

Abstract

Cardiac dysfunction is a major problem in the postmenopausal women. Although, the use of hormone replacement therapy is introduced, its adverse effect is still concerned. In this project, we aim to find the mechanisms underlying the cause of myocardial dysfunction after deprivation of female sex hormones and then search for an alternative treatment based on those findings. In this study, 10-week ovariectomized rat was used as a model of female sex hormone deprivation. As hypothesized, result demonstrated that lack of female sex hormones alters cardiac mitochondrial activation by decreasing ATP production, but enhancing the production of reactive oxygen species (ROS). Based on first observation, exogenous antioxidant, Tempol, was introduced to hormone deficient rats. Tempol could prevent many cardiac changes, including myofilament activation and intracellular Ca^{2+} handling, due to lack of female sex hormones. This result strengthens our hypothesis that cardiac dysfunction after menopause is mainly induced by the increase in oxidative stress. We then introduced natural high antioxidant product, pomegranate juice, to this hormone-deficient model, and found that seed-blended juice give a satisfied prevention on various observing myocardial parameters, whereas seedless juice demonstrated less effective.

Moreover, we found that lack of female sex hormones increased cardiac mast cell activation as demonstration of high mast cell number with high percentage of degranulation. This hyperactive mast cell might be a significant mediator of inducing myocardial alteration after menopause. Cardiac mast cell activity was also observed in the heart of hormone-deficit rat after eight week of regular running, one hour per day, five days per week. Interestingly, exercise training could reduce mast cell degranulation but not the number of mast cell, where estrogen supplement could suppress both parameters.

In conclusion, the findings from this project reveal that mitochondrial abnormality and oxidative stress are major mechanisms leading to cardiac dysfunction after lack of female sex hormones. The potential modulation of oxidative stress might be partly induced by cardiac mast cell hyperactivation. The supplement of antioxidant could then be one strategy of cardiac prevention instead of hormone therapy. Due to the suppressive effect regular aerobic exercise on cardiac mast cell activity, it give further hypothesis that regular exercise might associate in preventing oxidative damage in the heart of postmenopausal women.

บทคัดย่อ

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจเป็นปัญหาที่พบในผู้หญิงเมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน แม้ว่าการใช้ฮอร์โมนเพศหญิงทดแทนจะถึงแนะนำแต่ความปลอดภัยในการใช้ยังเป็นที่ยังสงสัยอยู่ เพื่อให้เข้าใจกลไกการทำงานของฮอร์โมนเพศหญิงต่อการทำงานของหัวใจ โครงการวิจัยชิ้นนี้จึงได้ทำการศึกษากลไกการเปลี่ยนแปลงทำงานของหัวใจในสภาวะที่ขาดฮอร์โมนเพศหญิงและหาวิธีป้องกันใหม่ๆ ในการทดลองเราใช้หนูขาวเพศเมียที่ผ่าตัดรังไข่ออกเป็นตัวแทนในการศึกษาภาวะขาดฮอร์โมนเพศหญิง ผลการทดลองพบว่าการขาดฮอร์โมนเพศมีผลลดการสร้างเอทีพีที่ไม่โตคอนเดรีย แต่จะสร้างอนุมูลอิสระมากขึ้น จากผลการทดลองนี้เราจึงได้ทดลองให้สารเทมปอล ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระแก่หนูขาดรังไข่ สารเทมปอลสามารถป้องกันการลดการทำงานของเส้นใยกล้ามเนื้อหัวใจ และการควบคุมแคลเซียมในเซลล์ อันเกิดจากการขาดฮอร์โมนเพศได้ ซึ่งผลการทดลองทั้งสองส่วนชี้ชัดว่าฮอร์โมนเพศหญิงมีผลต่อสภาพอนุมูลอิสระของหัวใจ โดยอนุมูลอิสระจะเพิ่มขึ้นเมื่อถึงวัยหมดประจำเดือน จากผลการทดลองดังกล่าว นำมาซึ่งสมมติฐานที่ว่าน้ำทับทิมซึ่งมีสารต้านอนุมูลอิสระสูงน่าจะช่วยป้องกันการเปลี่ยนแปลงการทำงานของหัวใจได้ อย่างไรก็ตามผลการทดลองบ่งชี้ว่าน้ำทับทิมที่คั้นทั้งเมล็ดมีประสิทธิภาพที่น่าพอใจในการป้องกันการเปลี่ยนแปลงทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจโดยให้ผลดีกว่าน้ำทับทิมที่คั้นแบบไม่มีเมล็ด

นอกจากนี้เรายังพบว่าการขาดฮอร์โมนเพศหญิงมีผลทำให้การทำงานของแมสเซลล์ในหัวใจเพิ่มมากขึ้นทั้งในแง่จำนวนเซลล์และการปล่อยสารจากแกรนูลซึ่งอาจเป็นสาเหตุเหนี่ยวนำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงการทำงานของหัวใจในหญิงวัยหมดประจำเดือนได้ ในขณะที่การให้เอสโตรเจนทดแทนสามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์และการปล่อยสารจากแกรนูลได้ แม้ว่าหนูตัดรังไข่ที่ออกกำลังเป็นประจำคือวิ่งวันละหนึ่งชั่วโมง สัปดาห์ละห้าวัน ยังพบการเพิ่มจำนวนของแมสเซลล์ แต่การออกกำลังเป็นประจำสามารถลดการปล่อยสารจากแกรนูลจากแมสเซลล์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

โดยสรุป โครงการวิจัยนี้ได้พบว่าการขาดฮอร์โมนเพศหญิงมีผลทำให้เกิดความผิดปกติของไมโทคอนเดรียและก่อเกิดอนุมูลอิสระในกล้ามเนื้อหัวใจซึ่งสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการทำงานของหัวใจได้ กลไกที่ทำให้เกิดความผิดปกติเหล่านี้อาจถูกเหนี่ยวนำมาจากการทำงานของแมสเซลล์ที่เพิ่มขึ้นในหัวใจ ดังนั้นเมื่อให้สารต้านอนุมูลอิสระเป็นประจำจึงสามารถป้องกันการเปลี่ยนแปลงการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจอันเกิดจากการขาดฮอร์โมนเพศหญิงได้ และเนื่องจากการออกกำลังเป็นประจำสามารถลดการทำงานของแมสเซลล์ในหัวใจได้ จึงเป็นไปได้ว่าการออกกำลังเป็นประจำจะสามารถลดการเกิดอนุมูลอิสระในหัวใจได้