

ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАМ ПРИ КАРДІОМІОПАТІЇ ЗА УМОВ ЕНДОТОКСИКОЗУ

©П. О. Ваврух, Я. Я. Боднар, Г. П. Ваврух

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РЕЗЮМЕ. Проведено математичний аналіз варіабельності серцевого ритму за умов онкогеноподібного ендотоксикозу на білих нелінійних щурах самцях у трьох часових інтервалах (30, 60, 90 діб). Онкогеноподібну ендогенну інтоксикацію моделювали шляхом введення тетрахлорметану та бактеріального ліпополісахариду. Дані аналізу кардіоінтервалограм при змодельованому ендотоксикозі свідчать про порушення вегетативної регуляції серця, а саме зменшення адренергічної складової у формуванні серцевого ритму, зростання впливу блукаючого нерва на функціональну активність пейсмекерів синусового вузла.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кардіоміопатія, ендотоксикоз, щури, тетрахлорметан, серце, вегетативна регуляція, кардіоінтервалограми, варіабельність серцевого ритму.

Вступ. Порушення гомеостазу, незважаючи на генез, викликають швидку відповідь організму, спрямовану на відновлення розладів загального адаптаційного синдрому та стрес-реакції зокрема [1, 2]. Її ефективність та наслідки визначаються здатністю нервової та ендокринної систем забезпечувати роботу серця та гемоциркуляції шляхом узгодженості як нервової, так і гормональної складових цієї відповіді [3, 4].

У клініко-експериментальних дослідженнях широко використовують оцінку варіабельності серцевого ритму, що є об'єктивним критерієм визначення ефективності відповіді організму на розвиток патологічних змін в міокарді [5, 6]. Результати таких досліджень дозволяють оцінити роль адренергічної та холінергічної ланок автономної нервової системи в генезі компенсації порушених функцій, що виникають при розвитку патології [4].

У патогенезі токсичного впливу на організм протипухлинних цитостатичних препаратів провідне значення відводиться гуморальним та структурним порушенням, зокрема кардіоваскулярним, проте недостатньо враховуються особливості трансформації варіабельності серцевого ритму.

Мета дослідження – провести математичний аналіз варіабельності серцевого ритму за умов онкогеноподібного ендотоксикозу та оцінити функціональний стан парасимпатичного і симпатичного відділів автономної нервової системи.

Матеріал і методи дослідження. Експериментальне відтворення онкогеноподібної інтоксикації проведено на 36 білих нелінійних щурах самцях за умов їх стандартного утримання і харчування. Вивчення варіабельності серцевого ритму за умов ендотоксикозу проводили в трьох часових інтервалах (30, 60, 90 діб). Тваринам внутрішньошлунково вводили кожні 48 годин 10 % олійний розчин тетрахлорметану (ТХМ) з розрахунку 3–5 мл/кг маси. На 6 день до цієї процедури додавали внутрішньоочеревинне введення бактеріального ліпополісахариду (ЛПС) в дозі 0,2 мг/кг маси

тіла. На 7 день маніпуляцій не проводили [5, 6]. Щурам контрольної групи вводили внутрішньоочеревинно 0,9 % розчин натрію хлориду відповідно. Експериментальним та контрольним щурам на 30, 60 та 90 доби проводили електрокардіографічне дослідження в II стандартному відведенні за допомогою комп'ютерного комплексу «CardioLabCE» (Україна). Аналіз серцевого ритму здійснювали на 100 послідовно розташованих інтервалах R-R за допомогою програмного забезпечення до вказаного пристрою. Визначали та оцінювали: частоту серцевих скорочень (ЧСС, хв.⁻¹); величину моди (Мо, с) – діапазон значень інтервалу R-R, який на досліджуваному відрізку електрокардіограми зустрічався найчастіше; амплітуду моди (АМо, %) – відношення кількості кардіоінтервалів R-R, що визначають моду, до загальної кількості проаналізованих кардіоінтервалів; варіаційний розмах кардіоінтервалів (ΔX , с) – різниця між максимальним та мінімальним значеннями тривалості R-R у вибірці; індекс напруження (ІН), який встановлює ступінь централізації керування серцевим ритмом та визначається за формулою $ІН = АМо / (2 \times \Delta X \times Мо)$; індекс вегетативної рівноваги (ІВР), що характеризує співвідношення між активністю симпатичної і парасимпатичної нервової системи, визначається за формулою: $ІВР = АМо / \Delta X$; показник адекватності процесів регуляції (ПАПР), що відображає відповідність між активністю симпатичного відділу вегетативної нервової системи і рівнем функціонування синусового вузла, визначається за формулою: $ПАПР = АМо / Мо$; вегетативний показник ритму (ВПР), за яким оцінювали активність автономного контуру регуляції, а саме участь парасимпатичних впливів на серцевий ритм [5, 6].

