

**Результаты.** Исследование показало повышение уровня провоспалительных цитокинов с умеренным преобладанием в условиях сочетания ИБС с АИТ, негативное влияние указанных факторов на систолическое и диастолическое функции левого желудочка, с преобладанием нарушения диастолической дисфункции у больных ИБС в сочетании с АИТ.

**Выводы.** Полученные результаты определяют хроническое системное воспаление как ведущий фактор в развитии и прогрессировании ИБС, в особенности при ее сочетании с АИТ, и важную мишень для разработки патогенетически обоснованных подходов к лечению в условиях коморбидности.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, аутоиммунный тиреоидит, хроническое системное воспаление, центральная гемодинамика.

### COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF INDICATORS OF CHRONIC SYSTEM INFLAMMATION AND CENTRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH STABLE ISHEMIC HEART DISEASE AND WITH ITS COMBINATIONS WITH AUTOIMMUNE TIREOIDITIS

Kazakov Yu. M., Chekalina N. I., Mamontova T. V., Vesnina L. E., Nakaznenko N. V., Kocur G. V.

**Abstract.** The urgency of the problem is in the progressive increase in the incidence of CHD in Ukraine and around the world, the effect of AIT on the course of coronary heart disease in combination of the specified pathology, which requires a detailed study of the pathogenetic mechanisms of CHD development under conditions of autoimmune inflammation and the search for new effective methods of diagnosis and treatment. Recognition of the leading role of chronic systemic inflammation in the pathogenesis of both pathological conditions allowed to conduct the scientific research in this direction.

**Purpose:** to study and compare the indices of systemic inflammation and central hemodynamics in patients with stable coronary heart disease (CHD) and in conditions of its combination with autoimmune thyroiditis (AIT).

**Object and methods.** In a single-stage open clinical study, 230 patients with IHD took part: stable angina pectoris, II FC, CH-0, and 50 patients with stable ischemic heart disease in combination with AIT in the stage of euthyroidism. Patients underwent laboratory studies to determine the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines (interleukin 1 $\beta$ , interleukin 10 and tumor necrosis factor alpha in the blood and Echocardiography to detect violations of central hemodynamics.

**Results.** The study showed an increased in the level of proinflammatory cytokines with a moderate predominance in patients with the combination of IHD with AIT – more high level of tumor necrosis factor alpha in the blood, a negative effect of the inflammation on the systolic and diastolic functions of the left ventricle, with a predominance of diastolic dysfunction in patients with IHD in combination with AIT.

When comparing the data of patients with stable IHD and IHD in combination with AIT, differences were noted with respect to the time of early diastolic filling of left ventricular (DT), which was significantly higher in patients with AIT ( $p < 0,05$ ), as well as in the phase of early diastolic filling of left ventricular, the maximum rate of which (E) in patients with AIT was significantly lower ( $p < 0,05$ ).

The prevalence of severity of violations of the diastolic function of the left ventricle in patients with AIT may indicate significant changes in the myocardium under the conditions of the autoimmune process, as well as a greater degree of inflammatory activation of the endothelium with a violation of endothelial-dependent functions under chronic inflammatory conditions.

**Conclusions.** The results obtained define chronic systemic inflammation as a leading factor in the development and progression of IHD in combination with AIT and an important target for the development of pathogenetically valid approaches to treatment in conditions of comorbidity.

**Key words:** ischemic heart disease, autoimmune thyroiditis, chronic systemic inflammation, central hemodynamics.

Рецензент – проф. Потяженко М. М.

Стаття надійшла 25.07.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-3-1-145-118-124

УДК 612.172:612.014.1:577.115:(546.221.1+612.014.482)]–019

Ковальчук І. М., Гжегоцький М. Р., Ковальчук С. М.

### ВПЛИВ ДОНОРА СІРКОВОДНЮ НА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ФОСФОЛІПІДІВ МІОКАРДА ЩУРІВ ЗА УМОВ ДІЇ МАЛИХ ДОЗ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів)

taranchikova@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана публікація є фрагментом науково-дослідної роботи «Дослідження ролі системних та паракринних регуляторних механізмів у забезпеченні гомеостатування функціонально-метаболических параметрів організму за умов адаптації до дії екстремальних чинників різної природи» (№ державної реєстрації 0116U004510) кафедри нормального фізіології

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**Вступ.** Як відомо, актуальними проблемами сучасної медицини та науки є вивчення адаптаційних властивостей та функціональних порушень серцево-судинної системи за умов впливу чинників екстремальної природи. Виникнення розладів різної природи супроводжується змінами функціональної

активності регуляторних систем організму, які необхідні для підтримання гомеостазу-гомеокінезу [1]. Провідну роль у реалізації зазначених механізмів відіграють нервові та гуморальні фактори, зокрема вплив катехоламінів на роботу життєво-важливих органів та зміни автономної регуляції серцевої діяльності [2]. На думку дослідників, найбільш чутливою до дії останніх є серцево-судинна система. Механізми розвитку розладів за умов хронічного впливу стресорів пов'язують із порушенням центральних систем регуляції серцевої діяльності [3]. Саме центральні механізми регуляції відіграють ключову роль у його функціональній адаптації відповідно потреб організму [4]. З іншого боку, регуляція серцевої діяльності забезпечується різними чинниками, які мають ізольований вплив, можуть потенціювати дію один одного та діяти одночасно, чим створюють максимально сприятливі та надійні умови адаптаційних змін в роботі серця, що проявляється пристосувальними реакціями у відповідь на вплив факторів зовнішнього та внутрішнього середовища [5]. Дія пошкоджувальних факторів, згідно даних літератури, може викликати посилення центральних механізмів регуляції, або ж супроводжуватися надмірним зростанням активності вегетативного контуру регуляції [6]. Важливим завданням на сьогодні є не лише вивчення адаптаційних змін функціональних систем за умов впливу екзогенних та ендогенних факторів, але й пошук засобів впливу на функціонально-метаболічний статус серця та судин, що модулюють активність регуляторних систем та зменшують прояв патологічних змін [7]. Особливе значення це має при вивченні ефектів впливу іонізуючого випромінювання на стан серцево-судинної системи, котрій належить виключна роль у гомеостатуванні параметрів окисного метаболізму, та яку донедавна вважали однією з найбільш радіорезистентних [8]. Водночас доведено, що навіть незначні обмінно-функціональні зсуви під впливом навіть малих доз радіації надалі можуть прогресувати, потенціюватися впливом інших екстремальних чинників і виявлятися органічними змінами у вигляді соматичної патології [9].

