

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК: 616.379-008.64:612.08:616.12-008.3-073.96

ВПЛИВ N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ ТА ЛОЗАРТАНУ НА РАННІ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНІ ЗМІНИ У ЩУРІВ ІЗ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ

Ситник І.М., Хайтович М.В., Черновол Н.П.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Мета. Встановити ранні електрокардіографічні прояви експериментальної діабетичної кардіоміопатії у щурів та оцінити їх зміни під впливом N-ацетилцистеїну та лозартану.

Матеріали та методи. Цукровий діабет 1 типу (ЦД1) моделювали введенням щурам стрептозотоцину (STZ) у дозі 50 мг/кг. Дослідні тварини були розподілені на 5 груп: контроль (група інтактних щурів, які отримували плацебо - 0,9% фізіологічний розчин); ЦД1 (група модельних тварин із STZ ЦД1); NAC (група діабетичних щурів, які отримували N-ацетилцистеїн у дозі 1,5 г/кг per os); LOS (група діабетичних щурів, які отримували лозартан у дозі 20 мг/кг per os); NAC+LOS (група діабетичних тварин, які отримували комбінацію N-ацетилцистеїну та лозартану). ЕКГ реєстрували у II стандартному відведенні.

Результати. На 1 тижні STZ ЦД1 у щурів значні зміни не простежувались. Було встановлено, що на тлі стабільної гіперглікемії, починаючи з 2 тижня експерименту виявляються ранні зміни на ЕКГ, які характеризувались зниженням ЧСС, зміною амплітуди зубця Р, подовженням QTс; зниженням вольтажу зубця Т, що вказує на порушення шлуночкової реполяризації. Більш виражені відмінності спостерігались на 4-5 тижні експериментального ЦД1, до вказаних ознак приєднувалось прогресування брадикардії, погіршення АВ провідності, шлуночкової деполаризації. Всі фармакологічні схеми виявили позитивний вплив на серцевий ритм, шлуночкову скорочувальну активність та ознаки гіпертрофії. Найбільший вплив після 5 тижнів STZ ЦД1 було отримано для NAC, який, можливо, за рахунок антиоксидантної дії знижує гіперглікеміє-індуковані прояви діабетичної кардіоміопатії.

Висновки. Застосування NAC та LOS на ранніх стадіях ДК протидіє порушенню серцевого ритму, шлуночкової деполаризації та реполяризації, розвитку гіпертрофії міокарду, зменшуючи ризик спонтанної зупинки серця.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, стрептозотозин, ЕКГ, N-ацетилцистеїн, лозартан

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) – найпоширеніше захворювання сучасної клінічної ендокринології, поширеність якого продовжує стрімко зростати. За прогнозами експертів Міжнародної діабетичної федерації (МДФ) і ВООЗ до 2030 року очікується зростання хворих на ЦД понад 552 млн. [4].

Серцево-судинні ускладнення, спричинені гіперглікемією, часто пов'язані із розвитком серцевої недостатності внаслідок специфічного ураження міокарда – діабетичної кардіоміопатії (ДК). Відомо, що ДК діагностується у більше 30% хворих на ЦД 1-го типу (ЦД1) [1], в т.ч. у 20-50% серед дітей віком до 15 років [5,7]. ДК тривалий час має безсимптомний характер, характеризується диспропорціональним збільшенням маси лівого шлуночка, міокардіальним фіброзом і проявляється діастолічною дисфункцією як раннім ускладненням ЦД, а в подальшому систолічною дисфункцією [15].

З точки зору патофізіології, в основі ДК лежить дисфункція дрібних судин серця (мікроангіопатія). Особливого значення надають порушенням біоелектричної ак-

тивності міокарда, зниженню його скорочувальної здатності й розвитку декомпенсації міокарда [2]. Ряд дослідників вказує, що електрокардіографічні порушення у діабетичних тварин із стрептозотоциновим (STZ) ЦД1 відмічаються лише на 6–12 тижні [13,14, 16]. Тобто, не описано ранні ЕКГ прояви ДК.

Згідно сучасних уявлень, оксидативний стрес (ОС) є одним із ключових механізмів виникнення ДК [6,15], тому, широко розглядаються фармакологічні підходи направлені саме на попередження та корекцію ОС. Так, активно досліджуються кардіопротекторні властивості інгібіторів рецепторів до ангіотензину (АТ) II [11]. Значна увага приділяється дослідженню синтетичного антиоксиданту N-ацетилцистеїну (NAC) при антрацикліновій кардіотоксичності *in vivo* [9], при кардіальних дисфункціях у діабетичних тварин [13]. Проте, не проведені дослідження на ранніх етапах маніфестації експериментального ЦД1, що дозволить неінвазійним методом виявити та попередити подальше прогресування ДК.

Мета роботи. Встановити ранні електрокардіографічні прояви експериментальної діабетичної кардіоміопатії у щурів та оцінити їх зміни під впливом N-ацетилцистеїну та лозартану.

Матеріали та методи. Дослідження проведені на 34 щурах-самцях лінії Wistar масою 220-250 г. Щури вирощувались і утримувались у віварії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Усі маніпуляції були проведені відповідно до Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та згідно з «Директивою Європейського Союзу 2010/10/63 EU про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [10].

