповідним терміном серії I.

адреналіну СОД збільшилася у 2,3 раза ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 51,1 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, СОД зросла на 66,7 % ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 29,3 % ($p < 0,001$). Через 7 діб після введення адреналіну СОД збільшилася у 2,2 раза ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 50,9 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, показники не змінилися. Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем, СОД збільшилася у 2,3 раза ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 48,9 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, показники не змінилися. Через 28 діб після введення адреналіну СОД збільшилася у 2,8 раза ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 55,4 % ($p < 0,001$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, СОД збільшилася на 21,5 % ($p < 0,001$), Кат зменшилася на 12,8 % ($p < 0,001$).

У II серії щурів через 1 добу після введення адреналіну, порівняно з контролем, СОД збільшилася на 10,9 % ($p < 0,01$), Кат – на 13,8 % ($p < 0,001$). Через 3 доби після введення адреналіну СОД зросла на 8,1 % ($p < 0,01$), Кат – на 9,5 % ($p < 0,01$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, показники не змінилися. Через 7 діб після введення адреналіну СОД збільшилася на 9,8 % ($p < 0,01$), Кат – на 11,2 % ($p < 0,01$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, показники не змінилися. Через 14 діб після введення адреналіну, порівняно з контролем, СОД збільшилася на 12,0 % ($p < 0,002$), Кат – на 13,8 % ($p < 0,01$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, показники не змінилися. Через 28 діб після введення адреналіну СОД збільшилася на 8,7 % ($p < 0,01$), Кат – на 12,9 % ($p < 0,01$). Порівняно з результатами, що отримані в попередній термін дослідження, показники не змінилися.

Коли ми порівняли результати I та II серій, то побачили, що кастрація і стрес призвели до значного зростання СОД на 21,8 % ($p < 0,001$), але зменшення Кат на 66,9 % ($p < 0,001$). Через 1 добу після ін'єкції адреналіну у II серії щурів були меншими СОД на 4,2 % ($p < 0,05$), Кат – на 45,4 % ($p < 0,001$). Через 3 доби після ін'єкції адреналіну у II серії щурів були меншими СОД на 43,9 % ($p < 0,001$), Кат – на 25,7 % ($p < 0,001$). Через 7 діб після ін'єкції адреналіну у II серії щурів були меншими СОД на 40,2 % ($p < 0,001$), Кат – на 25,0 % ($p < 0,001$). Через 14 діб після ін'єкції адреналіну у II серії щурів були меншими СОД на 40,1 % ($p < 0,001$), Кат

– на 26,3 % ($p < 0,001$). Через 28 діб після ін'єкції адреналіну у II серії щурів були меншими СОД на 52,1 % ($p < 0,001$), Кат – на 16,0 % ($p < 0,001$).

Отже, кастрація і стрес спричинили зниження антиоксидантної активності. АПС у I серії щурів викликало активацію СОД, але зниження Кат, а у II серії – активацію обох досліджуваних антиоксидантних ферментів, хоча й у жоден досліджуваний термін значення II серії не досягали показників I серії щурів.

Досліджені біохімічні зміни в серці супроводжувалися змінами структурних компонентів міокарда. Спостерігалися виражені судинні розлади, набряк адвентиції, перивазальний набряк, ушкодження ендотеліоцитів, розширення просвітів гемікапілярів, повнокрів'я судин, стази, крововиливи, склерозування стінок артерій і венул. Також відмічено деструктивні зміни кардіоміоцитів. Вони були набряклі, частково перескорочені, некротичні, в окремих полях зору відмічено міоцитоліз. Відмічено набряк строми.

При вивченні гістологічних препаратів серця тварин I і II серії відмічено наступне. Через 1 добу після введення адреналіну (рис. 1) у щурів I серії було вираженіше розростання сполучної тканини, набряк строми, набряк стінок артерій, порушення цілісності ендотелію, а у II серії (рис. 2) – вираженіший набряк кардіоміоцитів.

Через 3 доби після введення адреналіну у щурів I серії (рис. 3) мікроскопічно було виявлене вираженіший набряк кардіоміоцитів, розростання сполучної тканини навколо судин. Відмічено внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів. У II серії щурів (рис. 4) у судинах спостерігалось порушення ендотелію, утворення пристінкових тромбів. Відмічено набряк стінки артерій.