На даний час сучасна фізіологія та медицина активно займаються вивченням паракринних механізмів регуляції фізіологічних функцій за участю таких сигнальних молекул, як монооксид азоту, монооксид вуглецю та сірководень [10]. Науково доведено, що ці леткі неорганічні сполуки, які ще називають газотрансмітерами, беруть участь у регуляції практично всіх фізіологічних функцій організму [11]. Зокрема, сірководень в організмі виявляє виражені антиоксидантні та цитопротекторні властивості [12]. Виявлено низку позитивних ефектів, що знаходять своє застосування у клінічній практиці. Так, вазодилатація та антиішемічна дія сірководню забезпечує ефект кардіопротекції та контроль над судинним тонусом [13]. Сучасні дослідження виявляють зв'язок між синтезом і концентрацією ендогенного сірководню та гострими ішемічними станами, що є важливим для контролю перебігу захворювань та їх прогнозів [14]. Наведені дані забезпечують актуальність пошуку адекватних критеріїв для динамічного контролю якості адаптації за умов екзогенного введення дозора H<sub>2</sub>S з метою забезпечення оптимального функ-

ціонально-метаболічного статусу міокарда за різних екстремальних умов.

На сьогодні одним із інтегративних та діагностичних методів оцінки функціональної активності регуляторних систем, потужності аеробного метаболізму, а також резервних можливостей фізіологічної системи є моніторинг варіабельності серцевого ритму (ВСР). Цей неінвазивний метод дозволяє з високою інформативністю та достовірністю провести оцінку вегетативного статусу в експериментальних умовах [15] та може бути критерієм функціонального стану міокарда у клінічних ситуаціях [16].

Оскільки вплив стресорів різноманітної природи, зокрема радіації, першочергово проявляється на клітинному рівні, важливим у даному відношенні є вивчення фізіологічних та біохімічних характеристик ліпідних компонентів біомембран, а особливо фосфоліпідів, що забезпечують не лише структурну функцію, але й адекватні умови для активності мультиферментних систем, що регулюють внутрішньоклітинний метаболізм, визначають ефективність паракринних ефектів, зокрема, у серцевому м'язі [17]. Жирні кислоти ліпідів є структурною динамічною складовою біологічних мембран і одночасно основним субстратом процесу ліпопероксидації, тому кількісні та якісні зміни жирнокислотного складу можуть бути адекватним критерієм для оцінки зрушень прооксидантно-антиоксидантного балансу в організмі [18], відображати можливість ефективної реалізації мембранозалежних функцій, а опосередковано і паракринних впливів.

**Метою** нашого дослідження було вивчення змін ВСР та жирнокислотного складу фосфоліпідів міокарда щурів під впливом малих доз іонізуючого випромінювання за умов попереднього застосування дозора сірководню.

**Об'єкт і методи дослідження.** Всі експерименти здійснювали відповідно до чинних вимог щодо гуманного ставлення до тварин (Страсбург, 1986). Для тварин були створені загальноприйняті санітарно-гігієнічні умови, раціон і режим пиття. Дослідження проводили на щурах масою 180-200 г. Тварини були розділені на 5 груп. I – контрольна група, щурам якої інтраперитонеально вводили 0,9 % розчин NaCl в аналогічному до дослідних тварин режимі. II – дослідна група, щурам якої вводили інтраперитонеально NaHS дозою 7,4 мг/кг (Sigma Aldrich, USA), дослідження проводили через 30 хв. після введення. III – щурам цієї групи вводили аналогічно до II групи NaHS, дослідження проводили через I добу; IV – дослідна група, тварин якої опромінювали в дозу 2 Гр. V – група, щурам якої опромінювали дозою 2 Гр через 30 хв після введення NaHS дозою 7,4 мг/кг. Опромінення тварин IV та V-тої дослідних груп здійснювали однофракційно тотально телегаматерапевтичним пристроєм „Терагам” (джерело 60Co) при потужності дози 0,393 мЗв/с відстані „джерело-поверхня” 0,8 м. Поглинена сумарна доза – 2 Гр. Під час опромінення тварин поміщали в індивідуальні клітки-фіксатори.