Цукровий діабет I типу моделювали введенням стрептозотозину (STZ) (Sigma, США) у дозі 50 мг/кг у цитратному буферному розчині (рН 4,5) одноразово інтраперитоніально відповідно до методичних рекомендацій [8]. Через 72 год після ін'єкції STZ, дослідним щурам вимірювали рівень глюкози крові хвостової вени використовуючи глюкометр Accu-Chek Performa Nano (Roche Diagnostics, Німеччина). В експерименті досліджували щурів із рівнем глюкози більше 15 ммоль/л.

Дослідні тварини були розподілені на 5 груп: контроль (n=6; група інтактних щурів, які отримували плацебо - 0,9% фізіологічний розчин); ЦД1 (n=7; група модельних тварин із стрептозотозиним ЦД1); NAC (n=8; група діабетичних щурів, які отримували N-ацетилцистеїн (Фарма-старт) у дозі 1,5 г/кг *per os*); LOS (n=7; група діабетичних щурів, які отримували лозартан (Zentiva) у дозі 20мг/кг *per os*); NAC+LOS (n=6; група діабетичних тварин, які отримували комбінацію N-ацетилцистеїну та лозартану). Досліджувані лікарські засоби (ЛЗ) експериментальним тваринам вводили через 1 тиждень після індукції ЦД протягом 5 тижнів.

ЕКГ реєстрували у II стандартному відведенні на електрокардіографі EDAN SE-1 за загальноприйнятою схемою [3]. Проводили оцінку ритму; тривалості та амплітуди зубця Р; тривалості комплексу QRS; амплітуди зубця R; тривалості інтервалу QT; амплітуди зубця Т; коригованого інтервалу QTc (розраховували за формулою Базетта) [8].

Статистичну обробку отриманих даних проводили методами варіаційної статистики за допомогою програм Excel 2010 та MedStat з використанням однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA за критерієм Даннета для груп порівнянь із контрольною та модельною групами. Перевірку розподілу значень на нормальність визначали за критерієм Шапіро-Уїлка. Точкову оцінку результатів представляли у вигляді середніх значень та стандартної похибки середнього ($\bar{X} \pm m$).

Результати та обговорення. Порівнюючи динаміку змін глюкози у крові (рис. 1), у групі ЦД1 було виявлено стійке прогресування гіперглікемії протягом 5 тижнів експерименту ($p < 0,01$ порівняно з контролем). Вже з першого тижня корекції, відмічалось зниження глюкози крові у всіх дослідних груп, проте достовірних відмінностей не було виявлено. На 3-му тижні експерименту, лише у групі NAC виявлено вірогідне зниження глюкози 14,6 \pm 4,02 ммоль/л проти групи ЦД1 26,31 \pm 2,11 ммоль/л ($p < 0,05$). На 4-5 тижні експериментального ЦД1, всі групи виявили

гіпоглікемічний ефект порівняно з групою ЦД1 ($p < 0,01$). Група діабетичних тварин, які отримували NAC мала найбільш виражену гіпоглікемічну дію, значення якої наближались до контрольної 5,02 \pm 0,7 ммоль/л проти 5,1 \pm 0,1 ммоль/л. Звичайно, що на фоні стійкої гіперглікемії відбувалось зменшення маси тіла дослідних тварин (рис. 1). Так, в кінці 5 тижня експерименту відмічали значне зменшення маси тіла щурів групи ЦД1 200,9 \pm 2,8 г порівняно з контролем 253,2 \pm 9,6 г ($p < 0,01$). Вірогідно збільшувалась вага дослідних щурів у групі NAC 236,5 \pm 10,5 г ($p < 0,05$) та LOS 253,4 \pm 16,7 г ($p < 0,01$).

З метою виявлення ранніх проявів ДК у щурів нами було проведено реєстрацію ЕКГ у динаміці кожного тижня протягом місяця.

На 1 тижні STZ ЦД1 у щурів значні зміни не простежувались. Виявлено статистично значущі відмінності лише у зниженні амплітуди зубців Р, R і Т порівняно з контрольною групою тварин ($p < 0,05$). При цьому, спостерігалось несуттєве розширення комплексів QRS, подовження інтервалу QT та відповідно QTc (табл. 1.).

На 2 тижні експерименту реєстрували більш виражені відмінності у групі тварин із моделлю ЦД1, які характеризувалось достовірним зниженням ЧСС (399,3 \pm 8,8 уд/хв проти 436,9 \pm 8,6 уд/хв; $p < 0,05$), зміною амплітуди зубців Р (0,059 \pm 0,006 mV проти 0,091 \pm 0,005 mV; $p < 0,05$) і зубця Т (0,15 \pm 0,02 mV проти 0,23 \pm 0,01 mV; $p < 0,05$); збільшенням QTc (204,5 \pm 4,8 мс проти 185,5 \pm 3,52 мс; $p < 0,05$) порівняно з групою контролю.