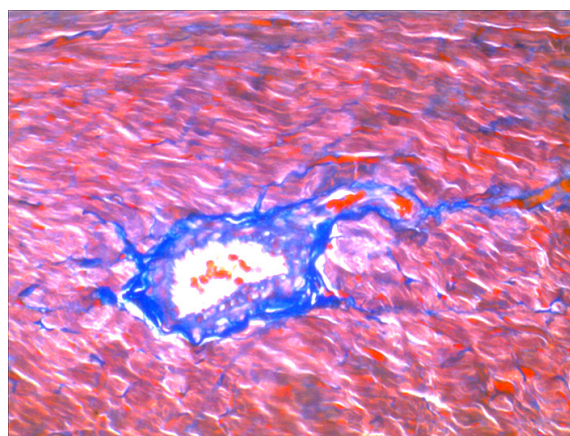


Рис. 1. Структурні зміни в серці тварин I серії, 1 доба після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихомом $\times 200$.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

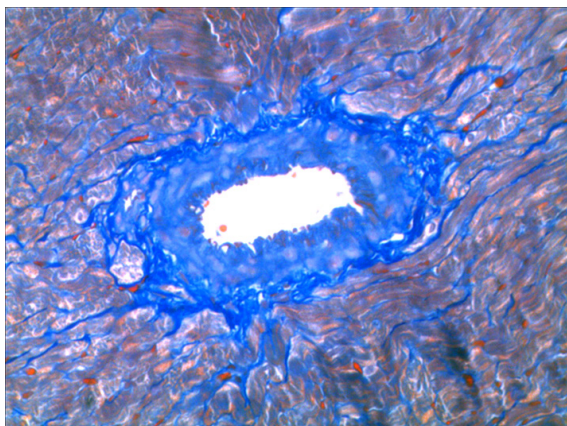


Рис. 2. Структурні зміни в серці тварин II серії, 1 доба після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихромом x 200.

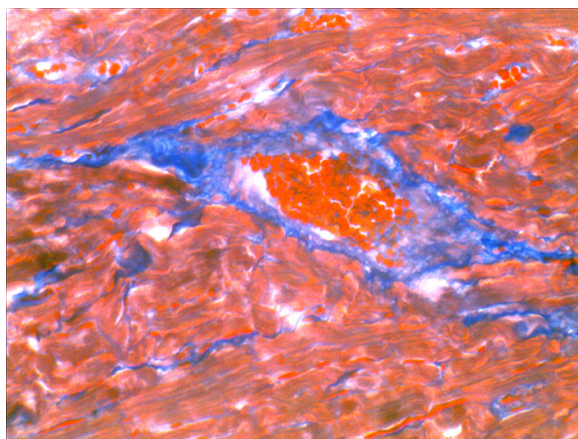


Рис. 3. Структурні зміни в серці тварин I серії, 3 доби після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихромом x 200.

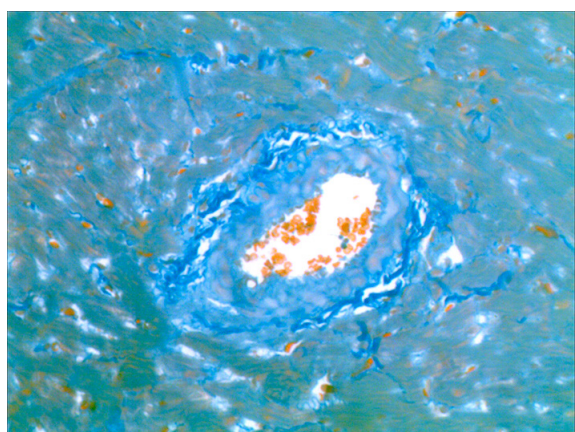


Рис. 4. Структурні зміни в серці тварин II серії, 3 доби після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихромом x 400.

Через 7 дів після введення адреналіну мікроскопічно у міокарді щурів обох серій відмі-

чено ушкодження ендотелію, порушення тинкторіальних властивостей міокарда, перескорочення кардіоміоцитів, набряк строми. У I серії (рис. 5) у судинах відмічено наявність тромбів, фіброзування стінок артерій. У II серії щурів (рис. 6) мікроскопічно спостерігався фіброз адвентицію. У судинах не відмічено формених елементів крові.

