

## მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია და კარდიომეგალია 10-11 კვირის ცურვით დატვირთულ თეთრ ექსპერიმენტულ ვირთაგვებში

ანზორ გოგიბერიძე<sup>1</sup>, რამაზ ხეცურიანი<sup>2</sup>, მანანა არაბული-ჭლიკაძე<sup>3</sup>, ელენე შვანგირაძე<sup>4</sup>, სოფიკო კანდელაკი<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ანატომიის დეპარტამენტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>ადამიანის ანატომიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, პროფესორი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>3</sup>ადამიანის ანატომიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი  
<sup>4</sup>ადამიანის ანატომიის დეპარტამენტის ასისტენტ- პროფესორი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>5</sup>ადამიანის ანატომიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

### აბსტრაქტი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა 10-11 კვირის ვირთაგვებში 6 კვირიანი დოზირებული ცურვით დატვირთვის შემდეგ მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის ხარისხის შეფასება. ზოგადად, ვირთაგვას ცურვით დატვირთვა მიჩნეულია მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის და საბოლოო დიასტოლური მოცულობის ზრდის საუკეთესო ფიზიოლოგიურ ტრიგერად. ჩვენ საკუთარი კვლევის ფარგლებში უზრუნველყავით მამრობითი სქესის 10-11 კვირის ვირთაგვების დოზირებული ცურვითი დატვირთვა 6 კვირის მანძილზე და შემდეგ შევისწავლეთ გულის მაკრო და მიკროსტრუქტურული პარამეტრები, რათა შეგვეფასებინა ჰიპერტროფიის ხარისხი. ვირთაგვები დაყავით 3 ჯგუფად: 1) საკონტროლო ჯგუფი, რომელიც არ იღებდა დატვირთვას (n=7); 2) პირველი საკვლევი ჯგუფი, რომელსაც უტარდებოდა ყოველდღიური, 40წთ-იანი დატვირთვა ცურვით 6 კვირის მანძილზე, კუდზე მიმაგრებული ტვირთის მასა შეადგენდა ვირთაგვას წონის 2%-ს (n=7). 3) მეორე საკვლევი ჯგუფი, რომელსაც უტარდებოდა ყოველდღიური, 60წთ-იანი დატვირთვა ცურვით 6 კვირის მანძილზე, კუდზე მიმაგრებული ტვირთის მასა შეადგენდა ვირთაგვას წონის 4%-ს (n=7).

ჰიპერტროფია ნანახი იქნა მხოლოდ საკვლევი ჯგუფის ვირთაგვებში (დატვირთვა 40 წთ-ის მანძილზე სხეულის მასის 2% ტვირთით ან დატვირთვა 60 წთ-ის მანძილზე სხეულის მასის 4% ტვირთით). გულის წონის შეფარდება სხეულის წონასთან პროპორციულ დამოკიდებულებაშია დატვირთვის ინტენსივობისა და ხანგრძლივობის ზრდასთან. გულის მასის ზრდა ძირითადად ხდებოდა მარცხენა პარკუჭის მასის ზრდის ხარჯზე.

ჰისტოლოგიურად 60 წუთიანმა დატვირთვამ გამოიწვია ჰიპერტროფია 7-დან 7 ვირთაგვაში. ხოლო 40 წუთიანი დატვირთვა საკმარისი აღმოჩნდა ჯგუფში ჩარიცხული 7 ვირთაგვიდან 4 ვირთაგვას მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის განვითარებისთვის. აღნიშნული კვლევა შეიძლება ჩაითვალოს კიდევ ერთ წინ გადადგმულ ნაბიჯად მიოკარდიუმის ჰიპერტროფიის და რემოდელირების პათოგენეზური მექანიზმების კვლევის საქმეში.

