

ВПЛИВ ДЕФІЦИТУ ЕСТРОГЕНІВ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ

Іванова О. В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків

Результати експериментальних досліджень та епідеміологічні спостереження станів, пов'язаних із втратою ендогенних естрогенів під час менопаузи, свідчать про те, що дефіцит естрогенів у жінок асоціюється з негативними змінами серцево-судинної системи та прискореним атеросклерозом. Кількість смертей внаслідок ішемічної хвороби серця у жінок після менопаузи в 10 разів вища ніж від раку молочної залози, та в 20 разів вища ніж від раку ендометрію [1].

Гіпоестрогенія призводить до розвитку таких метаболічних та функціональних порушень, як інсулінорезистентність, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, прозапальний стан, порушення гемостазу та фібринолізу, ендотеліальна дисфункція, зміни функції серця та гемодинаміки (зростання резистентності кровотоку в судинному руслі та периферичного опору), які є основними компонентами метаболічного синдрому. Слід зазначити, що кожна складова вказаного синдрому є незалежним чинником ризику серцево-судинної патології, проте їх сполучення у однієї особи підвищує даний ризик значно більшою мірою, ніж являє собою сума окремих складових [2]. У зв'язку з цим ризик інфаркту міокарда та інсульту за наявності метаболічного синдрому підвищується втричі, а смертність від сер-

цево-судинних захворювань збільшується вдвічі [3].

Крім того, у більш ніж 50 % жінок старшої вікової категорії спостерігається розвиток ожиріння, що, за результатами Фремінгемського дослідження, спричиняє дворазове підвищення ризику ішемічної хвороби серця [4].

На сьогодні серцево-судинні порушення у жінок із дефіцитом естрогенів визначаються спеціальним терміном — «дисгормональна кардіодистрофія», яка характеризується кардіалгією, серцебиттям, аритмією, запамороченням голови, виразними вегетативними розладами, а також змінами артеріального тиску [5]. На кардіограмах у менопаузальних жінок виявляються порушення всіх функцій серця, однак домінуючою ознакою є зміни в кінцевій частині шлуночкового комплексу: депресія сегмента S-T; зубець T стає двохфазним, відмінним та знижується його вольтаж [6]. Крім того, спостерігають порушення функції провідності, зокрема у вигляді уповільнення атріовентрикулярної провідності, перехідної блокади кінцівки пучка Гіса.

Метою роботи було визначення функціонального стану серцево-судинної системи у оварієктомованих щурів із метаболічним синдромом, індукованим високофруктозною дієтою.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Щурів утримували в стандартних умовах віварію при природному освітленні та харчовому режимі, рекомендованому для даного виду тварин. Дослідження проводилися відповідно до Національних загальних етичних принципів експериментів на тваринах, що узгоджується з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [7].

Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двосторонньої оваріектомії у трьохмісячних щурів під легким ефірним наркозом [8].

Через два тижні після хірургічного втручання розпочинали індукцію метаболічного синдрому хронічним (протягом двох місяців) надходженням із питною водою фруктози в концентрації 200 г/л [9].

Наприкінці експерименту стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії та під час внутрішньочеревинного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) (3 г на кг маси тіла). Чутливість до інсуліну визначали за допомогою внутрішньочеревинного тесту толерантності до інсуліну (ВЧТТІ) (інсулін 0,5 Од/кг маси тіла, глюкоза 2 г/кг через 10 хв. після введення інсуліну) [10]. Вміст глюкози у крові визначали глюкозооксидазним методом за до-

помогою ферментативного аналізатора глюкози «Ексан-Г».

Для оцінки функціонального стану серцево-судинної системи експериментальних тварин використовували метод електрокардіографії. При аналізі електрокардіограм у трьох стандартних відведеннях від кінцівок враховували такі показники: амплітуда зубців R, P, S і T, частота серцевих скорочень (ЧСС), тривалість інтервалів R–R, T–P, Q–T та комплексу QRS. Для співставлення тривалості інтервалу Q–T із тривалістю серцевого циклу використовували показник коригованого інтервалу (QTc), який визначали за формулою:

$$QTc = Q - T/\sqrt{R} - R [11].$$

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики. Визначення характеру розподілу ознак у виборці здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для множинних порівнянь даних з нормальним розподілом проводили параметричний однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA та застосовували метод Ст'юдента-Н'юмена-Кейлса [12]. Розходження вважали статистично значущим при $P < 0,05$. Дані представлені як $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених досліджень встановлено, що тільки у оваріектомованих тварин, яких утримували на високофруктозній дієті (ВФД) протягом двох місяців, спостерігали розвиток інсулінорезистентності та погіршення толерантності до вуглеводів, про що свідчило достовірне підвищення площі під глікемічними кривими під час ВЧТТГ та ВЧТТІ відносно показників у контрольній групі (табл. 1). Отримані дані підтверджують розвиток метаболічних порушень, притаманних синдрому інсулінорезистентності, при застосуванні високовуглеводної дієти на тлі дефіциту естрогенів.