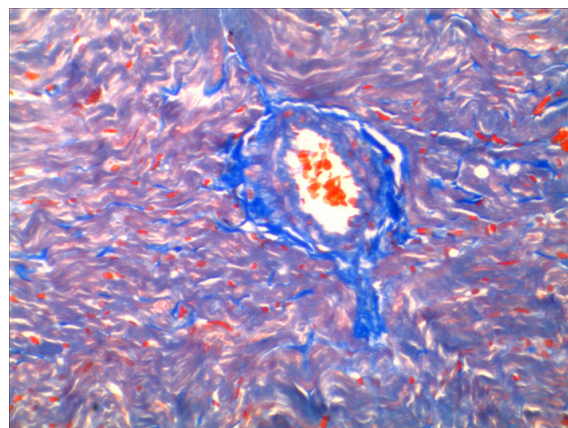


Рис. 5. Структурні зміни в серці тварин I серії, 7 дів після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихромом x 200.

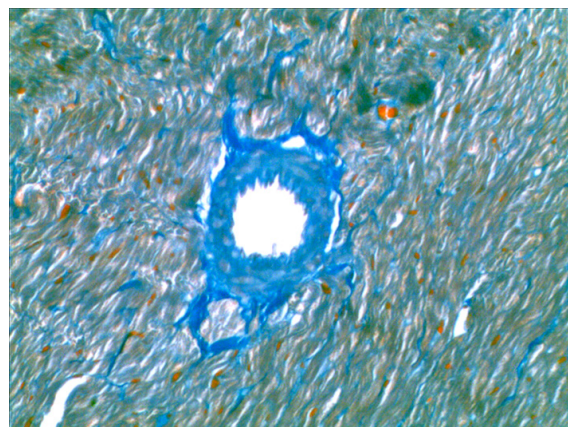


Рис. 6. Структурні зміни в серці тварин II серії, 7 дів після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихромом x 200.

Через 14 дів після введення адреналіну мікроскопічно у міокарді щурів I серії (рис. 7) було вираженіше порушення ендотеліоцитів судинної стінки. У судинах відмічено наявність тромбів. У II серії щурів (рис. 8) мікроскопічно спостерігався некроз кардіоміоцитів, виражений набряк строми і стінки артерій.

Через 28 дів після введення адреналіну мікроскопічно у міокарді щурів I серії (рис. 9) було вираженіше розростання сполучної тканини, набряк строми і кардіоміоцитів, стінок артерій. У судинах відмічено наявність тромбів. У II серії щурів (рис. 10) у суди-

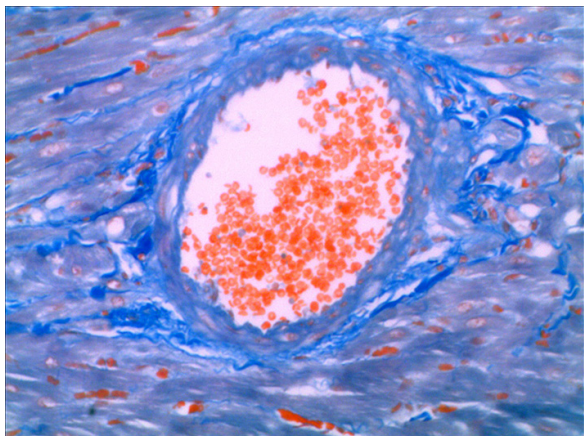


Рис. 7. Структурні зміни в серці тварин I серії, 14 днів після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихомом x 200.

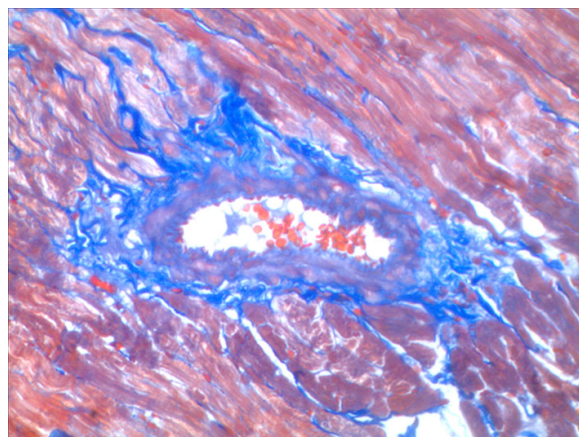


Рис. 10. Структурні зміни в серці тварин II серії, 28 днів після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихомом x 200.