**საძიებო სიტყვები:** ვირთაგვა, ჰიპერტროფია, ცურვით დატვირთვა, კარდიომიოციტი, გული შესავალი

სხვადასხვა სტიმულზე საპასუხოდ მიოკარდიუმი იძენს უნარს, რომ გაზარდოს შეკუმშვის ძალა და განავითაროს ადაპტაცია მექანიკურ, ჰემოდინამიკურ თუ ჰორმონულ ძვრებზე. ადაპტაციის უმთავრეს მექანიზმად გვევლინება ჰიპერტროფია, განვითარებული ინდივიდუალური კარდიომიოციტების დონეზე (1-6). ჰიპერტროფია ვითარდება არა მხოლოდ პათოლოგიურ (სარქელოვანი მანკები, არტერიული ჰიპერტენზია და ა.შ.), არამედ ფიზიოლოგიურ გამღიზიანებლებზე საპასუხოდ (მაგ. დოზირებული დატვირთვა ფიზიკური ვარჯიშით) (3,4). ბოლომდე გარკვეული არ არის ჰიპერტროფიის მოლეკულური საფუძვლები, ზოგიერთი ავტორი ვარაუდობს გენეტიკური და გარემო ფაქტორების კომბინაციურ როლს როგორც ექსცენტრული, ისე კონცენტრული ჰიპერტროფიის ჩამოყალიბებაში (7-13). არსებული ლიტერატურის მიმოხილვა ცხადყოფს, რომ პათოლოგიური ჰიპერტროფია ასოცირებულია სხვადასხვა გენების (მათ შორის ნატრიურული პეპტიდების მკოდირებელი გენების) ჰიპერექსპრესიასთან, ხოლო ფიზიკური დატვირთვის საპასუხოდ განვითარებული ჰიპერტროფიის შემთხვევაში აღნიშნული გენების ჭარბი ექსპრესია არ აღინიშნა (9,17,22).

ვირთაგვას დოზირებული ხანგრძლივი ფიზიკური დატვირთვა იწვევს ისეთი კარდიოლოგიური პარამეტრების ცვლილებას, როგორებიცაა: გულისცემის სიხშირე, გულის წუთმოცულობა, მარცხენა პარკუჭის წონა და მოცულობა, პარკუჭის კედლის სისქე (15-18). ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ადაპტაციის განვითარება დამოკიდებულია დატვირთვის ინტენსივობაზე, ხანგრძლივობასა და სიხშირეზე (13). ცურვით დატვირთვა მიჩნეულია მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის და საბოლოო დიასტოლური მოცულობის ზრდის საუკეთესო ფიზიოლოგიურ ტრიგერად ვირთაგვებში (10,11). ჩვენ საკუთარი კვლევის ფარგლებში უზრუნველყავით მამრობითი სქესის 10-11 კვირის ვირთაგვების დოზირებული ცურვით დატვირთვა 6 კვირის მანძილზე და შემდეგ შევისწავლეთ გულის მაკრო და მიკროსტრუქტურული პარამეტრები, რათა შეგვეფასებინა ჰიპერტროფიის ხარისხი.