Раннє застосування NAC та LOS мало позитивний вплив на ЧСС. Амплітуда зубця Т, тривалість інтервалу QT наближалась до значень контрольної групи. У груп тварин, які отримували NAC та LOS або у їх комбінації віро-

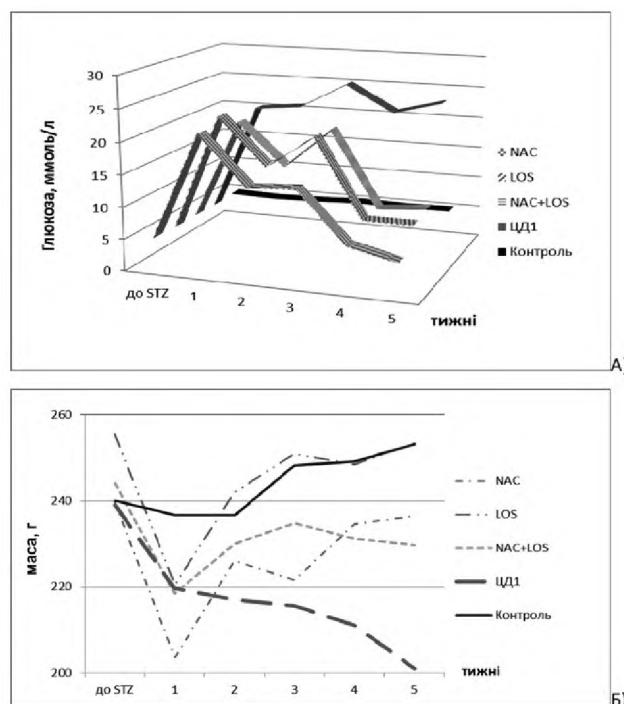


Рис.1. Динаміка змін глюкози крові (А) та маси тіла дослідних тварин (Б)

гідно зменшувалася величина коригованого інтервалу QTc порівняно з моделлю ЦД1 (табл.2).

Третій тиждень експериментального ЦД1 характеризувався наступними змінами. Відмічено згладження зубця Р, подовження інтервалу PQ поряд із зниженням вольтажу зубця Т та незначним подовження інтервалу QT (рис. 2). У експериментальних груп із ЦД1 відмічались епізоди брадикардії, що пов'язано із значною гіперглікемією на даному етапі експерименту (табл.3). Поряд із зниженням амплі-

туди зубця Т, у групі ЦД1 на 3 тижні знижувався вольтаж зубця R (0,5±0,02 mV проти 0,59±0,04 mV) порівняно з контрольною групою (p<0,05). Виявлено достовірні відмінності у пролонгації інтервалу QT 74,7±1,6 мс проти 69,75±0,6 мс (p<0,05). Фармакологічна корекція на даному етапі поєднувалась із кращим станом процесів реполяризації. Значення амплітуди зубця Т та коригованого інтервалу QT у щурів всіх фармакологічних груп були співставими із тваринами контрольної групи.

Наприкінці місяця (4-5 тиждень експерименту) у діабетичних тварин групи ЦД1 реєстрували більш суттєві зміни на ЕКГ, що виражалось у прогресуванні брадикардії. Так, на 4 тижні ЧСС становила 368,3±5,2 уд/хв порівняно до контрольної групи щурів 441,6±8,0 уд/хв (p<0,01). Знижувалась амплітуда зубця Т (0,13±0,01 mV проти 0,24±0,01 mV; p<0,01). Застосування ЛЗ зумовило позитивний вплив на відновлення серцевого ритму (p<0,05), а також на амплітуду зубця Р у групі NAC (0,061±0,01 mV; p<0,05) та LOS (0,068±0,01 mV; p<0,05) порівняно з групою ЦД1 0,029±0,008 mV.

Порівнюючи зміни скоротливої активності шлуночків на 4-му тижні експерименту, у групі щурів із ЦД1 відмічалось достовірне розширення комплексів QRS (27,69±1,35 мс проти 20,7±0,47 мс; p<0,01); пролонгація

Таблиця 1

Зміни показників ЕКГ на 1 тижні експериментального ЦД1 (X±m)

Показники ЕКГ	ЦД1 (n=7)	Контроль (n=6)	P
ЧСС, уд/хв	400,4±12,92	429,7±12,58	>0,05
P, mV	0,053±0,01*	0,081±0,01	<0,05
R, mV	0,47±0,01*	0,59±0,01	<0,05
T, mV	0,15±0,02*	0,23±0,01	<0,05
RR, мм	7,53±0,25	7±0,20	>0,05
QRS, мс	23,67±2,03	20,75±0,48	>0,05
QT, мс	73,67±1,41	69,75±0,63	>0,05
QTc, мс	189,8±1,35	185,3±3,4	>0,05

Таблиця 2

Зміни ЕКГ на 2 тижні експериментального ЦД1 (X±m)

Показники ЕКГ	NAC (n=8)	LOS (n=7)	NAC+LOS (n=6)	ЦД1 (n=7)	Контроль (n=6)
Маса, г	226±11,37	242±19,51	230±4,85	217±4,64**	236,7±4,77
Глюкоза, ммоль/л	14,12±5,05	15,63±3,43	14,08±5,18	22,3±1,82**	4,76±0,09
ЧСС, уд/хв	428,8±26,6	423,3±9,96	379,6±21,9	399,3**±8,8	436,9±8,6
P, mV	0,06±0,006**	0,044±0,006 ^{##}	0,06±0,006**	0,059±0,006**	0,091±0,005
R, mV	0,46±0,02	0,45±0,07	0,53±0,03	0,46±0,07	0,62±0,04
T, mV	0,22±0,01*	0,21±0,03	0,22±0,03	0,15±0,02**	0,23±0,01
RR, мм	7,12±0,5	7,1±0,2	8,0±0,4	7,52±0,2**	6,87±0,1
QRS, мс	24,60±1,72	23,50±2,22	25±2,05	23,75±2,1	20,75±0,47
QT, мс	68,8±3,38	67,25±1,6*	74,2±2,01	77,25±3,3	69,75±0,63
QTc, мс	182,6±4,67 [#]	178,5±5,48 [#]	186±3,01*	204,5±4,8**	185,5±3,52