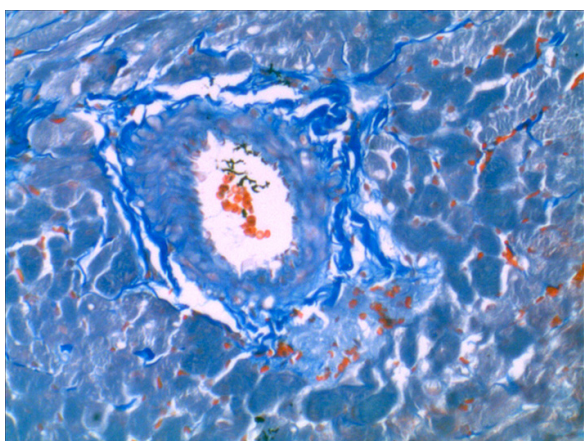


Рис. 8. Структурні зміни в серці тварин II серії, 14 днів після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихомом x 200.

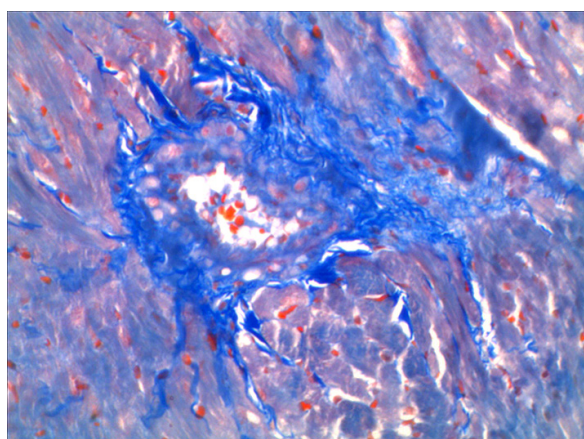


Рис. 9. Структурні зміни в серці тварин I серії, 28 днів після ін'єкції адреналіну. Забарвлення Азан трихомом x 200.

нах спостерігалось порушення ендотелію, набряк стінок, стромальний набряк. У двох серіях відмічено порушення тинкторіальних властивостей міокарда, некроз кардіоміоцитів, проростання тромбів сполучною тканиною.

Отже, проведені морфологічні дослідження серця експериментальних тварин встановили вираженіші альтеративні зміни у двох серіях тварин.

Висновки. 1. Кастрація і стрес у тварин II серії, порівняно з I серією щурів, які зазнають тільки стресу, спричинює зменшення продуктів пероксидного окиснення ліпідів, але значне збільшення окисно модифікованих протеїнів. Супероксиддисмутазна активність у II серії зростає, а каталазна активність значно зменшується.

2. Адреналін призводить до найбільшого накопичення ТБК-активних продуктів. У тварин, які зазнають стресу, максимум накопичення припадає через 14 днів, а кастрації і стресу – через 1 добу. Ступінь накопичення окисно модифікованих протеїнів вираженіший у тварин, які зазнають стресу, але абсолютні значення значно більші у щурів, які є попередньо кастровані. У I серії тварин після ін'єкції адреналіну зростає супероксиддисмутазна, але зменшується каталазна активність. У II серії тварин активність антиоксидантів збільшується, але залишається значно меншою, порівняно з показниками I серії щурів. Морфологічні зміни вказують на значне ушкодження міокарда і судинної стінки в обох серіях тварин.

