

## ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МІОКАРДА У ТВАРИН РІЗНОЇ СТАТІ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ

ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МІОКАРДА У ТВАРИН РІЗНОЇ СТАТІ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ – В роботі досліджено вплив хронічного пренатального, постнатального стресів та їх поєднання на показники електрокардіограми та автономний баланс серцевого ритму в щурів різної статі. Постнатальний стрес призводить до порушення процесів автоматизму, збудливості та провідності у самців, збільшення реполяризації шлуночків у самиць. Пренатальний і постнатальний стреси у самців призводять до зменшення симпатичних впливів автономної нервової системи гуморальними каналами. При пренатальному стресі у самців підвищується, а у самиць – послаблюються парасимпатичні впливи.

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА У ЖИВОТНЫХ РАЗНОГО ПОЛА, КОТОРЫЕ БЫЛИ ПОДВЕРЖЕНЫ ХРОНИЧЕСКОМУ СТРЕССУ – В работе исследовано влияние хронического пренатального, постнатального стрессов и их комбинации на показатели электрокардиограммы и вегетативный баланс сердечного ритма у крыс разного пола. Постнатальный стресс приводит к нарушениям процессов автоматизма, возбудимости и проводимости у самцов, увеличение реполяризации желудочков у самок. Пренатальный и постнатальный стрессы у самцов приводят к уменьшению симпатических влияний вегетативной нервной системы гуморальными каналами. При пренатальном стрессе у самцов усиливаются, а у самок – уменьшаются парасимпатические влияния.

CHANGES IN FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE MYOCARDIUM IN ANIMALS OF DIFFERENT SEXES WITH CHRONIC STRESS – We studied the influence of chronic prenatal, postnatal stress and their combination on ECG parameters and autonomic balance of heart rate in rats of both sexes. Postnatal stress leads to the disturbance of automatism, excitability and conductivity in rats-males, increased ventricular repolarization in rats-females. Prenatal and postnatal stress in rats-males leads to a decrease of sympathetic influences by humoral channels. In prenatal stress in rats-males intensified, in rats-females decrease parasympathetic influences.

**Ключові слова:** стрес, щури, серце, електрокардіографія, автономна регуляція.

**Ключевые слова:** стресс, крысы, сердце, электрокардиография, вегетативная регуляция.

**Key words:** stress, rats, heart, electrocardiography, autonomic regulation.

**ВСТУП** Серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності в світі, а стрес є істотним чинником у їх розвитку. Співвідношення між гострим і хронічним стресом і серцево-судинними захворюваннями добре відоме: стрес може призвести до аритмії та ішемічного ушкодження [4]. Останнім часом все більше зростає важливість вивчення впливу стресу на розвиток різних хвороб [5, 6]. Стрес по-різному впливає на осіб залежно від статі [9]. Пренатальний стрес пошкоджує більше осіб чоловічої статі, постнатальний та поєднання пренатального і постнатального – жіночої [8, 10]. У обох випадках страждає серцево-судинна система [7].

Метою дослідження було визначити пошкоджувальний вплив пренатального, постнатального стресів та їх поєднання на показники електрокардіограми та автономний баланс серцевого ритму в щурів різної статі.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Досліди виконано на 44 безпородних статевозрілих щурах-самцях і 48 самицях віком 3 місяці. Пренатальний стрес викликали у вагітних самиць за стандартною методикою [1]. Постнатальний стрес у тварин спричинили протягом 1,5 місяця, розміщуючи їх у клітках з обмеженням життєвого простору, в день експерименту фіксували щурів протягом години спинкою донизу [2]. Комбінований стрес включав поєднання пренатального стресів. Тваринам під тиопентал-натрієвим наркозом (40 мг·кг<sup>-1</sup>, внутрішньочеревно) за допомогою приладу “Cardiolab CE” проводили реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) та запис не менше 1000 кардіоінтервалів для математичного аналізу серцевого ритму.