Для визначення варіабельності серцевого ритму проводили запис периферійного пульсу неінвазивно у ненаркотизованих тварин. Запис показників тривав 5 хв. у спеціальній плексигласовій камері, після стабілізації стану щурів використовували фотоплетизмографічний перетворювач, що прикріплювався

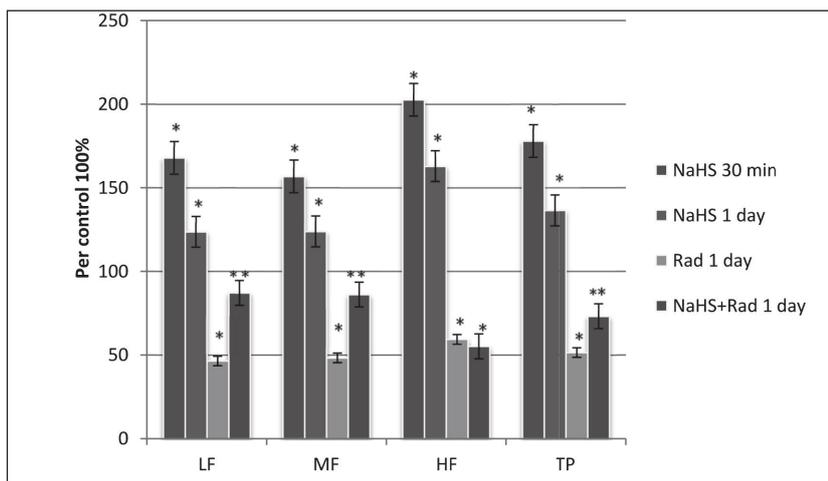


Рис. 1. Зміни спектральних показників ВСП за умов дії радіації та попереднього введення NaHS.

Примітка: \* – вірогідність ( $p < 0,05$ ) щодо вихідного рівня; \*\* – вірогідність ( $p < 0,05$ ) щодо радіації.

біля основи хвоста тварини [19]. Тривалість кардіоінтервалів (AverValInterv) визначали з використанням програмного забезпечення та спеціального швидкодіючого реєструючого пристрою [20]. Під час запису створювалися динамічні ряди кардіоінтервалів у вигляді кардіоінтервалограм, паралельно відбувався аналіз динамічних рядів кардіоінтервалів та інтерпретація даних аналізу ВСП. На основі спектральних, статистичних методів, а також варіаційної пульсометрії оцінювалися активність системних регуляторних механізмів експериментальних тварин. Статистичні параметри динамічного ряду кардіоінтервалів аналізували за наступними показниками: SDNN – стандартне відхилення повного масиву кардіоінтервалів, CV – коефіцієнт варіації повного масиву кардіоінтервалів, які характеризують сумарний ефект автономної регуляції кровообігу; RMSSD – квадратний корінь із суми різниць послідовного ряду кардіоінтервалів, що є показником активності парасимпатичної ланки автономної регуляції [19].

Серед параметрів варіаційної пульсометрії визначали: різницю між максимальним і мінімальним значеннями кардіоінтервалів (MxDMn) – максимальна

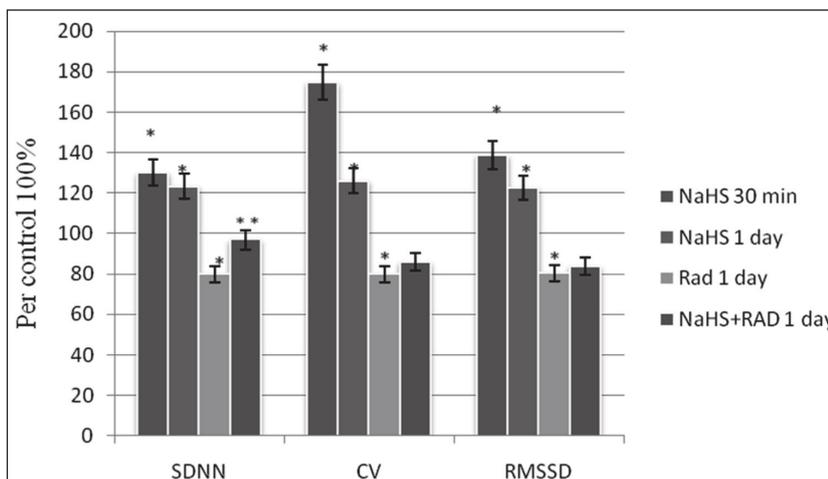


Рис. 2. Зміни статистичних показників ВСП за умов дії радіації та попереднього введення NaHS.

Примітка: \* – вірогідність ( $p < 0,05$ ) щодо вихідного рівня; \*\* – вірогідність ( $p < 0,05$ ) щодо радіації.

амплітуда регуляторних впливів; мода (Mo) – найбільш ймовірний рівень функціонування синусового вузла серця; амплітуда моди (AMo) – умовний показник активності симпатичної ланки регуляції. За допомогою даних спектрального аналізу характеризували такі параметри, як загальна потужність спектру ВСП (TP) – сумарний абсолютний рівень активності регуляторних систем. Для відтворення отриманих результатів досліджень аналіз ВСП здійснювався з використанням наступних спектральних компонентів у таких частотних діапазонах: Low Frequency – LF – (0,015 – 0,25) Гц, що пов'язують із рівнем активності вазомоторного центру, Mid Frequency – MF – (0,25 – 0,75) Гц, зумовленими симпатичним модульовальним впливом на серцево-судинну систему, High Frequency – HF – (0,75 – 3,0) Гц, що є характеристикою рівня активності парасимпатичної ланки регуляції [20].

Визначення жирнокислотного складу фосфоліпідів серцевого м'яза проводили за методикою Й. Ф. Рівіса [21]. Для дослідження фрагменти тканини міокарда фіксували хлороформ-метанольною сумішшю (2:1). Визначення метилових ефірів жирних кислот здійснювали методом газорідинної хроматографії. Отриманий цифровий матеріал опрацьовували методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента. Зміни вважалися вірогідними при  $p < 0,05$ . Для опрацювання результатів використовували електронні таблиці Microsoft® Excel® та статистичні програми STATISTICA FOR WINDOWS, 2011.