3. Кастрація призводить до порушень окиснювальних процесів у серці щурів, які зазнали хронічного гіподинамічного стресу, при розвитку адреналінового ушкодження міокарда.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bertero E. Metabolic remodelling in heart failure / E. Bertero, Ch. Maack // *Nature reviews. Cardiology*. – 2018. – No. 15 (8). – P. 457470. DOI: 10.1038/s41569-018-0044-6.
2. Kohlhaas M. Mitochondrial energetics and calcium coupling in the heart / M. Kohlhaas, A. G. Nickel, Ch. Maack // *The Journal of physiology*. – 2017. – No. 595 (12). – P. 3753–3763. DOI: 10.1113/JP273609.
3. 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 // *Toxicology reports*. – 2021. – No. 8. – P. 908–919. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.04.008.
4. The expression of thioredoxin-1 in acute epinephrine stressed mice / Jin-Jing Jia, Xian-Si Zeng, Kun Li [at al.] // *Cell stress & chaperones*. – 2016. – No. 21 (5). – P. 935–941. DOI: 10.1007/s12192-016-0722-4.
5. Cardiopreventive 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.] // *Journal of biochemical and molecular toxicology*. – 2021. – No. 35 (6). – P. e22747. DOI: 10.1002/jbt.22747.
6. Kharbach Y. Male genital damage in COVID-19 patients: Are available data relevant? / Y. Kharbach, A. Khallouk // *Asian journal of urology*. – 2021. – No. 8 (3). – P. 324–326. DOI: 10.1016/j.ajur.2020.06.005.
7. Orshal J. Gender, sex hormones, and vascular tone / J. M Orshal, R. A Khalil // *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. – 2004. – No. 286 (2). – P. 233–249. DOI: 10.1152/ajpregu.00338.2003.
8. Low serum testosterone and high serum estradiol associate with lower extremity peripheral arterial disease in elderly men. The MrOS Study in Sweden / A. Tivesten, D. Mellström, H. Jutberger [at al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – No. 50 (11). – P. 1070–1076. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.088.
9. Testosterone, cardiomyopathies, and heart failure: a narrative review / R. Diaconu, I. Donoiu, O. Mirea [at al.] // *Asian journal of andrology*. – 2021. – No. 23 (4). – P. 348–356. DOI: 10.4103/aja.aja_80_20.
10. 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.
11. Патент 99821 Україна на корисну модель. Спосіб моделювання хронічного іммобілізаційного стресу, підсиленого дією гострого стресу / Денефіль О.В., Міц І.Р. – Бюл. № 12, 25.06.2015.
12. 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. – P. 232–237. DOI: 10.1196/annals.1286.022.
13. Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization / S. A. Joshi, S. Shaikh, S Ranpura [at al.] // *Reproduction (Cambridge, England)*. – 2003. – No. 125 (4). – P. 495–507. DOI: 10.1530/rep.0.1250495.
14. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині / В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич [та ін.]. – Львів : СПОЛОМ, 2012. – 764 с.
15. Мещишен І. Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І. Ф. Мещишен // *Буковин. мед. вісн.* – 1998. – 2, № 1. – С. 156–158.
16. Горальський Л. П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи дослідження у нормі та при патології : [навч. посібник] / Л. П. Горальський, В. Т. Хомич, О. І. Кононський. – Житомир : Полісся, 2019. – 288 с.

REFERENCES

1. Bertero, E., & Maack, C. (2018). Metabolic remodelling in heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.*, 15(8), 457-470.
2. Kohlhaas, M., Nickel, A.G., & Maack, C. (2017). Mitochondrial energetics and calcium coupling in the heart. *J. Physiol.*, 595(12), 3753-3763.
3. Salama, A., Mansour, D., & Hegazy, R. (2021). 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.*, 8, 908-919.
4. Jia, J.J., Zeng, X.S., Li, K., Ma, L.F., Chen, L., & Song, X.Q. (2016). The expression of thioredoxin-1 in acute epinephrine stressed mice. *Cell Stress Chaperones*, 21(5), 935-941.
5. Khdhiri, E., Mnafigui, K., Ncir, M., Feriani, A., Ghazouani, L., Hajji, R., Jallouli, D., ... Abid, S. (2021). Cardiopreventive 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.*, 35(6), e22747.
6. Kharbach, Y., & Khallouk, A. (2021). Male genital damage in COVID-19 patients: Are available data relevant? *Asian J. Urol.*, 8(3), 324-326.
7. Orshal, J.M., & Khalil, R.A. (2004). Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 286(2), R233-R249.
8. Tivesten, A., Mellström, D., Jutberger, H., Fagerberg, B., Lernfelt, B., Orwoll, E., Karlsson, M.K., Ljunggren, O., & Ohlsson, C. (2007). Low serum testosterone and high serum estradiol associate with lower extremity peripheral arterial disease in elderly men. The MrOS Study in Sweden. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 50(11), 1070-1076.
9. Diaconu, R., Donoiu, I., Mirea, O., & Bălșeanu, T.A. (2021). Testosterone, cardiomyopathies, and heart failure: a narrative review. *Asian J. Androl.*, 23(4), 348-356.
10. Denefil, O.V. (2008). Zminy avtonomnoho balansu sertshevoho rytmu tvaryn pry diyi adrenalinu za riznykh typiv pohody [Changes in the autonomous balance of the heart rhythm of animals under the action of adrenaline under different types of weather]. *Zaporizhskiyi medychnyi zhurnal – Zaporizhzhia Medical Journal.*, 4, 14-15 [in Ukrainian].
11. Denefil, O.V., & Mits, I.R. (2015). Patent 99821 Ukrayina na korysnu model. Sposib modelyuvannya khronichnoho imobilizatsiynoho stresu, pidsylenoho diyeyu hostroho stresu. Byul. № 12, 25.06.2015. – Patent 99821 Ukraine for a utility model. The method of modeling chronic immobilization stress, enhanced by the effect of acute stress. Bull. No. 12, 25.06.2015 [in Ukrainian].
12. Aloisi, A.M., Ceccarelli, I., & Fiorenzani, P. (2003). Gonadectomy Affects Hormonal and Behavioral Responses to Repetitive Nociceptive Stimulation in Male Rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1007(1), 232-237.