## მასალა და მეთოდები

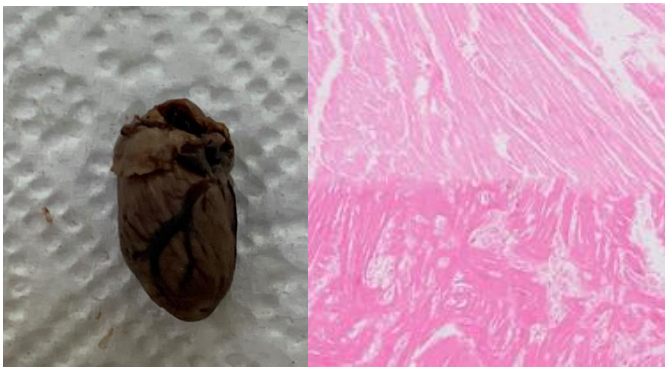
საკვლევ მასალად შევარჩიეთ 10-11 კვირის მამრობითი სქესის ვირთაგვები ( $n=21$ ), რომელთათვისაც უზრუნველყოფილი იყო შენახვის სტანდარტული პირობები (12 საათიანი განათება, 22 გრადუსი ტემპერატურა, კვება სპეციალური დიეტის მიხედვით (16,17) და თავისუფალი წვდომა წყალზე). დატვირთვა ხორციელდებოდა ვირთაგვას ცირკადული რითმის სიბნელის ფაზაში (ჩვენი კვლევის შემთხვევაში 07:00-19:00 პერიოდი). ვირთაგვები დაყვავით 3 ჯგუფად: 1) საკონტროლო ჯგუფი, რომელიც არ იღებდა დატვირთვას ( $n=7$ ); 2) პირველი საკვლევ ჯგუფი, რომელსაც უტარდებოდა ყოველდღიური, 40წთ-იანი დატვირთვა ცურვით 6 კვირის მანძილზე, კუდზე მიმაგრებული ტვირთის მასა შეადგენდა ვირთაგვას წონის 2%-ს ( $n=7$ ). 3) მეორე საკვლევ ჯგუფი, რომელსაც უტარდებოდა ყოველდღიური, 60წთ-იანი დატვირთვა ცურვით 6 კვირის მანძილზე, კუდზე მიმაგრებული ტვირთის მასა შეადგენდა ვირთაგვას წონის 4%-ს ( $n=7$ ). ვირთაგვებზე ჩატარებული ყველა მანიპულაცია განხორციელდა საერთაშორისოდ აღიარებული გაიდლაინებისა და ეთიკის ნორმების სრული დაცვით (19-22). ყველა ვირთაგვას აწონვა ხდებოდა კვირაში ერთხელ, რათა სწორად შეფასებულიყო წონის კლება ან მატება და განსაზღვრულიყო ტვირთის სიდიდე, რომელიც უნდა დამაგრებულიყო ცურვის დროს ვირთაგვას კუდზე (წონის 2% ან 4%). საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვები კვირაში 3-ჯერ თავსდებოდნენ საცურაო აპარატში, რათა გარემო მიმსგავსებულიყო საკვლევ ვირთაგვებისთვის განკუთვნილ სივრცეს. ბოლო დატვირთვიდან 24 საათის შემდეგ, ანესთეზიის საერთაშორისო პროტოკოლის დაცვით განხორციელდა ვირთაგვების დაძინება, გაკვეთა და მათგან გულის აღება შემდგომი კვლევებისთვის. პირველ ეტაპზე განისაზღვრა გულის მაკროპრეპარატის ზომები და წონა. აღებული იქნა ქსოვილოვანი ნიმუშები პარკუჭებიდან და წინაგულეებიდან ცალ-ცალკე, აღნიშნული ნიმუშები ჩაიყურსა 4%-იან ფორმალინის ხსნარში, შემდეგ ჩაყალიბდა პარაფინში, შეიღება ჰემატოქსილინ-ეოზინით და შესწავლილი იქნა ჰისტოლოგიურად სინათლის მიკროსკოპის გამოყენებით.

## სტატისტიკური ანალიზი

მონაცემები დამუშავებული იქნა სპეციალური კომპიუტერული პროგრამების გამოყენებით. კვლევაში მონაწილე სამივე ჯგუფისთვის ცალ-ცალკე დამუშავდა პარამეტრები და შემდეგ მოხდა შედეგების შედარება სტიუდენტის  $t$  ტესტის გამოყენებით.

## შედეგები

კვლევაში მონაწილე ვირთაგვების საშუალო წონა შეადგენდა 250გ-ს. ჰიპერტროფია ნანახი იქნა მხოლოდ საკვლევი ჯგუფის ვირთაგვებში (დატვირთვა 40 წთ-ის მანძილზე სხეულის მასის 2% ტვირთით ან დატვირთვა 60 წთ-ის მანძილზე სხეულის მასის 4% ტვირთით). გულის წონის შეფარდება სხეულის წონასთან პროპორციულ დამოკიდებულებაშია დატვირთვის ინტენსივობისა და ხანგრძლივობის ზრდასთან. გულის მასის ზრდა ძირითადად ხდებოდა მარცხენა პარკუჭის მასის ზრდის ხარჯზე. ჰისტოლოგიურად 60 წუთიანმა დატვირთვამ გამოიწვია ჰიპერტროფია 7-დან 7 ვირთაგვაში (იხ.ცხრილი3, გრაფიკი 2), ხოლო 40 წუთიანი დატვირთვა საკმარისი აღმოჩნდა ჯგუფში ჩარიცხული 7 ვირთაგვიდან 4 ვირთაგვას მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის განვითარებისთვის (იხ.ცხრილი2, გრაფიკი 1). გულის როგორც მაკროსტრუქტურის ანალიზმა, ისე ჰისტოლოგიური პრეპარატების შესწავლამ დაადასტურა ჰიპერტროფიის არსებობა საკვლევი ჯგუფის ვირთაგვებში, მომატებული იყო მიოფიბრილების სისქე და რაოდენობა (იხ.სურ 1,2).