**Результати дослідження та їх обговорення.** На 30 хв. з часу введення донора гідроген сульфідів встановлено істотне зростання загальної потужності спектру (TP) на 78% ( $p < 0,05$ ) щодо вихідного рівня внаслідок збільшення спектральної потужності у всіх частотних діапазонах (див. рис. 1). Найбільшою мірою (у 2 рази) зросла потужність високочастотних коливань (HF) відносно контролю, що в основному характеризує рівень активності парасимпатичної ланки регуляції. У діапазонах середньо- (MF) і низькочастотних (LF) хвиль також відмічено збільшення потужності на 57% і 68%, відповідно ( $p < 0,05$ ). У внутрішній структурі спектру вірогідно збільшилась частка HF, але відмічено тенденцію до зниження часток MF та LF. Відповідно зафіксовано зниження симпато-вагусного показника (MF/HF) на 26%. Зростання спектральної потужності в діапазоні високочастотних коливань корелює з підвищенням статистичних показників ВСП: CV (на 75%,  $p < 0,05$ ), SDNN (на 32%,  $p < 0,05$ ), RMSSD (на 41%,  $p < 0,05$ ), що загалом свідчить про активацію автономного контуру регуляції

серцевої діяльності (див. рис. 2). Зменшення АМо (на 18%), а також MF/HF щодо вихідного рівня вказує на зниження активності симпатичної нервової системи (СНС) у цей термін після введення донора  $H_2S$ . Разом з тим, нами зафіксовано позитивний хронотропний ефект, що може зумовити збільшення серцевого викиду. Отримані дані узгоджуються з результатами інших дослідників, якими встановлено виражений кардіопротекторний ефект  $H_2S$ , що виявляється збільшенням сили серцевих скорочень, а також вазодилаторною дією у цей термін після введення донора гідроген сульфід [21]. Отже, виявлений комплекс змін показників ВСР свідчить про мобілізацію всіх ланок регуляторних систем з переважаною активацією парасимпатичної нервової системи (ПСНС) через 30 хв після введення NaHS.

Через одну добу після введення NaHS встановлено підтримання високого рівня TP, що перевищував величину контролю на 37% ( $p < 0,05$ ), проте знизився щодо 30-тої хв. після впливу гідроген сульфід на 23% (див. рис. 1). Як і в попередній термін, найбільшою мірою спектральна потужність зросла у діапазоні високочастотних коливань, причому як порівняно з вихідним рівнем, так і з 30-тою хв. після дії NaHS. Крім того, підтримується підвищений рівень збалансованих автономних компонентів (HF+MF), зниження індексу MF/HF, що є прогностично сприятливою ознакою стану регуляторних систем. Зафіксовано також зростання статистичних параметрів (CV, SDNN, RMSSD), і MxDMn відносно початкових величин в середньому на 25%, що свідчить про підвищення тону парасимпатичної нервової системи, проте меншого ступеня вираженості щодо 30-тої хв. (див. рис. 2). Отже, на 1-шу добу після введення NaHS спостерігається пролонгований ефект, індукований у початковій (30 хв.) терміні впливу гідроген сульфід, що забезпечує підтримання підвищеної активності регуляторних процесів. Зростання рівня TP, а також спектральної потужності в діапазонах HF і MF, RMSSD та інших статистичних показників ВСР, зниження MF/HF можна розцінювати як збільшення функціонально-метаболических резервів під впливом  $H_2S$ .

Через 1 добу після опромінення дозою 2 Гр встановлено вірогідне зменшення TP в 2 рази порівняно з вихідним рівнем (див. рис. 1). Зафіксовано зниження потужності у всіх діапазонах спектру: LF і MF на 54% та 52%, відповідно, HF – на 40%. Це вказує на істотне пригнічення активності всіх ланок регуляторних систем. При цьому у внутрішній структурі спектру частка LF зменшилася на 16%, MF практично не змінилася. Відмічено зменшення часових параметрів ВСР (SDNN, CV, RMSSD) в середньому на 20%, що характеризує пригнічення активності ПСНС (див. рис. 2). Таким чином, зниження сумарного ефекту вегетативної регуляції за показниками SDNN, RMSSD, CV корелює зі знизеним сумарним рівнем активності регуляторних процесів за спектральним показником TP і свідчить про напруження регуляторних систем.

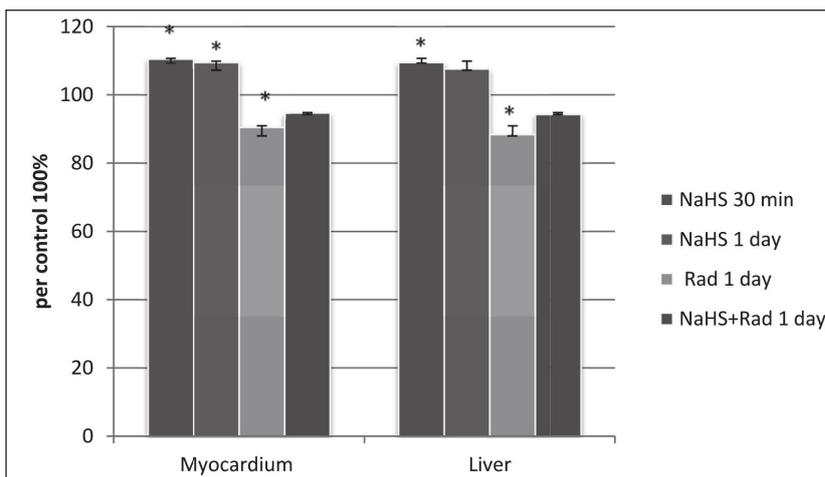


Рис. 3. Зміни жирнокислотного складу фосфоліпідів тканин міокарда і печінки за умов дії радіації та попереднього введення NaHS.

Примітка: \* – вірогідність ( $p < 0,05$ ) щодо вихідного рівня.