*p<0,05 проти ЦД1; **p<0,05 проти контролю;

#p<0,01 проти ЦД1; ##p<0,01 проти контролю

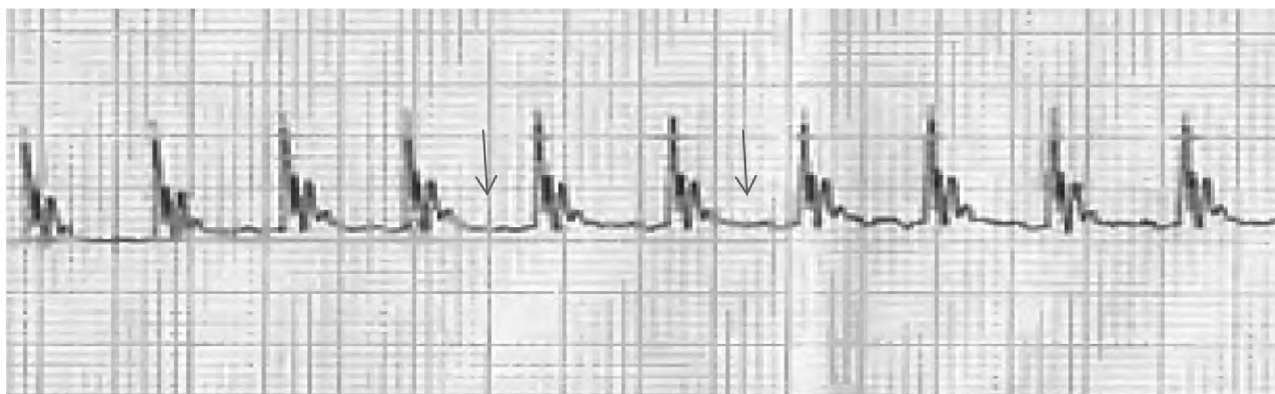


Рис.2. ЕКГ щура на 3-му тижні експериментального ЦД1

інтервалу QT ($80,25 \pm 0,85$ мс проти $69 \pm 0,9$ мс; $p < 0,01$), відповідно збільшувалася величина QTc ($198,8 \pm 1,95$ мс проти $184,1 \pm 3,2$; $p < 0,05$). Найбільш виражені зміни у відновленні шлуночкової деполаризації та реполаризації характеризувались для групи тварин, які отримували LOS та NAC. Так, тривалість комплексу QRS групі LOS становила $20,5 \pm 0,25$ мс проти $27,7 \pm 1,35$ мс ($p < 0,01$), а у групі NAC $21,9 \pm 0,88$ мс проти $27,7 \pm 1,35$ мс ($p < 0,01$) порівняно із моделлю ЦДІ. Щодо інтервалу QT, достовірні відмінності виявлено у всіх фармакологічних груп. Однак, найбільше прирівнювались до контрольних значень, група NAC ($69,6 \pm 1,0$ мс проти $80,25 \pm 0,85$ мс; $p < 0,01$), та відповідно, група LOS ($67,5 \pm 1,75$ мс проти $80,25 \pm 0,85$ мс; $p < 0,01$). При цьому, статистично значуще зменшувалась величина коригованого QTc (дані наведені на рис. 3)

Достовірні відмінності у відновленні вольтажу зубця Т нами відмічено на 5 тижні корекції експериментального ЦДІ, значення якого співставимі з контролем. Найвища амплітуда Т характеризувалась для групи LOS ($0,26 \pm 0,03$ mV проти групи ЦДІ $0,13 \pm 0,01$ mV; $p < 0,01$). Майже на одному рівні зберігалась амплітуда в групах NAC та комбінації ($0,2 \pm 0,03$ mV; $p < 0,05$).

На етапі 4–5 тижня у групі тварин із моделлю ЦДІ характерне випадіння комплексів QRS. Менше частота даних подій була у груп NAC та LOS (рис. 4)

Протягом місяця STZ ЦДІ у групі діабетичних тварин відзначалось стійке прогресування брадикардії (рис. 5). Пік зниження ЧСС було зареєстровано на 4-5 тижні експерименту (< 370 уд/хв; $p < 0,01$). Під впливом NAC значно підвищувалась ЧСС, не поступаючись LOS. Так, вже починаючи з перших тижнів введення даних ЛЗ, відмічали підвищення ЧСС (> 420 уд/хв). В комбінації зустрічались більш часті епізоди брадикардії, ЧСС наближалось до 380 уд/хв. На 3 тижні у всіх експериментальних груп ЦДІ відмічали зниження ЧСС (< 390 уд/хв) на фоні підвищення глюкози крові. Серед 3-х фармакологічних схем, ЧСС коливалось біля 412 уд/хв ($p < 0,05$) на 4 тижні експерименту. І лише на 5 тижні ЦДІ, у груп шурів, які отримували NAC ($447,3 \pm 18,7$ уд/хв; $p < 0,05$) та комбінацію NAC+LOS ($434,8 \pm 3,6$ уд/хв; $p < 0,05$), ЧСС наближалась до контрольних значень, перевищуючи такий у групі LOS ($407,4 \pm 27,9$ уд/хв).