При аналізі електрокардіограм виявлено, що в усіх досліджених групах інтервали

та зубці були правильною послідовності, різниця між тривалістю інтервалів R–R' у різних серцевих циклах становила не більше 5%, що свідчить про збереження у них правильного синусового ритму.

Дефіцит естрогенів не викликав порушень серцевого ритму в експериментальних тварин, що підтверджується незмінними відносно інтактного контролю показниками інтервалу R–R' та ЧСС. В той же час, у оваріектомованих щурів із метаболічним синдромом відбувалось зменшення інтервалу R–R' та, відповідно, збільшувалася частота серцевих скорочень (табл. 2), що приводило до розвитку синусової тахікардії — першої ознаки серцевої недостатності [13].

Показники глюкозного гомеостазу у оварієктомованих щурів із метаболічним синдромом, індукованим високофруктозною дієтою (n = 6)

Група	Базальна глікемія, ммоль/л	ППК під час ВЧТТГ, ммоль/л·хв	ППК під час ВЧТТІ, ммоль/л·хв
Інтактний контроль	4,30 ± 0,16	560,5 ± 39,2	373,6 ± 27,8
Оварієктомія	4,58 ± 0,21	540,2 ± 31,6	427,8 ± 28,1
Оварієктомія + ВФД	4,33 ± 0,17	719,5 ± 37,2 ¹⁾	536,1 ± 31,3 ¹⁾

П р и м і т к а. ¹⁾ статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи «інтактний контроль», $p \leq 0,05$; ²⁾ статистично значущі відмінності у порівнянні з даними для групи «оварієктомія», $p \leq 0,05$.

Частота серцевих скорочень, систолічний показник, тривалість інтервалів R–R', Q–T, T–P, корегованого інтервалу QTc та співвідношення QT/TQ у оварієктомованих щурів із метаболічним синдромом (n = 6)

Показник	Інтактний контроль	Оварієктомія	Оварієктомія + ВФД
R–R', сек	0,120 ± 0,003	0,120 ± 0,003	0,109 ± 0,003 ¹⁾²⁾
ЧСС, уд./ хв	502,3 ± 13,2	503,9 ± 14,0	556,0 ± 15,5 ¹⁾²⁾
Систолічний показник, %	45,7 ± 3,6	47,0 ± 6,2	67,4 ± 5,1 ¹⁾²⁾
Q–T, мс	54,3 ± 3,4	71,0 ± 5,1 ¹⁾	77,2 ± 7,5 ¹⁾
QTc	159,4 ± 11,1	203,9 ± 11,4 ¹⁾	233,6 ± 15,3 ¹⁾
T–P, мс	20,0 ± 1,0	13,1 ± 1,0 ¹⁾	13,0 ± 1,0 ¹⁾
QT/TP	2,63 ± 0,14	5,37 ± 0,53 ¹⁾	5,93 ± 0,34 ¹⁾

П р и м і т к а. Як у табл. 1.

Можливим поясненням прискорення ЧСС та скорочення інтервалів R–R' є рефлексорна відповідь серця на підвищення артеріального тиску [14], що виникає за умов даної моделі метаболічного синдрому внаслідок активації симпатичної нервової системи хронічним надходженням фруктози [15]. В той же час, гіпоестрогенія призводить до підвищення тону симпатичної нервової системи, спричиняє зростання агрегації тромбоцитів, частоти серцевих скорочень та розвиток гіпертрофії лівого шлуночка [16].

У нашому експерименті тільки сполучення оварієктомії та метаболічного синдрому призводило до значного зростання систолічного показника, який відображає відношення тривалості систоли до тривалості повного серцевого циклу та свідчить

про зростання напруги серцевого м'яза (див. табл. 2).