სურ1

სურ 2

## შედეგების განხილვა

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქრონიკული სტრესის პირობებში გულის ადაპტაციური შესაძლებლობების შესწავლა 10-11 კვირის მამრობითი სქესის ვირთაგვებში. აქცენტი გაკეთებული იყო დატვირთვის ინტენსივობაზე, ხანგრძლივობასა და სიხშირეზე. სათანადო პროტოკოლის დაცვით წარმოებულმა 6 კვირიანმა ცურვით დატვირთვამ შემთხვევათა უმრავლესობაში გამოიწვია მარცხენა პარკუჭის საგრძნობი ჰიპერტროფია, რომელიც ვლინდებოდა გულის მასის ზრდაში და ულტრასტრუქტურულ დონეზე მიოფიბრილების რაოდენობის მატებაში (იხ.სურ.1,2). აღნიშნული კვლევა შეიძლება ჩაითვალოს კიდევ ერთ წინ გადადგმულ ნაბიჯად მიოკარდიუმის ჰიპერტროფიის და რემოდელირების პათოგენეზური მექანიზმების კვლევის საქმეში.

საკონტროლო ჯგუფი n=7

	სხეული (გ)	გული (გ)	გული/სხეული (%)
1	260	2.7	1.03
2	250	2.6	1.04
3	245	2.4	0.97
4	275	2.6	0.94
5	250	2.7	1.08
6	250	2.6	1.04
7	270	2.7	1

ცხრილი N1 - საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვების გულისა და სხეულის მასათა ფარდობა პროცენტებში

I საკვლევი ჯგუფი n=7

	სხეული (გ)	გული (გ)	გული/სხეული (%)
1	260	3.1	1.19
2	255	2.3	0.90
3	245	2.4	0.97
4	250	2.7	1.08
5	250	2.8	1.12
6	255	2.7	1.05
7	250	2.9	1.16

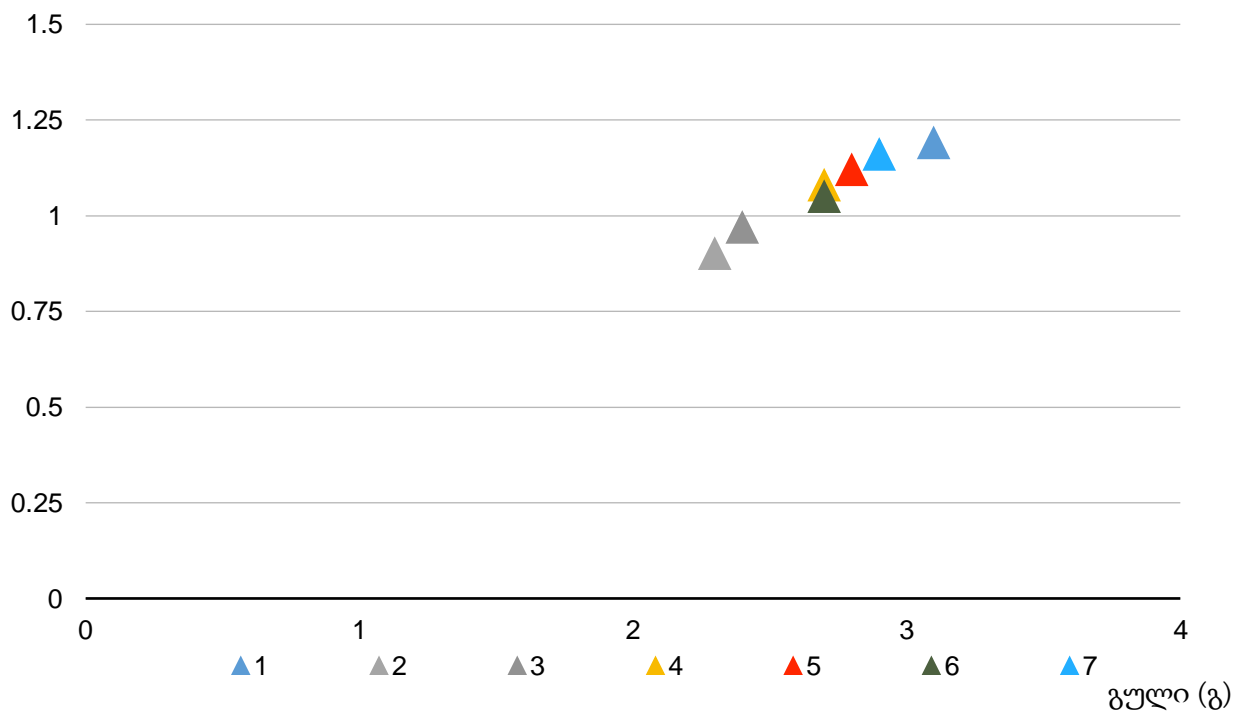
ცხრილი N2 – I საკვლევი ჯგუფის ვირთაგვების გულისა და სხეულის მასათა ფარდობა პროცენტებში