Крім того, зміни маси серця шурів вказують на те, що у діабетичних тварин достовірно підвищувався масовий

Таблиця 3

Зміни ЕКГ на 3 тижні експериментального ЦДІ ($X \pm m$)

Показники ЕКГ	NAC (n=8)	LOS (n=7)	NAC+LOS (n=6)	ЦДІ (n=7) ^{##}	Контроль (n=6)
Маса, г	221,6±12,4	251±20,8	234,8±7,7	215,6±4,4 ^{##}	248,2± 6,7
Глюкоза, ммоль/л	14,6±4,0*	20,8±4,5	20,4±3,8	26,3±2,1 ^{##}	5,1±0,1
ЧСС, уд/хв	383,7±19,5	382,9±16,1	389,2±18,4	394,8±12,6	429,7±12,6
P, mV	0,04±0,006**	0,064±0,02	0,079±0,01	0,05±0,004**	0,088±0,007
R, mV	0,45±0,03	0,49± 0,06	0,56±0,02	0,5±0,02**	0,59±0,04
T, mV	0,19±0,01	0,22±0,035	0,22±0,02*	0,15±0,01**	0,23±0,01
RR, мм	7,9±0,4	7,88±0,3	7,8±0,4	7,63±0,2	7±0,2
QRS, мс	24,8±1,0	23,25±2,3	23,3±2,1	26,2±2,5	20,75±0,5
QT, мс	73,4±1,1	73,5±2,4	72±1,6	74,7±1,6**	69,75±0,6
QTc, мс	185±2,4	185,3±3,9	182,8±2,8	191,3±2,4	185,3 3,5

* $p < 0,05$ проти ЦДІ; ** $p < 0,05$ проти контролю;
$p < 0,01$ проти ЦДІ; ## $p < 0,01$ проти контролю

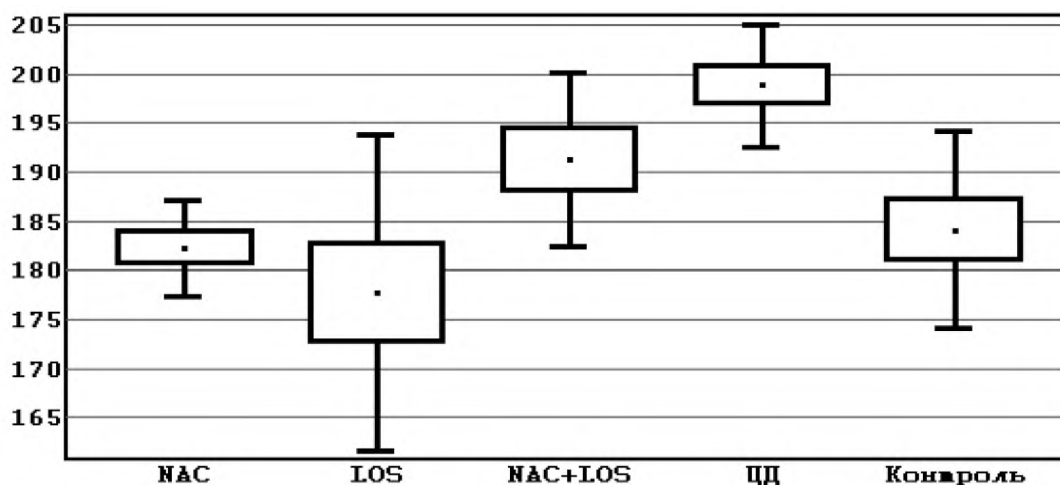


Рис.3. Інтервальна оцінка середніх значень величини QTc (4 тижнів експериментального ЦДІ)

коефіцієнт міокарда (МКМ) порівняно із щурами контрольної групи ($0,38 \pm 0,01\%$ проти $0,31 \pm 0,005\%$; $p < 0,01$). Всі фармакологічні схеми вірогідно зменшували ознаки гіпертрофії міокарду. Так, у групі діабетичних щурів, які отримували NAC, МКМ зменшився на 21,5% ($0,3 \pm 0,01\%$ проти

$0,38 \pm 0,01\%$; $p < 0,01$). У групі LOS – на 15,8% ($0,32 \pm 0,01\%$ проти $0,38 \pm 0,01\%$; $p < 0,01$). У групі комбінації NAC та LOS, МКМ становив $0,34 \pm 0,01\%$ проти $0,38 \pm 0,01\%$ ($p < 0,05$), зменшуючи даний показник на 10,5% порівняно з групою ЦДІ. Вірогідні інтервали МКМ наведені на рис. 6.

Відомо, що при STZ ЦДІ в експериментальних тварин, міокардальний апоптоз, гіпертрофія та фіброз виявляються вже на 3–14 день та зменшуються після 28 дня від початку ін'єкції [20]. Нами було встановлено, що на тлі стабільної гіперглікемії, починаючи з 2 тижня експерименту виявляються ранні зміни на ЕКГ, які характеризувались зниженням ЧСС, зміною амплітуди зубця Р, подовженням QTс; зниженням вольтажу зубця Т, що вказує на порушення шлуночкової реполяризації. Більш виражені відмінності спостерігались на 4–5 тижні експериментального ЦДІ, до вказаних ознак приєднувалось прогресування брадикардії, погіршення атріо-вентрикулярної (AV) провідності, шлуночкової деполіризації. Отримані дані знаходять підтвердження у дослідженні [19], яке вказує на порушення скоротливої активності міокарда та наявність кардіального автономного дисбалансу після 4 тижнів STZ ЦДІ.