Відомо, що дисгормональна кардіодистрофія у жінок характеризується відхиленнями на кардіограмах, зокрема збільшенням інтервалу Q–T, який характеризує електричну систолу серця. Пролонгація вказаного інтервалу («синдром long-QT») корелює з підвищеним ризиком аритмій, раптової смерті від серцево-судинної патології, захворювань коронарних артерій, гіпертрофії лівого шлуночка, дисфункції автономної нервової системи [17], а також пов'язана з відхиленнями у вентрикулярній реполяризації [18].

В той же час, показник Q–T має видові особливості та залежить від ЧСС [19], тому його аналіз доповнюють розрахунком корегованого інтервалу QTc, який викори-

Амплітуда зубця Р (I, II, III) та його тривалість (II) у оварієктомованих щурів із метаболічним синдромом (n = 6)

Група	Амплітуда, mV			Тривалість, с
	I	II	III	II
Інтактний контроль	0,042 ± 0,004	0,067 ± 0,008	0,054 ± 0,005	0,036 ± 0,003
Оварієктомія	0,040 ± 0,002	0,057 ± 0,005	0,053 ± 0,003	0,027 ± 0,002 ¹⁾
Оварієктомія + ВФД	0,059 ± 0,004 ¹⁾²⁾	0,066 ± 0,007	0,048 ± 0,005	0,025 ± 0,002 ¹⁾

Примітка. Як у табл. 1.

Амплітуда зубця S (I, II) та зубця R (II) у оварієктомованих щурів із метаболічним синдромом (n = 6)

Група	Амплітуда, mV		
	зубця S		зубця R
	I	II	II
Інтактний контроль	0,062 ± 0,005	0,035 ± 0,002	0,162 ± 0,011
Оварієктомія	0,080 ± 0,009 ¹⁾	0,056 ± 0,009 ¹⁾	0,186 ± 0,014
Оварієктомія + ВФД	0,127 ± 0,012 ¹⁾²⁾	0,088 ± 0,015 ¹⁾²⁾	0,243 ± 0,016 ¹⁾

Примітка. Як у табл. 1.

Амплітуда зубця Т (I, II, III) та його тривалість (II) у оварієктомованих щурів із метаболічним синдромом (n = 6)

Група	Амплітуда, mV			Тривалість, с
	I	II	III	II
Інтактний контроль	0,058 ± 0,009	0,130 ± 0,009	0,132 ± 0,011	0,028 ± 0,004
Оварієктомія	0,057 ± 0,009	0,129 ± 0,013	0,110 ± 0,011	0,039 ± 0,006
Оварієктомія + ВФД	0,073 ± 0,006 ¹⁾²⁾	0,181 ± 0,016 ¹⁾²⁾	0,113 ± 0,012	0,046 ± 0,005 ¹⁾

Примітка. Як у табл. 1.

стовують для діагностування аритмічних станів.

В результаті проведеного дослідження нами встановлено, що дефіцит естрогенів спричиняє збільшення інтервалів Q–T та

QTc відносно показників інтактного контролю, тоді як метаболічний синдром суттєво не впливає на тривалість даних інтервалів (див. табл. 2).

Крім того, у оварієктомованих тварин

виявлено скорочення діастолічного інтервалу Т–Р та підвищення показника QТ/ТР, який характеризує відношення тривалості систоли шлуночків до діастоли (див. табл. 2). Характер змін інтервалів Q–Т, Т–Р та QТ/ТР свідчить про прискорення деполяризації та реполяризації міокарда шлуночків у щурів із гіпоестрогенією та/або метаболічним синдромом.

В результаті проведених досліджень виявлено, що амплітуда зубця Р, який відображає процеси збудження передсердь, збільшувалась у першому стандартному відведенні у оварієктомованих щурів із метаболічним синдромом, які отримували плацебо (табл. 3). Крім того, у щурів із гіпоестрогенією спостерігалось скорочення тривалості зубця Р у другому відведенні, що може свідчити про прискорення деполяризації передсердь.

Відомо, що висота зубців Q, R, S, Т та тривалість інтервалу QRS є показниками, які характеризують проведення імпульсу по шлуночковому комплексу. У оварієктомованих щурів, які знаходилися на стандартній дієті, спостерігались зростання амплітуди зубця S в першому та другому відведенні відносно показників інтактного контролю

(табл. 4). При сполученні дефіциту естрогенів і метаболічного синдрому на електрокардіограмах спостерігали підвищення вольтажу зубця S та зубця R у другому відведенні відносно групи «оварієктомія» (див. табл. 4).