II საკვლევი ჯგუფი n=7

	სხეული (გ)	გული (გ)	გული/სხეული (%)
1	260	3.4	1.30
2	255	3.1	1.21
3	245	3	1.22
4	245	3.1	1.26
5	250	3.5	1.4
6	265	3.4	1.28
7	260	3.3	1.26

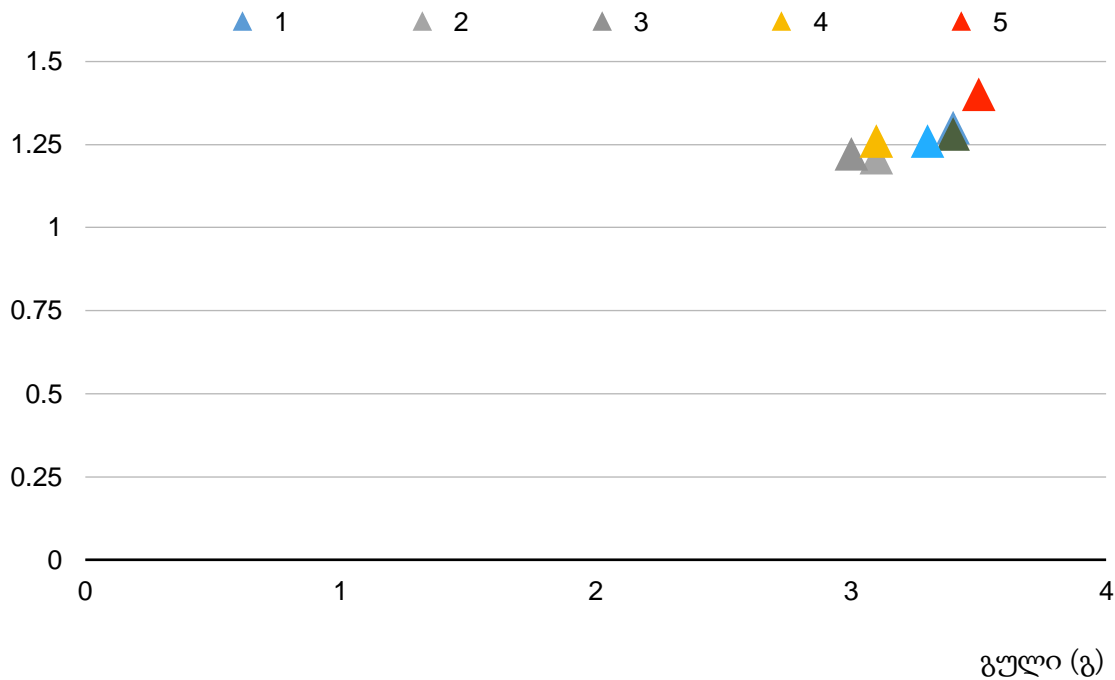
ცხრილი N3 – II საკვლევი ჯგუფის ვირთაგვების გულისა და სხეულის მასათა ფარდობა პროცენტებში