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.

Статистичну обробку цифрових даних виконано у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України” за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 10.0 (Statsoft). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Стьюдента, в інших випадках – за критерієм Манна-Уїтні.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** У контрольних самців, порівняно із самицями, на ЕКГ відмічено на 13,17 % (p<0,001) більші значення частоти серцевих скорочень (ЧСС), на 58,16 % (p<0,05) – амплітуди зубця Т, на 13,25 % (p<0,001) менше – тривалості інтервалу R-R і на 6,46 % (p<0,001) – інтервалу Q-Tc (табл. 1).

У тварин із хронічним пренатальним стресом, порівняно з контролем, достовірних змін не виявлено. Спостерігалася статеві різниця між показниками: у самців були більші ЧСС – на 8,39 % (p<0,05) і амплітуда зубця Т – на 54,44 % (p<0,01), менші тривалість інтервалу R-R – на 8,06 % (p<0,05), Q-T – на 20,01 % (p<0,01) і Q-Tc – на 4,08 % (p<0,05).

У самців, що зазнали хронічного постнатального стресу, відмічено зменшення ЧСС (на 14,90 %, p<0,001), зростання тривалості інтервалів R-R (на 16,86 %, p<0,001), P-Q (на 30,24 %, p<0,05), Q-Tc (на 7,78 %, p<0,01). У самиць цієї серії спостерігалася зростання амплітуди зубця Т (на 39,43 %, p<0,05). У даній серії тварин зникла статеві різниця у показниках.

У тварин, що перенесли комбінований стрес, порівняно з контролем, також не виявлено змін на ЕКГ і статевої різниці досліджуваних показників.

Спостерігалася різниця між показниками у тварин із різними видами стресу. Так, у самців ЧСС була меншою після постнатального, порівняно з пренатальним стресом, на 12,28 % (p<0,02). Тривалість інтервалу R-R була більшою у тварин, які зазнали постнатального, порівняно з пренатальним стресом, на 13,83 % (p<0,05). Тривалість інтервалу Q-Tc у самців з постнатальним стресом була більшою, порівняно з тваринами з пренатальним стресом, на 6,60 % (p<0,05). Амплітуда зубця Т зменшувалася у

Таблиця 1. Показники електрокардіограми у тварин різної статі, які зазнали стресу

Стать	Контроль (самці – n=10, самиці – n=10)	Вид стресу		
		пренатальний (самці – n=12, самиці – n=12)	постнатальний (самці – n=11, самиці – n=12)	комбінований (самці – n=10, самиці – n=12)
ЧСС, хв <sup>-1</sup>				
Самці	487,10±11,12	476,00±13,67	423,92±18,48** * – p<0,002 ** – p<0,02	479,10±21,34
Самиці	430,40±10,60# # – p<0,001	439,17±9,56# # – p<0,05	412,50±18,49	436,83±15,48
Інтервал R-R, мс				
Самці	123,80±3,09	127,09±3,57	144,67±7,80** * – p<0,01 ** – p<0,05	127,60±5,95
Самиці	140,20±3,40 # – p<0,001	137,33±2,98# # – p<0,05	148,00±6,96	139,33±4,94
Інтервал P-Q, мс				
Самці	33,40±3,58	36,73±2,86	43,50±2,49* * – p<0,05	35,40±3,27
Самиці	41,80±2,91	36,00±3,02	47,33±2,76** ** – p<0,01	37,33±3,38## ## – p<0,05
Інтервал Q-T, мс				
Самці	74,80±4,24	72,91±4,17	74,17±3,07	78,40±4,98
Самиці	77,00±5,09	87,50±4,06# # – p<0,01	75,00±5,88	83,67±3,04
Інтервал Q-Tс, мс				
Самці	140,80±1,70	142,36±2,04	151,75±3,85** * – p<0,01 ** – p<0,05	142,50±3,34
Самиці	149,90±1,80# # – p<0,001	148,17±1,62# # – p<0,05	153,67±3,53	146,08±3,88
Зубець T, мВ				
Самці	0,223±0,027	0,261±0,026	0,197±0,018** ** – p<0,05	0,194±0,018** ** – p<0,05
Самиці	0,141±0,022 # – p<0,05	0,169±0,021# # – p<0,01	0,196±0,016* * – p<0,05	0,155±0,024
Сегмент S-T, мВ				
Самці	0,060±0,016	0,077±0,014	0,079±0,016	0,019±0,017**.,## ** – p<0,001 ## – p<0,01
Самиці	0,036±0,044	0,012±0,030	0,029±0,023	0,016±0,020