У оварієктомованих тварин із метаболічним синдромом, які отримували плацебо, було виявлено деформацію зубця Т: збільшення тривалості у другому відведенні та амплітуди у другому та третьому відведеннях відносно показників в групі інтактного контролю (табл. 5). Зростання амплітуди або тривалості зубця Т може свідчити про розвиток ішемії в субендокардіальних шарах [20].

Крім того, у 50% оварієктомованих щурів із метаболічним синдромом на електрокардіограмах спостерігали появу двох- або трьохфазних зубців Т, що може бути однією з ознак синдрому дифузних змін міокарда. Вказаний синдром характеризує неспецифічні ЕКГ зміни, в основному процесів реполяризації, які пов'язані із порушенням трофіки міокарда, нейроендокринної регуляції, метаболізму, електролітного дисбалансу та ін. [21].

ВИСНОВКИ

1. Дефіцит естрогенів за умов стандартної дієти у щурів не викликає порушень серцевого ритму, проте призводить до пролонгації систолічного інтервалу, скорочення діастолічного інтервалу та тривалості зубця Р, що пов'язано з прискоренням деполяризації та реполяризації міокарда шлуночків та передсердь.
2. Сполучення гіпоестрогенії та метаболічного синдрому спричиняє підвищення частоти серцевих скорочень, систолічного показника та деформацію зубця Т.
3. Метаболічний синдром, індукований високофруктозною дієтою, поглиблює функціональні порушення, обумовлені дефіцитом естрогенів, викликаючи розвиток синусової тахікардії, ішемічної хвороби серця та дифузних змін міокарда.

ЛІТЕРАТУРА

1. Clarke Juanne. Heart disease and gender in mass print media [Text] / Juanne Clarke // Menopause Int. — 2008. — Vol. 14. — P. 18–20.
2. Risto J. Kaaja. Metabolic syndrome and the menopause [Text] / Risto J. Kaaja // Menopause Int. — 2008. — Vol. 14. — P. 21–25.
3. Wong N. D. Metabolic syndrome: cardiovascular risk assessment and management [Text] / N. D. Wong // Am. J. Cardiovasc. Drugs. — 2007. — Vol. 7, № 4. — P. 259–272.
4. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart

- study [Text] / S.R. Preis [et al.] // Obesity. — 2010. — Vol. 18, № 11. — P. 2191–8.
5. Jackson G. Gender differences in cardiovascular disease prevention [Text] / G. Jackson // Menopause Int. — 2008. — Vol. 14. — P. 13–17.
 6. Effect of lifestyle factors and hormone therapy on heart function by serial echocardiography in postmenopausal women [Text] / Khoo S.K. [et al.] // Aust. N Z J Obstet. Gynaecol. — 2010. — Vol. 50, N 1. — P. 87–92.
 7. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах [Текст] // Ендокринологія. — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 142–145.
 8. *Западнюк И. П.* Лабораторные животные, их разведение, содержание и использование в эксперименте [Текст] / И. П. Западнюк, В. Ю. Западнюк, Е. А. Захария. — К. : Гос. мед. изд-во УССР, 1962. — 253 с.
 9. Levi B. Long-term fructose consumption accelerates glycation and several age-related variables in male rats [Text] / B. Levi, M. Werman // J. Nutrition. — 1998. — Vol. 128, № 8. — P. 1442–1449.
 10. The estrogen receptor-selective agonist propyl pyrazole triol improves glucose tolerance in ob/ob mice; potential molecular mechanisms [Text] / L. Lundholm, G. Bryzgalova, H. Gao [et al.] // J. Endocrinol. — 2008. — Vol. 199. — P. 275–286.
 11. Bazett H. C. An analysis of time-relations on electrocardiograms [Text] / H. C. Bazett // Heart. — 1920. — Vol. 7, № 3. — P. 353–370.
 12. *Гланс С.* Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланс; пер. с англ. Ю. А. Данилова. — М. : Практика, 1998. — 459 с.
 13. Association Between Heart Rate and Multiple Risk Factor Syndrome [Text] / T. Inoue, K. Iseki, C. Iseki [et al.] // Circ J. — 2008. — Vol. 72. — P. 454–457.
 14. Momomura S. Links Left ventricular diastolic pressure-segment length relations and end-diastolic distensibility in dogs with coronary stenoses. An angina physiology model [Text] / S. Momomura, A. B. Bradley, W. Grossman // Circ. Res. — 1984. — Vol. 55, № 2. — P. 203–214.
 15. Verma S. Sympathectomy prevents fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension [Text] / S. Verma, S. Bhanot, J. H. VcNeill. // Europ. J. Pharmacol. — 1999. — Vol. 373, № 1. — P. 1–4.
 16. Prevalence and prognosis of electrocardiographic left ventricular hypertrophy, ST segment depression and negative T-wave [Text] / C. T. Larsen, J. Dahlin, H. Blackburn [et al.] // Europ. Heart. J. — 2002. — Vol. 23. — P. 315–324.
 17. Effects of hormone replacement therapy on QT interval [Text] / J. A. Larsen, R. H. Tung, R. Sadananda [et al.] // Amer. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 82. — P. 993–995.
 18. Rautaharju P. M. Linearly scaled, rate-invariant normal limits for QT interval: eight decades of incorrect application of power functions [Text] / P. M. Rautaharju, Z. M. Zhang // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 2002. — Vol. 13. — P. 1211–1218.
 19. Relationship between QT and RR interval in rats, guinea pigs, rabbits, and primates [Text] / E. Hayes, M. K. Pugsley, W. P. Penz [et al.] // J. Pharmacol. Toxicol. Methods. — 1994. — Vol. 32, № 4. — P. 201–207.
 20. Normann S. Electrocardiogram in the normal rat and its alteration with experimental coronary occlusion [Text] / S. Normann, R. Priest, E. Benditt // Circulation research. — 1961. — Vol. 9. — P. 282–287.
 21. *Гальперин С. И.* Физиология человека и животных [Текст]: учеб. пособие для университетов и мед. институтов / С. И. Гальперин. — М.: Высшая школа, 1977. — 658 с.