გული(გ)/სხეული(გ) (%)



გრაფიკი N1 – I საკვლევი ჯგუფის ვირთაგვების გულისა და სხეულის მასათა ფარდობა პროცენტებში

გული(გ)/სხეული(გ) (%)



გრაფიკი N2 – II საკვლევი ჯგუფის ვირთაგვების გულისა და სხეულის მასათა ფარდობა პროცენტებში

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Houser SR. When does spontaneous sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  release cause a triggered arrhythmia? Cellular versus tissue requirements. *Circ Res.*2000; 87: 725–7.
2. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation.* 2005; 111: 2837–49.
3. Pogwizd SM, Schlotthauer K, Li L, Yuan WL, Bers DM. Arrhythmogenesis and contractile dysfunction in heart failure - Roles of sodium-calcium exchange, inward rectifier potassium current, and residual beta-adrenergic responsiveness. *Circ Res.* 2001; 88:1159–67.
4. Sipido KR, Volders PGA, Vos MA, Verdonck F. Altered Na/Ca exchange activity in cardiac hypertrophy and heart failure: a new target for therapy? *Cardiovasc Res.* 2002; 53: 782–805.  
<https://animal.research.uiowa.edu/iacuc-guidelines-anesthesia>
5. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature.* 2002; 415: 198–205.
6. Hilgemann DW. New insights into the molecular and cellular workings of the cardiac  $Na^+/Ca^{2+}$  exchanger. *Am J Physiol.* 2004; 287: C1167–C1172.  
<https://academic.oup.com/ilarjournal/article/62/1-2/238/6299201>

7. Reuter H, Pott C, Goldhaber JJ, Henderson SA, Philipson KD, Schwinger RHG. Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchange in the regulation of cardiac excitation-contraction coupling. *Cardiovasc Res.* 2005; 67: 198–207.
8. Gaughan JP, Furukawa S, Jeevanandam V, Hefner CA, Kubo H, Margulies KB, et al. Sodium/calcium exchange contributes to contraction and relaxation in failed human ventricular myocytes. *Amer J Physiol.* 1999; 277: H714–H724.
9. Houser SR, Piacentino V, Weisser J. Abnormalities of calcium cycling in the hypertrophied and failing heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2000; 32: 1595–607.
10. Terracciano CMN, DeSouza AI, Philipson KD, MacLeod KT. Na<sup>+</sup> - Ca<sup>2+</sup> exchange and sarcoplasmic reticular Ca<sup>2+</sup> regulation in ventricular myocytes overexpressing the Na<sup>+</sup> - Ca<sup>2+</sup> exchanger. *J Physiol London.* 1998; 512: 651–67.
11. Weisser-Thomas J, Piacentino V, Gaughan JP, Margulies K, Houser SR. Calcium entry via Na/Ca exchange during the action potential directly contributes to contraction of failing human ventricular myocytes. *Cardiovasc Res.* 2003; 57: 974–85.
12. Hampton TG, Wang JF, DeAngelis J, Amende I, Philipson KD, Morgan JP. Enhanced gene expression of Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger attenuates ischemic and hypoxic contractile dysfunction. *Amer J Physiol.* 2000; 279: H2846–H2854.
13. Hobai IA, ORourke B. Enhanced Ca<sup>2+</sup>-activated Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchange activity in canine pacing-induced heart failure. *Circ Res.* 2000; 87: 690–8.
14. Kent RL, Rozich JD, McCollam PL, McDermott DE, Thacker UF, Menick DR, et al. Rapid expression of the Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger in response to cardiac pressure overload - rapid communication. *Am J Physiol.* 1993; 265: H1024–H1029.
15. Schillinger W, Fiolet JW, Schlotthauer K, Hasenfuss G. Relevance of Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchange in heart failure. *Cardiovasc Res.* 2003;57: 921–33.
16. Studer R, Reinecke H, Bilger J, Eschenhagen T, Bohm M, Hasenfuss G, et al. Gene expression of the cardiac Na<sup>+</sup> - Ca<sup>2+</sup> exchanger in end-stage human heart failure. *Circ Res.* 1994; 75: 443–53.
17. Wang ZY, Nolan B, Kutschke W, Hill JA. Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger remodeling in pressure overload cardiac hypertrophy. *J Biol Chem.* 2001; 276: 17706–11.
18. Zhang XQ, Song JL, Rothblum LI, Lun MY, Wang XJ, Ding F, et al. Overexpression of Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger alters contractility and SR Ca<sup>2+</sup> content in adult rat myocytes. *Amer J Physiol.* 2001; 281: H2079–H2088.
19. Gomez AM, Valdivia HH, Cheng H, Lederer MR, Santana LF, Cannell MB, et al. Defective excitation-contraction coupling in experimental cardiac hypertrophy and heart failure. *Science.* 1997; 276: 800–6.
20. Schultz JEJ, Glascock BJ, Witt SA, Nieman ML, Nattamai KJ, Liu LH, Lorenz JN, et al. Accelerated onset of heart failure in mice during pressure overload with chronically decreased SERCA2 calcium pump activity. *Am J Physiol.* 2004; 286: H1146–H1153.
21. Petit-Demouliere B, Chenu F, Bourin M. Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacology. (Berl)* 2005; 177: 245–255.