Схожі механізми зустрічаються і у пацієнтів хворих на ЦДІ. Доведено, що найбільш раннім та поширеним проявом ДК у пацієнтів молодого віку при ЦДІ є порушення розслаблення міокарда в діастолу. В подальшому, розвивається жорсткість міокарда в діастолу, додаються кардіологічні скарги. За даними ЕКГ це: порушення реполяризації шлуночків і внутрішлуночкової провідності,

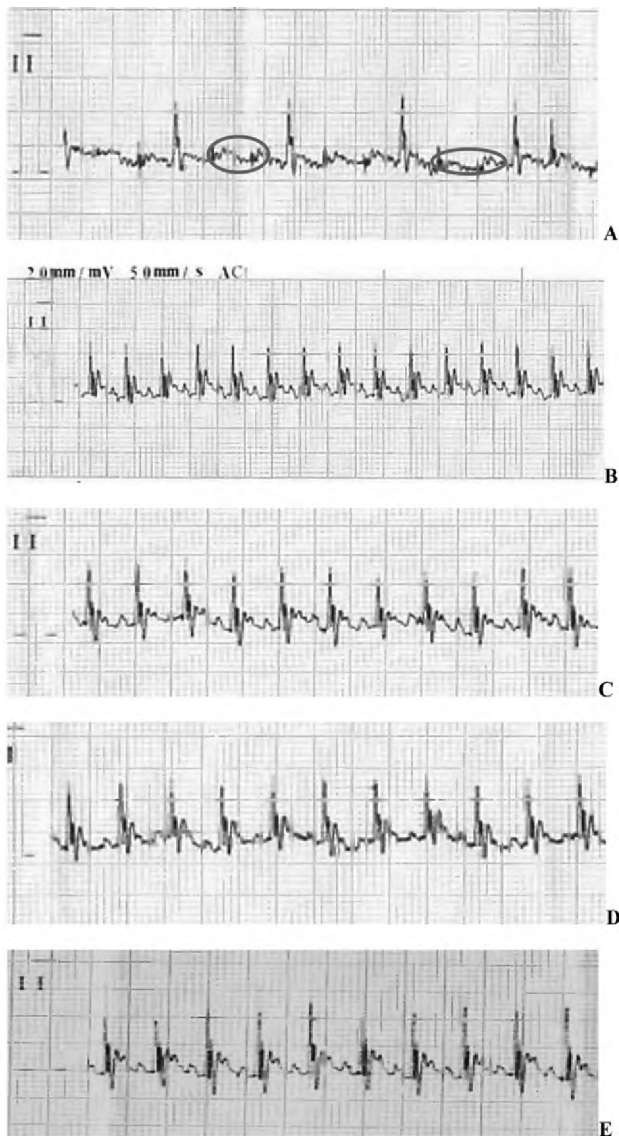


Рис.4. Зміни ЕКГ у щурів на 5 тижні експериментального ЦДІ (А –група ЦДІ; В-група контроль; С –група NAC; D- група LOS; Е –група NAC+LOS)

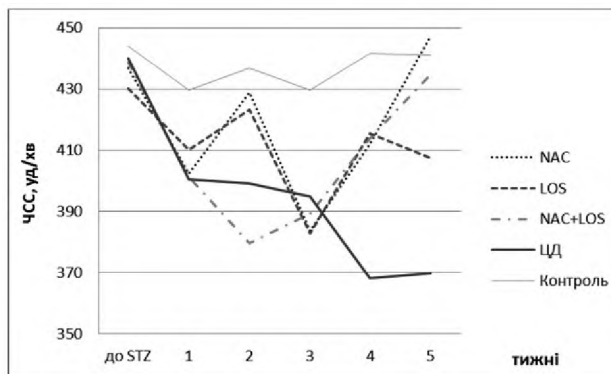


Рис.5. Динаміка змін частоти серцевих скорочень протягом 5 тижнів експериментального ЦДІ

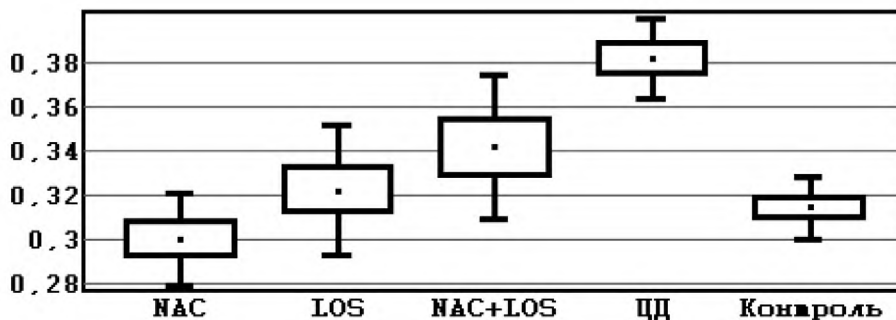


Рис.6. Інтервальна оцінка середніх значень масового коефіцієнту міокарда у щурів в кінці 5 тижня ЦДІ

гемодинамічне перевантаження лівих відділів серця, зниження вольтажу зубців [7].