13. Joshi, S., Shaikh, S., Ranpura, S., & Khole, V. (2003). Post-natal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization. *Reproduction*, 125(4), 495-507.
14. Vlizlo, V.V., Fedoruk, R. S., & Ratych, I.B. (2012). *Laboratorni metody doslidzhen u biolohiyi, tvarynnytstvi ta veterynarniy medytsyni [Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine: a handbook]*. Lviv: Spolom [in Ukrainian].
15. Meshchysheh, I.F. (1998). Metod vyznachennia oksyjniuvalnoi modyfikatsii bilkiv plazmy (syrovatky) krovi [Method of determining the oxidative modification of plasma proteins (serum) blood]. *Bukov. med. visnyk – Bukovynian Medical Journal*, 2(1), 156-158 [in Ukrainian].
16. Horalskyi, L.P., Khomych, V.T., & Kononskyi, O.I. (2019). *Osnovy histolohichnoi tekhniki i morfofunktsionalni metody doslidzhennya u normi ta pry patolohii: navch. posib. [Fundamentals of histological technique and morphofunctional research methods in normal and pathology: textbook.]*. Zhytomyr: ZhNAEU [in Ukrainian].

Отримано 08.12.2022

Електронна адреса для листування: druziuk@tdmu.edu.ua

R. B. DRUZIUK, O. V. DENEFIL

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

THE EFFECT OF CASTRATION ON THE DEVELOPMENT OF EPINEPHRINE DAMAGE TO THE HEART IN RATS WITH CHRONIC HYPODYNAMIC STRESS

The aim of the work: to evaluate the effect of castration on the development of oxidative processes and morphological changes in the heart of rats that have chronic stress, in epinephrine heart damage (EHD).

Materials and Methods. Experiments were performed on 120 white male Wistar rats. All animals were divided into two series: 1 – stress, 2 – castration and stress. To reproduce EHD, rats were injected once intraperitoneally with a 0.18 % solution of adrenaline hydrotartrate at the rate of 0.5 mg/kg of weight (Pharmaceutical company "Darnytsia", Ukraine). The development of oxidative stress and morphological changes in the control heart were evaluated 1, 3, 7, 14 and 28 days after the injection of adrenaline.

Results and Discussion. Castration and stress in animals of the II series, compared with the I series of rats that were only exposed to stress, caused a decrease in the products of lipid peroxidation, but a significant increase in oxidatively modified proteins. Superoxide dismutase activity in the II series increased, and catalase activity significantly decreased. Adrenaline led to the greatest accumulation of TBA-active products: in animals that were stressed – after 14 days, and castration and stress – after 1 day. The degree of accumulation of oxidatively modified proteins is more pronounced in animals that have experienced stress, but the absolute values are significantly greater in rats that have been previously castrated. In the first series of animals, after injection of adrenaline, superoxide dismutase increased, but catalase activity decreased. In the II series of animals, the activity of antioxidants increased, but remained significantly lower, compared to the indicators of the I series of rats. Morphological changes indicated significant damage to the myocardium and vascular wall of both series of animals.

Castration causes greater disturbances of oxidative processes in the heart of rats with chronic hypodynamic stress, during the development of adrenaline damage to the myocardium.

Key words: heart; male rats; adrenaline; oxidative stress; morphological changes; hypodynamia; castration.