Примітки: тут і в наступних таблицях:

- 1) \* – показники достовірні порівняно з контролем;
- 2) \*\* – показники достовірні порівняно з пренатальним стресом;
- 3) ## – показники достовірні порівняно з постнатальним стресом;
- 4) # – показники достовірні порівняно з самцями.

щурів із постнатальним стресом, порівняно з пренатальним, на 32,49 % (p<0,05), із комбінованим – на 34,54 % (p<0,05). Відхилення відносно ізолінії сегмента S-T були меншими у самців із комбінованим стресом, порівняно з пренатальним, у 4,05 рази (p<0,01), постнатальним – у 4,16 % (p<0,01).

У самиць із постнатальним стресом тривалість інтервалу P-Q виявилася більшою, порівняно з пренатальним (на 31,47 %, p<0,01) і комбінованим стресом (на 26,79 %, p<0,05).

Отже, найбільші зміни на ЕКГ відмічено у тварин із постнатальним стресом. Очевидно це пов'язано з розбалансуванням роботи Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази внаслідок зростання процесів перекисного окиснення ліпідів і некрозом кардіоміоцитів, що було нами досліджено раніше [3].

Для встановлення механізмів автономної регуляції діяльності серцевого ритму використовували метод

математичного аналізу серцевого ритму, який дає можливість оцінити стан автономної нервової системи (АНС) за наступними показниками: варіаційний розмах (ВР), мода (Мо) і амплітуда моди (АМо). Результати подано в таблиці 2.

У контрольних тварин виявлено статеву різницю таких показників: у самців, порівняно з самицями, були меншими на 17,07 % (p<0,001) Мо, на 58,49 % (p<0,001) – ВР, більша на 16,72 % (p<0,001) ЧСС. Отримані дані вказують на переважання у самців тонуусу симпатичного відділу АНС, у самиць – парасимпатичного.

Після перенесеного пренатального стресу в самців відмічено зростання показника Мо на 7,32 % (p<0,02), зниження значення ЧСС – на 6,73 % (p<0,02). Це вказує на зменшення тонуусу симпатичного відділу АНС. При постнатальному стресі тільки у самців було зростання на 12,20 % (p<0,02) показника Мо і зменшення на 13,56 %

Таблиця 2. Показники кардіоінтервалографії у тварин різної статі, які зазнали стресу

Стать	Контроль (самці – n=9, самиці – n=8)	Вид стресу		
		пренатальний (самці – n=11, самиці – n=11)	постнатальний (самці – n=10, самиці – n=9)	комбінований (самці – n=9, самиці – n=12)
ЧСС, хв <sup>-1</sup>				
Самці	488,33±8,03	457,54±9,35* * – p<0,02	430,00±12,59* * – p<0,001	461,44±18,98
Самиці	418,37±8,51# # – p<0,001	432,82±10,08	432,22±10,09	447,42±16,20
Мо, с				
Самці	0,123±0,002	0,132±0,003* * – p<0,02	0,138±0,003* * – p<0,001	0,132±0,005
Самиці	0,144±0,003# # – p<0,001	0,140±0,003	0,140±0,001	0,136±0,005
АМо, %				
Самці	38,09±4,53	30,92±3,63	35,94±4,35	36,69±3,25
Самиці	26,77±3,04	33,60±3,36	31,63±4,15	27,24±2,84
ВР, с				
Самці	0,0053±0,0007	0,0081±0,0010	0,0067±0,0009	0,0053±0,0005** ** – p<0,02
Самиці	0,0084±0,0006# # – p<0,002	0,0062±0,0009	0,0070±0,0006	0,0079±0,0010