ВПЛИВ ДЕФІЦИТУ ЕСТРОГЕНІВ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ

Іванова О. В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків

Досліджено функціональний стан серцево-судинної системи у оварієктомованих щурів із метаболічним синдромом, індукованим високофруктозною дієтою. Встановлено, що дефіцит естрогенів за умов стандартної дієти не викликає порушень серцевого ритму, проте призводить до пролонгації систолічного інтервалу, скорочення діастолічного інтервалу та тривалості зубця Р, що пов'язано з прискоренням деполяризації та реполяризації міокарда шлуночків та передсердь. Виявлено, що сполучення гіпоестрогенії та метаболічного синдрому спричиняє підвищення частоти серцевих скорочень, систолічного показника та деформацію зубця Т. Таким чином, метаболічний синдром поглиблює функціональні порушення, обумовлені дефіцитом естрогенів, викликаючи розвиток синусової тахікардії, ішемічної хвороби серця та дифузних змін міокарда.

Ключові слова: метаболічний синдром, дефіцит естрогенів, функціональний стан серцево-судинної системи.

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ЭСТРОГЕНОВ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС

Иванова О. В.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков

Исследовано функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у овариэктомированных крыс с метаболическим синдромом, индуцированным высокофруктозной диетой. Установлено, что дефицит эстрогенов в условиях стандартной диеты не вызывает нарушений сердечного ритма, но приводит к пролонгации систолического интервала, сокращению диастолического интервала и длительности зубца Р, что связано с ускорением деполяризации и реполяризации миокарда желудочков и предсердий. Метаболический синдром на фоне гипоэстрогении вызывает повышение частоты сердечных сокращений, систолического показателя и деформацию зубца Т. Таким образом, метаболический синдром усугубляет функциональные нарушения, индуцированные дефицитом эстрогенов, приводя к развитию синусовой тахикардии, ишемической болезни сердца и диффузных изменений миокарда.

Ключевые слова: метаболический синдром, дефицит эстрогенов, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.

THE IMPACT OF ESTROGEN DEFICIENCY AND METABOLIC SYNDROME ON THE FUNCTIONAL STATE OF RATS CARDIOVASCULAR SYSTEM

O. V. Ivanova

SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the AMS of Ukraine», Kharkiv

The functional state of cardiovascular system was investigated in ovariectomized rats with metabolic syndrome induced by chronic supplementation with high fructose diet. It was established, that only estrogen deficiency does not disturb the heart rhythm, but leads to prolongation systolic interval, shortening of diastolic interval and duration of P wave. The increased heart rates, systolic index and deformed T wave were observed at the electrocardiogram of rats with estrogen deficiency and metabolic syndrome. Thus, the metabolic syndrome intensified the functional disturbances induced by estrogen deficiency, inducing sinus tachycardia, ischemic heart diseases and diffuse changes of a myocardium.

Key words: metabolic syndrome, estrogen deficiency, functional state of cardiovascular system.