

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : RSA/11/2544
ชื่อโครงการ : บทบาทของฮอโมนเพศต่อการทำงานของเส้นใยกล้ามเนื้อหัวใจ
ชื่อนักวิจัย : รศ.ดร. จงกลณี วัฒนาเพิ่มพูล
E-mail Address : tejwt@mahidol.ac.th
ระยะเวลาโครงการ: ธันวาคม 2543 – พฤศจิกายน 2546

บทบาทของฮอโมนเพศต่อการทำงานของเส้นใยกล้ามเนื้อหัวใจ ได้พบในเบื้องต้นแล้วว่าหัวใจของหนูขาวที่ขาดฮอโมนเพศจากรังไข่เป็นเวลานาน 10 สัปดาห์ หลังการตัดรังไข่ จะทำงานผิดปกติไปในการทำงานเดียวกับพยาธิสภาพของโรคหัวใจล้มเหลว งานวิจัยนี้จึงเน้นศึกษาเพื่อตอบคำถามต่อไปนี้ คือ 1) การออกกำลังกายเป็นประจำสามารถป้องกันการเปลี่ยนแปลงการทำงานของหัวใจที่พบหลังขาดฮอโมนเพศจากรังไข่เหมือนการให้ฮอโมนทดแทนหรือไม่? 2) ผลกระทบของการขาดฮอโมนเพศจากรังไข่ที่พบ เกิดจากกลไก และตำแหน่งการเปลี่ยนแปลงใดในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ? และ 3) ฮอโมนเพศชายจากลูกอ๊อดจะมีผลกระทบต่อการทำงานของเส้นใยกล้ามเนื้อหรือไม่ อย่างไร?

เมื่อให้หนูขาววิ่งออกกำลังกายบนลู่วิ่งไฟฟ้าด้วยโปรแกรมการวิ่งที่ 65-75% ของ maximum oxygen consumption เป็นเวลา 5 วัน/สัปดาห์ โดยเริ่มโปรแกรม 1 สัปดาห์หลังการผ่าตัด พบว่าการวิ่งออกกำลังกายเป็นประจำตลอดช่วงการขาดฮอโมนเพศหลังการตัดรังไข่ สามารถป้องกันทั้งการเปลี่ยนแปลงการทำงาน และการเพิ่มจำนวนของ β_1 -Adrenergic receptors ของหัวใจ ที่เหนี่ยวนำจากสภาวะขาดฮอโมนเพศจากรังไข่ได้อย่างมีประสิทธิภาพเช่นเดียวกับการให้ฮอโมนเพศทดแทน

เมื่อศึกษาถึงกลไกและตำแหน่งการเปลี่ยนแปลงในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ที่ส่งผลให้การทำงานของเส้นใยกล้ามเนื้อหัวใจเปลี่ยนแปลงหลังการตัดรังไข่ โดยเฉพาะการเพิ่มความไวของเส้นใยกล้ามเนื้อต่อการกระตุ้นของแคลเซียม พบว่า ปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์ (Ca^{2+} transients) สำหรับการหดตัวของกล้ามเนื้อเปลี่ยนแปลงตามสมมติฐานที่ได้ตั้งไว้ คือ การขาดฮอโมนเพศจากรังไข่เป็นเวลานานสามารถทำให้ปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์เพื่อการหดตัวลดลง ส่งผลให้เส้นใยกล้ามเนื้อปรับตัวให้เพิ่มความไวต่อการกระตุ้นของแคลเซียม เช่นเดียวกัน จำนวนของ β_1 -Adrenergic receptors ที่เพิ่มขึ้นหลังการขาดฮอโมนเพศน่าจะเป็นอีกกลไกการปรับตัวของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เพื่อเพิ่มปริมาณของแคลเซียมภายในเซลล์สำหรับใช้ในการหดตัว อีกทั้งการทำหน้าที่เก็บกลับแคลเซียมของ Sarcoplasmic reticulum ซึ่งพบทำงานได้ลดลงแต่ความไวเพิ่มขึ้น น่าจะเป็นอีกสภาวะการปรับตัวที่เกิดขึ้นของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเพื่อให้ยังสามารถทำงานได้นั่นเอง