Перед включенням в експеримент всі тварини були оглянуті і пройшли необхідний карантин. Маніпуляції, що спричиняють тваринам біль, проводили під знеболюванням. Для анестезії використовували ефірний і тіопенталовий наркоз («Тіопентал натрію-КМП» 25 мг/кг внутрішньоочеревин-

но). Контрольні групи формували для кожної серії експерименту з врахуванням статі і віку тварин, у всіх випадках визначені межі біологічної норми для всіх тестованих показників. Роботу із піддослідними тваринами проводили згідно з правилами Європейської конвенції про гуманне ставлення до лабораторних тварин (Страсбург, 1985), «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» ухваленими Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [9].

Статистичний аналіз отриманих кількісних даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики [10] з визначенням середньої арифметичної величини (M) та похибки середньої арифметичної величини (m). У зв'язку з відсутністю нормального закону розподілу для статистичної оцінки значимості різниці між середніми величинами у вибірках використовували непараметричний метод – U-тест Манна-Уїтні. Аналіз результатів виконаний у відділі системних статистичних досліджень

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України” в програмному пакеті «StatsoftStatistica». Достеменними вважали відмінності при $p \leq 0,05$ (95,5 %).

Результати й обговорення. За умов ендотоксикозу, в динаміці його розвитку, зареєстровано зменшення ЧСС: через 1 місяць від початку його розвитку на 13 %, через 2 місяці – на 21 %, через 3 місяці – на 32 % (табл. 1).

Динаміка абсолютних значень M_0 , AM_0 , ΔX , IN , IBP , $ВПР$ та $ПАПР$ свідчила про порушення вегетативної регуляції серця. Значення M_0 , яка демонструє активність адренергічної ланки автономної нервової системи в регуляції серця, що реалізується через гуморальні канали, збільшувалося. Приріст показника через 1 місяць склав 15 %, через 2 місяці – 19 %, через 3 місяці – 42 %, що вказує на обмеження адренергічних впливів на діяльність серця та зменшення участі надниркових залоз у пристосувально-компенсаторних реакціях організму.

Таблиця 1. Показники математичного аналізу ритму серця у щурів при ендотоксикозі

Показник	Термін дослідження			
	контроль n=8	1 місяць n=10	2 місяці n=10	3 місяці n=8
ЧСС, уд/хв	472±5	412±5 ***	375±10 ***	323±9 ***
M_0 , с	0,1270±0,0015	0,1457±0,0019 ***	0,1516±0,0015 ***	0,1802±0,0017 ***
AM_0 , %	39,0±1,1	29,2±2,3 **	21,0±5,7	16,2±1,7 ***
ΔX , с	0,0045±0,0003	0,0050±0,0003	0,0077±0,0005 ***	0,0089±0,0007 ***
IN , абс. число	34905±2040	20799±2350 **	10803±1015 ***	5510±715 ***
IBP , абс. число	8,84±0,46	6,07±0,69 *	3,51±0,15 ***	2,26±0,13 ***
$ВПР$, абс. число	1,80±0,12	1,41±0,10	1,07±0,09 ***	0,68±0,06 ***
$ПАПР$, абс. число	0,307±0,007	0,199±0,013 ***	0,147±0,008 ***	0,110±0,006 ***

Примітки: 1. * – $p < 0,05$; 2. ** – $p < 0,01$; 3. *** – $p < 0,001$, у порівнянні з контрольною групою.

Зменшувалася також величина AM_0 , динаміка якої відображає вплив адренергічної ланки автономної нервової системи на серце через нервові канали та ступінь централізації управління серцевим ритмом. Достовірними такі зміни стали вже через 1 місяць від початку експерименту. Дефіцит показника, що на цьому етапі склав 25 %, через 2 місяці – 46 %, а через 3 місяці – 58 %, також свідчив про суттєве зменшення адренергічної складової у формуванні серцевого ритму.

Зміни ΔX – маркера ефективності автономного контуру регуляції діяльності синусового вузла, що визначається активністю блукаючого нерва, свідчили про зростання його впливу на функціональну активність пейсмейкерів синусового вузла. Щоправда, через 1 місяць від початку спостереження за розвитком ендотоксикозу достовірних змін даного показника не зареєстровано. З огляду на пригнічення адренергічних механізмів у діяльності серця стабільність ΔX можна розцінити як прояв компенсації, спрямованої на підтримання серцевого індексу та забезпечення насосної

функції серця. Проте, через 2 місяці від початку розвитку ендотоксикозу відмічено достовірне збільшення ΔX на 71 %, а через 3 місяці – у 2 рази, що вказувало на домінування блукаючого нерва у діяльності серця.

Описана вище динаміка основних параметрів кardiointervalометрії стверджувалася також закономірним та синергічним зменшенням IN , IBP , $ВПР$ та $ПАПР$, які є інтегральними і демонструють порушення балансу регуляторного впливу обох ланок вегетативної нервової системи на серце. В умовах ендотоксикозу через 1 місяць від початку спостереження за його розвитком достовірного зменшення зазнали IN , IBP та $ПАПР$, що склало відповідно 40, 31 та 35 % і відображало переважання холінергічних механізмів у контролі діяльності серця на тлі зменшення централізації управління діяльності серця, тобто зменшення впливу симпатичних нервів. Відсутність за таких умов динаміки показника $ВПР$ підтверджувало висловлене вище припущення щодо включення на даному етапі спостереження компенсаторно-пристосувальних

механізмів задля збереження регуляторного балансу активності обох ланок вегетативної регуляції та, як наслідок, серцевого індексу.