(p<0,001) ЧСС, що свідчило про зниження симпатичних впливів. У тварин із комбінованим стресом, порівняно з контролем, зрушень показників не було. Виявлено достовірно менше значення ВР – на 52,83 % (p<0,02) у самців із комбінованим стресом порівняно з пренатальним.

У таблиці 3 подано показники, які різнобічно характеризують вегетативну регуляцію серця: індекс напруження (ІН), індекс вегетативної рівноваги (ІВР), вегетативний показник ритму (ВГР) і показник адекватності процесів регуляції (ПАПР).

У контрольних самців, порівняно з самицями, більшими виявилися ІН (у 3,27 раза, p<0,02), ВГР (у 2,11 раза, p<0,002), ПАПР (у 1,65 раза, p<0,01). У самців відмічено зсув балансу в бік симпатичного відділу АНС, у самиць – парасимпатичного. Це призвело до збільшення напруженості регуляторними процесами у самців, про що свідчило значно вище значення у них ІН.

У щурів, які зазнали пренатального стресу, відмічено зміни ВГР: у самців виявлено зменшення його у 1,68

раза (p<0,05), у самиць – зростання його у 1,68 раза (p<0,05). Отримані дані вказують на підвищення вагусних впливів у самців, зростання симпатичної регуляції – у самиць.

У тварин, що перенесли постнатальний стрес, порівняно з контролем, змін не виявлено і не було статевої різниці між досліджуваними показниками.

У самців, які зазнали комбінованого стресу, порівняно з пренатальним, достовірно більшим, у 1,45 раза (p<0,05) виявився ВГР. Отримані дані вказують на зростання симпатичних впливів у регуляції серцевого ритму.

Найбільшу стабільність при досліджуваних видах стресу проявив ПАПР. Переважання змін ВГР над змінами ПАПР – аргумент на користь твердження, що ваготонія у самців при пренатальному стресі формується переважно внаслідок підсилення парасимпатичних впливів. У самиць симпатикотонія при пренатальному стресі формується переважно внаслідок послаблення парасимпатичних впливів.

Таблиця 3. Показники вегетативної регуляції синусового ритму в тварин різної статі, які перенесли хронічний стрес

Стать	Контроль (самці – n=9, самиці – n=9)	Вид стресу		
		пренатальний (самці – n=11, самиці – n=11)	постнатальний (самці – n=10, самиці – n=9)	комбінований (самці – n=9, самиці – n=12)
ІН, x10 <sup>2</sup> , ум.од.				
Самці	404,96±114,18	187,93±36,97	277,12±63,63	311,15±54,82
Самиці	123,65±23,44# # – p<0,02	282,39±66,06	201,88±52,49	177,93±45,79
ІВР, x10 <sup>2</sup> , ум.од.				
Самці	98,89±28,37	49,05±9,16	74,92±15,98	78,23±12,20
Самиці	34,95±6,22	76,49±18,99	54,33±12,93	49,35±10,10
ВГР, x10 <sup>2</sup> , ум.од.				
Самці	18,41±2,99	10,87±1,11* * – p<0,05	13,40±2,05	15,73±1,65** ** – p<0,05
Самиці	8,71±5,09# # – p<0,002	14,60±2,11* * – p<0,05	11,20±1,16	12,24±1,89
ПАПР, ум.од.				
Самці	0,311±0,038	0,237±0,031	0,259±0,034	0,288±0,033
Самиці	0,188±0,024# # – p<0,01	0,245±0,028	0,232±0,035	0,210±0,026

Отже, у тварин, які зазнали хронічного емоційного стресу, відмічено порушення регуляції серцевого ритму.