ส่วนบทบาทของฮอโมนเพศชาย พบว่า ในสภาวะปกติฮอโมนเพศชายมีความสำคัญต่อการทำงานของเส้นใยกล้ามเนื้อหัวใจเช่นกัน แต่ถ้าในเลือดมีปริมาณฮอโมนแอนโดรเจนสูงเกิน จะกลับเหนี่ยวนำให้เกิดสภาวะ Hypertrophy ของหัวใจขึ้นอีกทั้งทำให้ปริมาณ β_1 -Adrenergic receptors ลดลง ซึ่งทั้งสองสภาวะที่พบมีลักษณะเช่นเดียวกับพยาธิสภาพของโรคหัวใจล้มเหลว การศึกษาต่อในกลุ่มที่มีฮอโมนเพศชายสูงจะนำมาซึ่งข้อมูลพื้นฐานความรู้ที่จะยังประโยชน์ ทั้งในการหาแนวทางการป้องกัน และการรักษาโรคหัวใจได้ต่อไป

คำหลัก: เส้นใยกล้ามเนื้อหัวใจ ฮอโมนเพศ การวิ่งออกกำลังกายเป็นประจำ แคลเซียมอิสระภายในเซลล์

ABSTRACT

Project Code : RSA/11/2540
Project Title : Role of Sex Hormones in Cardiac Myofilament Activation
Investigator : Assoc. Prof. Dr. Jonggonnee Wattanapermpool
E-mail Address : tejwt@mahidol.ac.th
Project Period : December 2000 – November 2003

Our previous studies have demonstrated the significant role of sex hormones in cardiac myofilament activity (1-3). Further experiments reported here focused on answering three questions. 1) Can exercise training be used as an alternative for preventing changes in cardiac myofilament activation in ovariectomized rat hearts? 2) Which mechanisms and sites of action in cardiac myofilament activity were induced by ovarian sex hormone deficiency? 3) Does male sex hormone play significant role in cardiac myofilament activity?

We approached the first question by subjecting the exercise groups one week after surgery to a nine-weeks of treadmill-running program of 65-75% maximum oxygen consumption. Results of our studies clearly indicate the cardio-protective effects of exercise training on changes in cardiac myofilament Ca^{2+} activation in ovariectomized rats. Alterations in expression of β_1 -adrenergic receptors and Hsp72 may in part play a mechanistic role in the cardio-protective effects.

As hypothesized, changes in myofilament Ca^{2+} activation after ovarian sex hormone deficiency was found to involve the suppressed magnitude of intracellular Ca^{2+} transients during cardiac contraction as well as prolongation of Ca^{2+} decay during relaxation. These results resemble many earlier reports in heart failure (33-38). Measurements of sarcoplasmic reticulum (SR) Ca^{2+} uptake activity demonstrated a decrease in maximum Ca^{2+} uptake activity but an increase in Ca^{2+} sensitivity for the uptake. These changes in SR Ca^{2+} uptake activity is correlated well with changes in SR Ca^{2+} pump (SERCA) activity. It is therefore possible that a reduction in intracellular Ca^{2+} concentration induce after long term deprivation of ovarian sex hormones stimulated many adaptive mechanisms including an increase in the amount of β_1 -adrenergic receptors, and an increase in SR Ca^{2+} uptake sensitivity via SERCA activity in order to maintain the cardiac function.

Besides ovarian sex hormone, male sex hormone was also found to be significant for the cardiac function. Suppression of maximum myofilament actomyosin ATPase activity was detected in castrated rats. However, in male rats with high testosterone level in the plasma after injection, cardiac hypertrophy was induced. Moreover, the amount of β_1 -adrenergic receptors was suppressed. Hypertrophy and reduced β_1 -adrenergic receptor level were also indicators of heart failure. It is therefore very interesting to study more on the high-dose testosterone model to explore information on the role of male sex hormones in cardiac myofilament activity.

Keywords: cardiac myofilaments, sex hormones, exercise training, intracellular free calcium