В цілому, всі досліджувані фармакологічні схеми виявили позитивні зміни відносно електрофізіологічної активності міокарду. Але, найбільш суттєвий вплив після 5 тижнів STZ ЦДІ було отримано для NAC, який за рахунок антиоксидантної дії чинить гіпоглікемічний ефект, знижуючи при цьому гіперглікеміє -індуковані прояви ДК. В іншій експериментальній роботі, досліджувався вплив NAC після 8 тижнів STZ ЦДІ, де механізм відновлення серцевої функції, зокрема лівошлуночкової фракції викиду автори пов'язали із підвищенням експресії активності антиоксидантного ензиму альдегіддегідрогенази 2 [13]. На моделі ішемії/реперфузії у щурів NAC виявив кардіопротекторний вплив через відновлення севофлуранового посткондиціонування, збільшення експресії кардіального STAT3 та адипонектину на ранньому та пізньому етапах ЦДІ [17,18]. Окрім того, за даними мета-аналізу [12] додаткове застосування NAC поєднувалось із меншими подіями фібриляції передсердь та зменшенням смертності у пацієнтів, яким проводили хірургічне втручання на серці, що і пояснює його антиаритмічні властивості у наших дослідах.

N-ацетилцистеїн, не поступаючись препарату порівняння лозартану, ефективно відновлював серцевий ритм; AV провідність; шлуночкову скоротливу активність. Отримані результати вказують на перспективи застосування NAC у попередженні та лікуванні ДК на ранніх стадіях ЦДІ, протидіючи розвитку гіпертрофії міокарду і, як наслідку, діастолічної дисфункції, зменшуючи ризик спонтанної зупинки серця.

Висновки

1. ЕКГ зміни міокарду щурів виявляються із 2-го тижня експериментального ЦДІ.

2. Після місяця стрептозотоцинового ЦДІ виявлено: прогресування брадикардії; зниження амплітуди зубця P; подовження інтервалу PQ; розширення та випадіння комплексів QRS; зміни амплітуди зубців T; подовження інтервалів QT та QTc.

3. При застосуванні N-ацетилцистеїну та лозартану у щурів із ЦДІ покращується: AV провідність, шлуночкова деполаризація та реполаризація.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації

ЛІТЕРАТУРА

1. Бельчина Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа / Ю.Б. Бельчина, Л.К. Соколова, А.С. Ефимов [и др.] // *Эндокринология*. – 2013. – Т. 18. – № 1. – С. 44-49.
2. Журавльова Л.В. Ураження міокарда на фоні цукрового діабету: фокус на патогенетичні та діагностичні особливості кардіоміопатії / Л.В. Журавльова, Н.В. Сокольнікова // *Ліки України*. – 2013. – №6 (172). – С.4-8.

3. Каркищенко Н.Н. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. под редакцией: Н.Н.Каркищенко и С.В.Грачева. – М.: *Альтернативы биомедицины*, 2010 г. – 344 с.

4. Паньків В.І. Цукровий діабет: визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику/ В.І. Паньків // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2013. – № 7(55). – С.95-104.

5. Симетрія зубця Т на електрокардіограмі як маркер кардіоміопатії у дітей та підлітків / В.Г. Майданник, М.В. Хайтович, Л.С.Файнзільберг [та ін.] // *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. – 2013. – Т.4. – №3. – С. 35-39.

6. Ситник І.М., Хайтович М.В. Застосування антиоксидантів за цукрового діабету I типу // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2015. – №6 (46). – С.3-11

7. Сміян І.С. Сучасні підходи до діагностики діабетичної кардіоміопатії у дітей та підлітків / І.С. Сміян, В.Б. Фурдела, О.Р. Шило // *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. – 2013. – Т.4. – №2. – С. 58-65.

8. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). За ред.чл-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001 р. – 528 с

9. Analysis of redox and apoptotic effects of anthracyclines to delineate a cardioprotective strategy / JM Fulbright, DE Egas-Bejar, WW Huh, J Chandra // *Cancer Chemother Pharmacol*. – 2015. – N 76(6). – P. 1297-307.

10. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // *Official Journal of the European Communities*. – 2010. – L 276. – P. 33–79.

11. Efficacy and safety of the angiotensin II receptor blocker losartan for hypertrophic cardiomyopathy: the INHERIT randomised, double-blind, placebo-controlled trial / A. Axelsson, K. Iversen, N. Vejlstrup [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2015. – N 3(2). – P.123-131.

12. Impact of antioxidant supplementations on cardio-renal protection in cardiac surgery: an updated and comprehensive meta-analysis and systematic review / Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Tahernejad M [et al.]// *Cardiovasc Ther*. – 2016. – №34(5). – P.360-370. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27344977>

13. Inhibition of aldehyde dehydrogenase 2 by oxidative stress is associated with cardiac dysfunction in diabetic rats/ J. Wang, H. Wang, P. Hao [et al.] // *Mol. Med*. – 2011. – N17 (34). – P. 172 – 179.

14. L-glutamine supplementation prevents the development of experimental diabetic cardiomyopathy in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats/ S. L. Badole, G. B. Jangam, S. M. Chaudhari [et al.] // *Plos one*. – 2014. – Vol. 9. – Issue 3. – P. 1-7. – Режим доступу: doi:10.1371/journal.pone.0092697

15. Liu Q. Diabetic cardiomyopathy and its mechanisms: Role of oxidative stress and damage/ Q. Liu, S. Wang, Lu Cai/ *J Diabetes Invest*. – 2014. – N 5. – P. 623–634.