За умов дії радіації на фоні введення NaHS встановлено збільшення SDNN на 21% відносно впливу самого лише опромінення, що майже досягає величини контролю (див. рис. 2). Підвищення SDNN свідчить про посилення автономної регуляції та зниження активності симпатичного відділу АНС. Відмічено також тенденцію до підвищення CV і RMSSD щодо іонізуючого опромінення. Зростання рівня статистичних показників, загалом, вказує на активацію ПСНС за умов попереднього до дії радіації введення донора гідроген сульфід відносно впливу лише іонізуючого випромінювання, що є критерієм позитивного ефекту дії цього газового трансмітера. Попереднє до дії радіації введення NaHS призводить до менш вираженого зниження TP, ніж при впливі лише опромінення, що вказує на підтримання вірогідно вищого рівня регуляторних процесів за цих умов. Так, загальна потужність спектру через 1 добу після опромінення на фоні введення донора гідроген сульфід зменшена на 27% щодо вихідного рівня, але достовірно вища, ніж при дії радіації (див. рис. 1). При цьому спостерігається істотно вища, порівняно з впливом радіації, спектральна потужність в діапазоні LF і MF, що лише на 14% нижче контрольних значень. Це може вказувати на активацію барорефлекторної симпатичної ланки та ерготропного впливу. Значення симпато-вагусного індексу змінюється на користь переважання симпатичних впливів, що разом з активацією всіх ланок регуляторних процесів свідчить про мобілізацію ерготропних реакцій у відповідь на дію іонізуючого опромінення.

Отримані результати дослідження свідчать про покращення перебігу адаптаційних процесів за дії радіації під впливом гідроген сульфід, що полягає в активації різних ланок регуляторних систем з переважаною мобілізацією парасимпатичної нервової системи та помірною активацією ерготропних процесів. Попереднє до дії радіації введення NaHS зменшує напруження регуляторних процесів, індукованих іонізуючим опроміненням.

Відомо, що основні позануклеарні ефекти дії іонізуючого випромінювання, особливо за дії малих доз радіації, виявляються у неконтрольованій активації вільнорадикальних реакцій із залученням поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) фосфоліпідів

біомембран. Розвиток окисного стресу за цих умов може спричиняти різні порушення обміну речовин в організмі, насамперед, порушуючи баланс між про- та антиокисними реакціями, пригнічуючи аеробний енергогенез, а відповідно потужність ергопронних процесів. Тому зміна структурно-функціональних характеристик біологічних мембран може інформувати про стан мембранозалежного метаболізму, активність паракринних регуляторних систем.

Нами проведені дослідження жирнокислотного стану фосfolіпідів тканин, що характеризуються різною радіорезистентністю, особливостями метаболічно-функціональних характеристик – серця і печінки. Встановлено, що введення донора гідроген сульфід (через 30 хв.) призводить до зміни композиції ПНЖК фосfolіпідів тканин міокарда і печінки щодо контролю (див. рис. 3). У обох тканинах зафіксовано підвищення рівня омега-3 і зниження омега-6 поліненасичених жирних кислот. Найбільшою мірою зріс вміст докозатриєнової (C22:3) та ейкозапантаєнової (C20:5) омега-3 ПНЖК на 13% у міокарді ( $p < 0,05$ ) та на 14% – у печінці ( $p < 0,05$ ) щодо тварин контрольної групи. Зафіксовано збільшення рівня ліноленової (C18:3) – на 8,5% у тканині міокарда, докозапентаєнової (C22:5) – на 8% у тканині печінки. Натомість відмічено тенденцію до зниження загального рівня омега-6 поліненасичених жирних кислот фосfolіпідів. Серед цього класу жирних кислот значно зменшився щодо контролю вміст ейкозадиєнової (C20:2) на 20% і 18% у міокарді та печінці, відповідно. В обох тканинах відмічено також зниження рівня ейкозатриєнової (C20:3) на 10% ( $p < 0,05$ ). За таких змін композиції ПНЖК жирних кислот співвідношення омега-3/омега-6 вірогідно зросло у тканині міокарда – на 11%, у тканині печінки – на 10% ( $p < 0,05$ ). Збільшення співвідношення омега-3/омега-6 під впливом H<sub>2</sub>S є прогностично сприятливою характеристикою модифікації структурно-функціональної організації клітинних та субклітинних біомембран, а відтак і покращення функцій [22]. Співвідношення омега-3/омега-6 ПНЖК залишається вищим щодо контролю в обох тканинах і через 1 добу після введення NaHS, не зважаючи на тенденцію до зниження стосовно попереднього терміну дії донора сірководню.

Іонізуюче випромінювання через 24 год. призводить до істотних, але протилежних щодо впливу донора H<sub>2</sub>S, змін вмісту поліненасичених жирних кислот: зменшення рівня омега-3 і збільшення омега-6 ПНЖК. Встановлено зниження вмісту ейкозапантаєнової (C20:5) омега-3 поліненасиченої жирної кислоти на 19% і 13% щодо контролю, відповідно, у міокарді та печінці ( $p < 0,05$ ). Відмічено також достовірне зниження (на 12%,  $p < 0,05$ ) концентрації докозапентаєнової кислоти (C22:5) у міокарді, а також тенденцію до зниження вмісту інших омега-3 жирних кислот в обох тканинах. Це зменшення може бути пов'язано із залученням цих та інших ненасичених жирних кислот у процеси ліпопероксидації, що підтверджується попередньо проведеними нами дослідженнями та даними літератури [23].