Через 2 місяці експерименту достовірно змінилися всі чотири показники. Зменшення ІН при цьому становило 3,2 раза, ІВР – 2,5 раза, ВПР – 1,7 раза, а ПАПР – 2,1 раза. Прогресування патологічних змін, викликаних тривалою інтоксикацією, поглибило дефіцит усіх зазначених параметрів. Через 3 місяці експерименту значення ІН було в 6,3 раза меншим за контроль, ІВР – у 3,9 раза, ВПР – у 2,6 раза, ПАПР – у 2,8 раза, що загалом демонструвало домінування парасимпатичного контролю діяльності серця і пояснювало розвиток брадикардії на такому тлі. Варто зазначити, що найбільш чутливим та найбільш динамічним у даному переліку досліджуваних параметрів виявився ІН регуляторних систем

Висновок. Дані аналізу кардіоінтервалограм при змодельованому ендотоксикозі свідчать про

порушення вегетативної регуляції серця, а саме про зменшення адренергічної складової у формуванні серцевого ритму, зростання впливу блукаючого нерва на функціональну активність пейсмеєрів синусового вузла. Якщо на ранньому етапі розвитку ендотоксикозу (1 місяць) такі зміни можна оцінити як прояв адаптації з метою зменшення роботи серця та потреби в кисні, то на більш пізніх (2 та 3 місяці) – як прояви регуляторної дисфункції з огляду на важливу роль симпатичних нервів у підтриманні не лише хроно-, але й інотропної функції серця, серцевого викиду та ефективної гемодинаміки.

Перспективи подальших досліджень. З метою поглибленого вивчення процесів ремоделювання серця та вегетативної регуляції доцільно провести порівняльний аналіз кардіоінтервалограм та морфологічних методів дослідження серця при змодельованому ендотоксикозі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Молекулярные механизмы десенситизации β -адренергических рецепторов и аденилатциклазы в эндотелиальных клетках человека при гипоксии / В. А. Ткачук, Л. Б. Буравкова, Т. Дж. Резник [и др.] // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1997. – Т. 83, № 5–6. – С. 94–106.
2. Довгалецкий П. Я. Показатели variability ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от тяжести атеросклероза коронарных артерий (по данным селективной коронарографии) и функционального класса стенокардии / П. Я. Довгалецкий, О. К. Рыбак, Н. В. Фурман // Кардиология. – 2002. – Т. 42, № 9. – С. 17–22.
3. Mitochondrial ROS generation following acetylcholine-induced EGF receptor transactivation requires metalloproteinase cleavage of proHB-EGF / T. Krieg, L. Cui, Q. Qin [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2004. – Vol. 36, № 3. – P. 435–443.
4. Endogenous corticotropin-releasing hormone inhibits conditioned-fear-induced vagal activation in the rat / M. J. Nijssen, G. Croiset, M. Diamant [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2000. – № 389 (1). – P. 89–98.
5. Рябыкина Г. В. Анализ variability ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев // Кардиология. – 1996. – Т. 36, № 10. – С. 87–97.
6. Баевский Р. М. Математический анализ измененный сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкин. – М.: Наука, 1984. – 221 с.
7. Новочадов В. В. Моделирование хронического эндотоксикоза в экспериментальной патологии / В. В. Новочадов // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН – 2005. – № 1. – С. 32–33.
8. Новочадов В. В. Эндотоксикоз: моделирование и органопатология // В. В. Новочадов, В. Б. Писарев. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. – 240 с.
9. Этические принципы при работе с лабораторными животными / В. Е. Чадаев, О. А. Кузьмина, И. Ю. Кузьмина [и др.] // Эксперим. і кліні. медицина. – 2008. – № 3. – С. 162–164.
10. Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников / А. И. Кобзарь. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2006. – 816 с.

FEATURES OF CARDIOINTERVALOGRAPHY WITH CARDIOMYOPATHY UNDER CONDITIONS OF ENDOTOXEMIA

©**П. О. Vavrukh, Ya.Ya. Bodnar, H. P. Vavrukh**

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»

SUMMARY. Conducted mathematical analysis of heart rate variability under conditions of oncogenic endotoxemia on white nonlinear rats males at three time intervals (30, 60, 90 days). Oncogenic endogenous intoxication modeled by introducing carbon tetrachloride and bacterial lipopolysaccharide. Data analysis cardiointervalography in simulated endotoxemia testify to disbalance of autonomic regulation of the heart, namely the reduction of adrenergic component in the formation of the heart rate, the growing influence of the vagus nerve on the functional activity of the sinus node pacemaker.

KEY WORDS: cardiomyopathy, endotoxemia, rats, carbon tetrachloride, heart, autonomic regulation, cardiointervalography, heart rate variability.