16. Monoamine oxidase-A is an important source of oxidative stress and promotes cardiac dysfunction, apoptosis, and fibrosis in diabetic cardiomyopathy/ P. Umbarkar, S. Singh, S. Arkat [et al.]// *Free Radical Biology and Medicine* –2015.–P.263–273.– Режим доступу <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.025>

17. N-acetylcysteine and allopurinol synergistically enhance cardiac adiponectin content and reduce myocardial reperfusion injury in diabetic rats/ T. Wang, S. Qiao, S. Lei [et al.] // *PLoS ONE*. – 2011. – N6(8). – P. 1-11. – Режим доступу: <http://doi:10.1371/journal.pone.0023967>

18. N-acetylcysteine restores sevoflurane postconditioning cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats / J. Lin, T. Wang, Y. Li [et al.]// *J Diabetes Res*. -2016. – Vol.2016. – 9213034. Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9213034>

19. Protocatechuic acid exerts cardioprotective effect in type 1 diabetic rats / Yoswaris Semaming, Sirinart Kumfu, Patchareewan Pannangpetch [et al.]// *J Endocrinol*. – 2014. – N223(1). – P.13-23.- Режим доступу: <http://joe.endocrinology-journals.org/content/223/1/13.long>

20. Role of differential signaling pathways and oxidative stress in diabetic cardiomyopathy / K. Watanabe, R. A. Thandavarayan, M. Harima [et al.] // *Current Cardiology Reviews*. – 2010. – N6. – P. 280-290.

ВЛИЯНИЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА И ЛОЗАРТАНА НА РАННИЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Сытник И.Н., Хайтович Н.В., Черновол Н.П.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г.Киев, Украина

Цель. Установить ранние электрокардиографические проявления экспериментальной диабетической кардиомиопатии (ДК) у крыс и оценить их изменения под влиянием N-ацетилцистеина и лозартана.

Материалы и методы. Сахарный диабет 1 типа (СД1) моделировали введением крысам стрептозоточина (STZ) в дозе 50 мг/кг. Опытные животные были разделены на 5 групп: контроль (группа интактных крыс, которые получали плацебо -0,9% физиологический раствор); СД1 (группа модельных животных со STZ СД1); NAC (группа диабетических крыс, которые получали N-ацетилцистеин в дозе 1,5г/кг per os); LOS (группа диабетических крыс, которые получали лозартан в дозе 20мг/кг per os); NAC+LOS (группа диабетических крыс, которые получали комбинацию N-ацетилцистеина и лозартана). ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении.

Результаты. На 1 неделе STZ СД1 у крыс значительные изменения не наблюдались. Было установлено, что на фоне стабильной гипергликемии, начиная со 2 недели эксперимента проявляются ранние изменения на ЭКГ, которые характеризовались снижением ЧСС, изменением амплитуды зубца Р, пролонгацией QTc; снижением вольтажа зубца Т, что указывает на нарушения желудочковой реполяризации. Более выраженные отличия наблюдались на 4-5 неделе экспериментального СД1, к указанным признакам присоединялись прогрессирование брадикардии, ухудшение AV проводимости, желудочковой деполяризации. Все фармакологические схемы имели положительное влияние на сердечный ритм, желудочковую сократительную активность и признаки гипертрофии. Наиболее выраженное влияние после 5 недель STZ СД1 было получено для NAC, который, возможно, за счет антиоксидантного действия снижает гипергликемие-индуцированные проявления ДК.

Выводы. Применение NAC и LOS на ранних стадиях ДК противодействует нарушению сердечного ритма, желудочковой деполяризации и реполяризации, развитию гипертрофии миокарда, уменьшая риск спонтанной остановки сердца.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, стрептозоточин, ЭКГ, N-ацетилцистеин, лозартан

INFLUENCE OF N-ACETYLCYSTEINE AND LOSARTAN ON THE EARLY ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN TYPE 1 DIABETES MELLITUS

I. Sytnyk, M. Khaitovych, N. Chernovol

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Aim. To determine the early electrocardiographic onset of experimental diabetic cardiomyopathy (DC) in rats and evaluate its changes under the exposure to N-acetylcysteine and losartan.

Materials and methods. Type 1 diabetes mellitus (DM1) in rats was induced by using streptozotocin (STZ) in a dose of 50mg/kg. Experimental animals were divided into 5 groups: control (intact animals which were administered placebo -saline as vehicle); DM1 (group of model animals with STZ DM1); NAC (diabetic rats which were administered N-acetylcysteine in a dose of 1,5g/kg per os); LOS (diabetic rats which were administered losartan in a dose of 20mg/kg per os); NAC+LOS (diabetic rats which were administered combination of N-acetylcysteine and losartan). ECG was registered in II standard lead.

Results. On the 1-st week of STZ DM1 we didn't observe significant changes in rats. It was determined that due to stable hyperglycemia starting from 2-d experimental week occur the early ECG changes, which were characterized by lowering of heart rate, alteration of P wave, prolongation of QTc, decreasing of T wave, which pointed at impairment of ventricular repolarization. More significant differences were observed on 4-5 week of experimental DM1, to specified challenges were added bradycardia progression, deterioration of AV conduction and ventricular depolarization. All of the pharmacological schemes have indicated positive response on heart rhythm, ventricular contractive activity and hypertrophy challenge. More evident influence after 5 weeks of STZ DM1 was obtained for NAC, which possible due to its antioxidant action, decrease hyperglycemia-induced manifestation of DC.

Conclusion. Administration of NAC and LOS on the early stages of DC manifestation prevent disturbance of heart rhythm, ventricular depolarization and repolarization as well as inhibiting hypertrophy development, minimizing risk for sudden cardiac death.

Key words: type 1 diabetes mellitus, streptozotocin, ECG, N-acetylcysteine, losartan.