Одночасно зі зменшенням вмісту омега-3 ПНЖК за дії іонізуючого випромінювання зафіксовано збільшення вмісту омега-6 поліненасичених жирних кислот, найбільшою мірою ейкозадиєнової (C20:2) на 16% та ейкозатриєнової (C20:3) на 11% ( $p < 0,05$ ) у

печінці. Встановлено, що за вище наведеного профілю змін рівня омега-3 і омега-6 ПНЖК фосfolіпідів під впливом іонізуючого опромінення співвідношення омега-3/омега-6 вірогідно зменшилось щодо контролю у тканині міокарда – на 9%, у тканині печінки – на 12% ( $p < 0,05$ ). Це, відповідно, зумовлює зміни структурованості та плинності біомембран, а відтак і порушення реалізації мембранозалежних функцій клітинних і субклітинних структур.

За умов попереднього до дії радіації введення NaHS встановлено зростання рівня співвідношення омега-3/омега-6 щодо дії радіації, проте їх величини не досягли показників контролю.

**Висновки.** Екзогенне стимулювання паракринних H<sub>2</sub>S-залежних сигнальних процесів введенням NaHS істотно впливає на системні регуляторні механізми різних рівнів. Через 30 хв. та 1 добу після введення донора гідроген сульфід відмічається активація всіх ланок регуляторних систем з переважаючою мобілізацією ПСНС. Збільшення рівня TP, а також спектральної потужності в діапазонах HF і MF, RMSSD та інших статистичних показників ВСР, зниження MF/HF також свідчать про підвищення функціонально-метаболічних резервів під впливом H<sub>2</sub>S у досліджувані терміни. Зміни регуляторних процесів супроводжуються модифікацією жирнокислотного складу фосfolіпідів тканин міокарда та печінки, що полягає у зростанні вмісту омега-3 поліненасичених жирних кислот, збільшенні співвідношення омега-3/омега-6. Через 1 добу після опромінення дозою 2 Гр встановлено істотне зменшення TP порівняно з контролем та зниження потужності у всіх діапазонах спектру, що свідчить про пригнічення активності всіх ланок регуляторних систем. За цих умов дії радіації встановлено істотне зменшення співвідношення омега-3/омега-6, що зумовлює порушення мікров'язкості, плинності та рухомості ліпідної фази, наслідком яких є зміни мембранозалежних функціонально-метаболічних процесів. Ефект попереднього до дії радіації введення донора гідроген сульфід виявляється в зменшенні напруження регуляторних процесів, збільшенні потужності відновних процесів, помірній активації ерготропних реакцій, менш вираженого зниження співвідношення омега-3/омега-6 порівняно з впливом самої лише радіації. Це доводить позитивний ефект залучення паракринних регуляторних систем сірководню до формування ефективної пристосувально-компенсаторної реакції організму за дії радіації.

*Висловлюємо щире подяку за допомогу в реалізації методів дослідження головному науковому співробітнику Інституту сільського господарства Карпатського регіону, доктору сільськогосподарських наук Рівісу Йосипу Федоровичу.*

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення фізіологічних ефектів гідрогенсульфід та паракринних механізмів впливу його на клітинному рівні може бути перспективним у застосуванні цього газотрансмітера для зменшення негативного впливу екстремальних чинників різної природи, в тому числі, радіації.