22. David DJ, Renard CE, Jolliet P, Hascoet M, Bourin M. Antidepressant-like effects in various mice strains in the forced swimming test. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 166: 373–382.

## **Left Ventricular Hypertrophy and Cardiomegaly in swimming exercised 10-11-week-old white experimental rats**

Anzor Gogiberidze<sup>1</sup>, Ramaz Khetsuriani<sup>2</sup>, Manana Arabuli-Tchlikadze<sup>3</sup>, Elene Shvangiradze<sup>4</sup>, Sophiko Kandelaki<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Human Anatomy, TSMU, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup>Head of the Department of Human Anatomy, TSMU, Tbilisi, Georgia; <sup>3</sup>Associate professor of the Department of Human Anatomy, TSMU, Tbilisi, Georgia; <sup>4</sup>Assistant-Professor of the Department of Human Anatomy, TSMU, Tbilisi, Georgia; <sup>5</sup>Associate professor of the Department of Human Anatomy, TSMU, Tbilisi, Georgia

### ABSTRACT

The aim of the study was to assess the quality of hypertrophy of the left ventricle in 10-11 week-old rats after a 6-week dosed swimming load. In general, rat swimming is considered one of the best physiological triggers for hypertrophy of the left ventricle and end-diastolic volume increase. As part of our study, we ensured 10-11 week-old rats to undergo dosed swimming exercises for 6 weeks and afterward, we studied micro and macro-structural parameters of the heart in order to assess the quality of hypertrophy. The rats were divided into 3 groups: 1) a control group that did not receive any load (n=7); 2) The first study group was subjected to a daily 40-minute swimming load for 6 weeks with a weight in the amount of 2% of the body weight of the rat (n=7) attached to the tail, 3) The second study group, which was subjected to a daily 60-minute swimming exercise for 6 weeks, the weight of the load attached to the tail amounted to 4% of the weight of the rat (n=7). 3)

Hypertrophy was observed only in rats of the experimental group (exercise load for 40 minutes with a load of 2% of body weight or exercise load for 60 minutes with a load of 4% of body weight). The ratio of heart weight to body weight is proportional to the intensity of load and to the increase in the duration of exercise. The increase in the mass of the heart was mainly due to an increase in the mass of the left ventricle. 60 minutes of histological exercise load induced hypertrophy in 7 of 7 rats. And a 40-minute load was sufficient for the development of left ventricular hypertrophy in 4 out of 7 rats included in the group. The mentioned study can be considered another step forward in the study of the pathogenetic mechanisms of myocardial hypertrophy and remodeling.

**KeyWords:** *Rat, hypertrophy, Swimming exercise, cardiomyocytes, heart*