**ВИСНОВКИ** 1. Хронічний постнатальний стрес призводить до порушення процесів автоматизму, збудливості та провідності в самців, збільшення реполяризації шлуночків у самиць. У самців із постнатальним стресом відмічено сповільнену й асинхронну реполяризацію міокарда, що є предиктором фатальних аритмій і кардіогенної смерті. При постнатальному та комбінованому стресах зникає статева різниця між тваринами.

2. Хронічний пренатальний і постнатальний стреси у самців призводять до зменшення симпатичних впливів АНС гуморальними каналами. Ваготонія у самців при пренатальному стресі формується переважно внаслідок підсилення парасимпатичних впливів; у самиць симпатикотонія при пренатальному стресі формується переважно внаслідок послаблення парасимпатичних впливів.

**Перспективи подальших досліджень** У подальшому буде досліджено морфологічні зміни у серці тварин різної статі, які зазнали хронічного стресу.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрамов А. В. Состояние толерантности к глюкозе у самцов, перенесших хронический пренатальный стресс / А. В. Абрамов, Ю. М. Колесник, М. А. Тихоновская // Запорожский медицинский журнал. – 2004. – № 6. – С. 38–41.
2. Пат. на корисну модель № 99821 UA МПК: G09B 23/28 Спосіб моделювання хронічного іммобілізаційного стресу, підсиленого дією гострого стресу. Денефіль О. В., Міц І. Р. – № u201414143; Заявл. 29.12.2014; Опубл. 25.06.2015. Бюл. № 12.
3. Міц І. Р. Особливості пошкоджувальної дії хронічного стресу на серце щурів різної статі / І. Р. Міц, О. В. Денефіль // Медична та клінічна хімія. – 2016. – № 1. – С. 80–84.
4. Eisenmann E. D. Acute Stress Decreases but Chronic Stress Increases Myocardial Sensitivity to Ischemic Injury in Rodents / E. D. Eisenmann, B. R. Rorabaugh, P. R. Zoladz // Front. Psychiatry. – 2016. – Vol. 7. – P. 71.
5. Parswani M. J. Mindfulness-based stress reduction program in coronary heart disease: A randomized control trial / M. J. Parswani, M. P. Sharma, S. Iyengar // Int. J. Yoga. – 2013. – Vol. 6 (2). – P. 111–117.
6. Physiological responses to emotional excitement in healthy subjects and patients with coronary artery disease / O. P. Piira, J. A. Miettinen, A. J. Hautala [et al.] / Auton. Neurosci. – 2013. – Vol. 177 (2). – P. 280–285.
7. Prenatal maternal bereavement and congenital heart defects in offspring: a registry-based study / J. L. Zhu, J. Olsen, H. T. Sørensen [et al.] // Pediatrics. – 2013. – Vol. 131 (4). – P. 1225–1230.
8. Sex-specific effects of prenatal stress on glucose homeostasis and peripheral metabolism in rats / P. J. Brunton, K. M. Sullivan, D. Kerrigan [et al.] // J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 217 (2). – P. 161–173.
9. Sex-specific interaction effects of age, occupational status, and workplace stress on psychiatric symptoms and allostatic load among healthy Montreal workers / R. P. Juster, D. S. Moskowitz, J. Lavoie, B. D'Antono / Stress. – 2013. – Vol. 16(6). – P. 616–629.
10. The relationship of chronic and momentary work stress to cardiac reactivity in female managers: feasibility of a smart phone-assisted assessment system / M. A. Lumley, W. Shi, C. Wiholm [et al.] // Psychosom. Med. – 2014. – Vol. 76 (7). – P. 512–518.

Отримано 13.04.16