## Література

1. Melnyk AV. Vplyv testosteronu na produktsiiu hidrohen sulfidu v miokardi shchuriv. Medychna khimii. 2014;16(4):22-5. [in Ukrainian].
2. V<sup>o</sup>yazovs'ka OV. Vplyv emotsiynoho stresu na tserebral'nu neyrodynamicu ta variabel'nist' sertsevoho rytmu shchuriv [avtoreferat]. Kharkiv: 2008. 34 s. [in Ukrainian].
3. Gripo AJ, Kim JA. Stress, depression, and cardiovascular dysregulation; a review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. *Stress*. 2009;12(1):1-21.
4. Kovalenko SO. Kharakterystyka ta teoretychni osnovy metodiv analizu variabel'nosti sertsevoho rytmu. *Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2017;2(4):223-33. [in Ukrainian].
5. McEwen Bruce S. Central effects of stress hormones in health and disease: understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur. J. Pharmacol.* 2007;583(2-3):174-85.
6. Sayin HI, Chapuis BI, Chevalier PI, Barris CI. Assessment of cardiac autonomic tone in conscious rats. *Auton Neurosci*. 2016;12(4):187-202.
7. Renner J, Cavus E, Meybohm P, Gruenewald M, Steinfath M, Sholz J, et al. Pulse pressure variation during different loading conditions in a paediatric animal model. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(3):374-80.
8. Mel'nikova OZ. Zminy pokaznykiv variabel'nosti sertsevoho rytmu shchuriv pry zastosuvanni na tli khronichnoho stresu hidazepamu. *Klinichna ta eksperymental'na patolohiya*. 2013;1(43):212-5. [in Ukrainian].
9. Caetano J, Delgado Alves J. Heart rate and cardiovascular protection. *Eur J Intern Med*. 2015;26(4):217-22.
10. Kimura H. Production and Physiological Effects of Hydrogen Sulfide. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014;20(5):783-93.
11. Sahach VF, Shymans'ka TV, Hoshovs'ka YuV. Vplyv stymulyatsiyi ta blokady syntezu endohennoho syrtsyu na sertsevu funktsiyu v umovakh ishemiyi-reperfuziyi. *Fiziolohichnyy zhurnal*. 2013;59(4):8-15. [in Ukrainian].
12. Strutyns'ka NA, Semenykhina OM, Chorna SV, Vavilova HL, Sahach VF. Sirkovoden' prykhichuye kal'tsiyu induktsiynе vidkryttya mitokhondrial'noyi poru u sertsi doroslykh ta starykh shchuriv. *Fiziol. zhurn.* 2011;57(6):3-15. [in Ukrainian].
13. Barna OM, Snihir NV. Sirkovoden' – vazhlyva syhnal'na molekula v patohenezi sertsevo-sudynnykh zakhvoryuvan': mozhlyvosti terapevtychnoho vplyvu. *Liky Ukrayiny*. 2017;4(210):23-5. [in Ukrainian].
14. Benetti LR, Campos D, Gurgueira SA, Vercesi AE, Guedes CEV, Santos KL, et al. Hydrogen sulfide inhibits oxidative stress in lungs from allergic mice in vivo. *European Journal of Pharmacology*. 2013;698(1-3):463-9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.11.025
15. Baevskyy RM, Yvanov HH. Varyabel'nost' serdechnoho rytmu: teoretychni aspekty ta mozhlyvosti klinichnoho zastosuvannya. *Ul'trazvukova i funktsional'na diahnostyka*. 2001;3:108-27. [in Ukrainian].
16. Chyzh NA. Parametry spektral'nogo analizu variabel'nosti sertsevoho rytmu u shchuriv. *Problemy kryobolohyy y kryomedytsyny*. 2015;25(3):235-45. [in Ukrainian].
17. Gopanenko OO, Rivis YF. Zhynokyslotnyy sklad fosfolipidiv plazmy krovi i tkanyn za gostrogo argininovogo pankreatytu ta yoho korektsiyi. *Eksperymental'na ta klinichna fiziolohiya ta biokhimiya*. 2013;2:22-7. [in Ukrainian].
18. Dlyaboha YuZ, Rivis YF. Zhynokyslotnyy sklad fosfolipidiv plazmy krovi, pechinky i skeletnykh m'yaziv shchuriv za eksperymental'noyi hiperkholesterynemiyi ta vplyvu ryb'yachoho zhyru. *Biolohichni studiyi*. 2011;2:73-84. [in Ukrainian].
19. Hzhhehots'kyy MR, Panina LV, Koval'chuk SM. Metod otsinky funktsional'nogo stanu eksperymental'nykh tvaryn na osnovi analizu variabel'nosti sertsevoho rytmu. *Materialy III mizhnarodnoyi naukovopraktychnoyi konferentsiyi "Problemy ta perspektyvy metodychnykh pidkhodiv do analizu stanu zdorov'ya"*, 26-27 bereznya 2009 r., Luhans'k. *Ukrayins'kyi medychnyy al'manakh*. 2009;12(2):187-90. [in Ukrainian].
20. Brown DR, Cassis LA, Silcox DL, Brown LV, Randall DC. Empirical and theoretical analysis of the extremely low frequency arterial blood pressure power spectrum in unanesthetized rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:2816-24.
21. Rivis YF, Fedoruk RS. Kilkisni khromatohrafichni metody vyznachennya okremykh lipidiv i zhyrnykh kyslot u biolohichnomu materialy. *L'viv: 2010*. 109 s. [in Ukrainian].
22. Feng RT, Weng KL. Molecular mechanisms of low dose ionizing radiation in order to control bionegative effects to the organism and related human diseases. *International journal of radiation biology*. 2015;91:13-27.
23. Kalachnyuk L, Melnychuk D, Kalachnyuk H. Molekul'arni mekhanizmy rehul'uvannya syntezu. *Metabolizmu y sekreciyi lipoproteyiniv u klitynakh pechinky*. *Visnyk L'vivskoho universytetu*. 2004;38:3-20. [in Ukrainian].

### ВПЛИВ ДОНОРА СІРКОВОДНЮ НА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ФОСФОЛІПІДІВ МІОКАРДА ЩУРІВ ЗА УМОВ ДІЇ МАЛИХ ДОЗ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ

Ковальчук І. М., Гжегоцький М. Р., Ковальчук С. М.

**Резюме.** Виявлені зміни параметрів варіабельності серцевого ритму (BCP) щурів через 30 хв. та 1 добу після введення NaHS дозою 7,4 мг/кг свідчать про активацію всіх ланок регуляторних систем з переважаючою мобілізацією парасимпатичної нервової системи. Зміни регуляторних процесів супроводжуються модифікацією жирнокислотного складу фосфоліпідів тканин міокарда та печінки, що полягає у збільшенні співвідношення омега-3/омега-6 ПНЖК. Через 1 добу після опромінення дозою 2 Гр встановлено зниження омега-3/омега-6 ПНЖК порівняно з контролем, а також істотне зменшення спектральних і статистичних показників BCP, що вказує на пригнічення активності всіх ланок регуляторних систем. Ефект попереднього до дії радіації введення NaHS виявляється в зменшенні напруження регуляторних процесів, частковому покращенні профілю жирнокислотного складу фосфоліпідів міокарда, печінки.

**Ключові слова:** варіабельність серцевого ритму (BCP), іонізуюче випромінювання, донор сірководню, міокард, печінка, омега-3 та омега-6 поліненасичені жирні кислоти.

### ВЛИЯНИЕ ДОНОРА СЕРОВОДОРОДА НА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА І ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СОСТАВ ФОСФОЛІПІДІВ МІОКАРДА КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Ковальчук І. М., Гжегоцький М. Р., Ковальчук С. М.

**Резюме.** Виявлені зміни параметрів варіабельності серцевого ритму (BCP) крыс через 30 мин. і 1 сутки після введення NaHS в дозі 7,4 мг/кг свідчать про активацію різних звеньев регуляторних систем з переважаючою мобілізацією парасимпатичної нервової системи. Зміни регуляторних процесів супроводжуються модифікацією жирнокислотного складу фосфоліпідів тканин міокарда та печінки, яка полягає у збільшенні співвідношення омега-3/омега-6 ПНЖК. Через 1 сутки після опромінення дозою 2 Гр встановлено зниження омега-3/омега-6 ПНЖК порівняно з контролем, а також істотне зменшення спектральних і статистичних показників BCP, що вказує на пригнічення активності всіх ланок регуляторних систем. Ефект попереднього до дії радіації введення NaHS виявляється в зменшенні напруження регуляторних процесів, частковому покращенні профілю жирнокислотного складу фосфоліпідів міокарда, печінки.

ние активности всех звеньев регуляторных систем. Эффект предварительного к действию радиации введения NaHS состоит в уменьшении напряжения регуляторных процессов, частичном улучшении профиля жирнокислотного состава фосфолипидов миокарда и печени.

**Ключевые слова:** вариабельность сердечного ритма (BCP), ионизирующее излучение, донор сероводорода, миокард, печень, омега-3 и омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты.

### INFLUENCE OF HYDROGEN SULFIDE DONOR ON THE HEART RATE VARIABILITY AND THE FATTY ACID COMPOSITION OF PHOSPHOLIPIDS IN MYOCARDIUM IN RATS IN THE CONDITIONS OF THE ACTION OF SMALL DOSES OF IONIZING RADIATION

Kovalchuk I. M., Gzhegotsky M. R., Kovalchuk S. M.

**Abstract.** *The aim of our study* was to study effects of exogenous administration of a hydrogen sulfide donor NaHS on the heart rate variability (HRV) and the fatty acid composition of phospholipids of the heart tissues in rats under the influence of ionizing radiation.

*Purpose and methods of research.* Experimental studies were performed on 50 sexually mature male rats weighing 180-200 g. All experiments were carried out in compliance with the principles of bioethics in accordance with the provisions of the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, 1986). NaHS solution was administered intraperitoneally at a dose of 7,4 mg/kg (Sigma Aldrich, USA). The irradiation of animals was performed in a single-fraction total dose of 2 Gy. We recorded a peripheral pulse non-invasively in non-narcotic animals for the purpose of the HRV analysis. Determination of the fatty acid composition of phospholipids in the heart muscle and liver was performed by gas-liquid chromatography.

*Results and discussion.* As a result it was found, that the total power of the spectrum has increased in comparison to the control group due to the increase of spectral power in all frequency bands, significantly 30 minutes after the administration of the H<sub>2</sub>S donor. Also, the increased spectral power in the range of high frequency oscillations correlates was detected with rise of CV, SDNN, RMSSD, that, in general, testifies to the activation of the autonomous circuit of regulation of cardiac activity. The results of HRV after 24 h of administration of NaHS have shown noted maintenance of a high level of TP that exceeded the control value, however, it decreased after the influence of hydrogen sulfide on the 30<sup>th</sup> minute. The growth of statistical parameters of HRV on vs control data was also noted, which indicates an increase in the tonus of the parasympathetic nervous system (PSNS), but it was in a lesser degree of severity than data of rats which was recorded on the 30<sup>th</sup> minute. Thus, on the 1<sup>st</sup> day after administration of NaHS, there was a prolonged effect in comparison to that on the initial (30 min) period of exposure to the hydrogen sulfide donor, which ensures the maintenance of increased activity of regulatory processes. One day after total body radiation (TBR) at a dose of 2 Gy, TP decreases in twice was established compared to the control group. The decrease in power in all spectrum ranges was recorded: LF, MF and HF. This data indicates on a significant inhibition of the activity of all parts of regulatory systems. The reduction of HRV time parameters (SDNN, CV, RMSSD) characterizes inhibition of PSNS activity. Thus, the reduction of the total effect of autonomic regulation by SDNN, RMSSD, CV correlated with the reduced total level of activity of regulatory processes by the spectral index of TP and indicated the activation of central regulatory systems. Under the influence of radiation on the background of administration NaHS, it was found that the values of time indexes have increased significantly relative to radiation and almost reached the baseline. The previous administration of NaHS before radiation led to a less pronounced reduction in TP than with radiation alone, indicating maintaining a much higher level of regulatory processes in these conditions than radiation. Thus, the total power of the spectrum 1 day after irradiation with the background of administration of a donor hydrogen sulfide was reduced relative to the results of control, but was significantly higher than at single radiation.

Also, it has been established that the effect of a hydrogen sulfide donor (NaHS) in 30 minutes after its introduction leads to increase in the level of omega-3 and a decrease in the level of omega-6 PUFA phospholipids in myocardium vs control group. With such changes in the composition of PUFA, the ratio of omega-3/omega-6 was significantly increased in myocardial and liver tissues. One day after NaHS administration, the ratio of omega-3/omega-6 remains significantly higher than in control group in both tissues, despite the tendency to decrease of previous lifetime of hydrogen sulfide donor. It has been established that under the influence of ionizing irradiation (after 24 hours) the ratio of omega-3/omega-6 were significantly lower in comparison with control group in myocardium and liver tissues. According to the pre-radiation exposure to NaHS, a tendency towards an increase in the ratio of omega-3/omega-6 to the ionizing radiation effect was observed, but their values did not reach the level of control.

*Conclusions.* The obtained results indicate improvement of the adaptation processes to the action of radiation under the influence of H<sub>2</sub>S, which consists in the activation of various links of regulatory systems with the prevailing mobilization of the parasympathetic nervous system and moderate activation of ergotropic processes, and partial improvement of the fatty acid composition of the phospholipids in the myocardium and liver.

**Key words:** heart rate variability (HRV), fatty acids composition of phospholipids, ionizing radiation, hydrogen sulfide donor, myocardium, liver, omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids.

Рецензент – проф. Міщенко І. В.  
Стаття надійшла 24.08.2018 року