

УДК 616.831-003.96-021.5-008.6

О. З. МельніковаЗапорізький державний медичний
університет, Україна**ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ
СЕРЦЕВОГО РИТМУ ЩУРІВ ПРИ
ЗАСТОСУВАННІ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО
СТРЕСУ ГІДАЗЕПАМУ****Ключові слова:** ВСР, хронічний
стрес, гідазепам.**Резюме.** Аналізували показники геометричного і спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР) щурів у перебігу хронічного стресу і при застосуванні на його тлі гідазепаму. Встановлено, що зміни ВСР залежали від терміну дії стресогенних умов. Динаміка цих змін полягала в поступовому зменшенні виявленої на початку дослідження централізації управління серцевою діяльністю, наприкінці дослідження відбувалося пригнічення спектру ВСР тварин. Застосування на тлі стресу гідазепаму усувало прояви вказаної централізації, що сприяло стабілізації показників геометричного аналізу ВСР і відновленню її спектральних характеристик.**Вступ**

Вважають, що за умов хронічного стресу однією з найбільш уразливих систем організму є серцево-судинна [1,5, 6-8]. Певну роль у механізмах її патології можуть відігравати порушення центральної регуляції функцій серця [6-8]. Дослідження останньої проводять за допомогою визначення показників ВСР, яка є результатом регуляції серцевої діяльності багаторівневою, нелінійною, ієрархічною системою нервових структур [1,2,4]. Вважають, що при стресі може відбуватися як повна централізація регуляції, так й ізоляція серця від центральних впливів, унаслідок чого його функції починають визначатися, в основному, активністю автономного контуру регуляції [6]. На нашу думку, той чи інший розвиток подій може досить істотно залежати від сили і тривалості дії стресогенних умов. Зокрема показано, що в перебігу хронічного стресу функціональний стан структур головного мозку, які беруть участь у регуляції серцево-судинної системи, не є стаціонарним [1,3].

Мета дослідження

Проаналізувати зміни показників ВСР у перебігу хронічного стресу і при активації на його тлі ГАМК-системи мозку за допомогою гідазепаму [5].

Матеріал і методи

Експерименти здійснювали в трьох групах на нелінійних білих щурах-самцях відповідно до існуючих міжнародних вимог і норм гуманного відношення до тварин. На початку дослідження вони мали вагу 0,14 кг. Контрольних щурів утримували в стандартних умовах віварію протягом усього

дослідження. Тваринам інших груп протягом 21-го тижня створювали стресогенні умови суттєвим обмеженням життєвого простору - до 80-100 см² на одну особину. Щури одні з цих груп зазнавали тільки стресового впливу (стресова група). Тваринам іншої групи в перебігу стресового впливу вводили анксиолітик гідазепам у дозі 25 мг/кг/добу, який потенціює вплив ГАМК на її рецептори. Препарат вводили перорально вранці (8⁰⁰-10⁰⁰), натще, для чого розчиняли його в 1мл фізіологічного розчину. Тварини контрольної і стресової груп отримували таку ж кількість розчинника без препаратів.

Реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) проводили в підгрупах тварин, яких відбирали з досліджуваних груп через кожні 3 тижні протягом усього експерименту. ЕКГ у тварин реєстрували в стані залишкового кетамін-барбітуратного наркозу, за допомогою голчастих електродів від правої передньої і задньої лівої кінцівок (II стандартне відведення). Стандартний комплекс електрофізіологічного устаткування дозволяє зберігати записи в пам'яті ЕОМ із подальшим їх обчисленням із використанням пакету прикладних програм у складі "Mathcad 2001" (Інститут фізіології імені О.О.Богомольця, Київ).

Визначали показники геометричного аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР): моду (Mo), варіаційний розмах (Dx), амплітуду моди (AMo). Величини 100 послідовних кардіоінтервалів групували з інтервалом 0,005 с у діапазоні від 0,10 до 0,18 с (усього 16 діапазонів). Із метою оцінки змін центральної регуляції СР використовували спектральний аналіз ВСР. Аналізували потужності високочастотних HF (0,9-3,0 Гц), низько-

частотних LF (0,32-0,9Гц) і дуже низькочастотних VLF (0,18–0,32 Гц) компонентів спектра ВСП [1,2].

У відповідні тижні експерименту у тварин кожної підгрупи визначали середні значення аналізованих показників. Достовірність відмінностей між їх значеннями в різних експериментальних групах оцінювали за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05.

Обговорення результатів дослідження

Результати нашого дослідження показали, що в перебігу хронічного стресу в щурів відбувалися зміни показників геометричного і спектрального

аналізу ВСП, характер яких залежав від терміну перебування тварин у стресогенних умовах (рис. 1).

Через 3-6 тижнів експерименту в щурів стресової групи збільшувалися відносно контролю всі характеристики ВСП: Мо, АМо і Dх. Зазвичай вважають, що зростання Мо і Dх служить показником активації парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи (ВНС), а АМо – симпатичного її відділу [12-14]. Наші дані могли свідчити про те, що на початку дії стресогенних умов відбувалась активація регулюючих впливів на серце щурів, які реалізуються через обидва відділи ВНС.

Через 9-15 тижнів експерименту картина дещо змінювалась: Мо і Dх залишалися збільше-

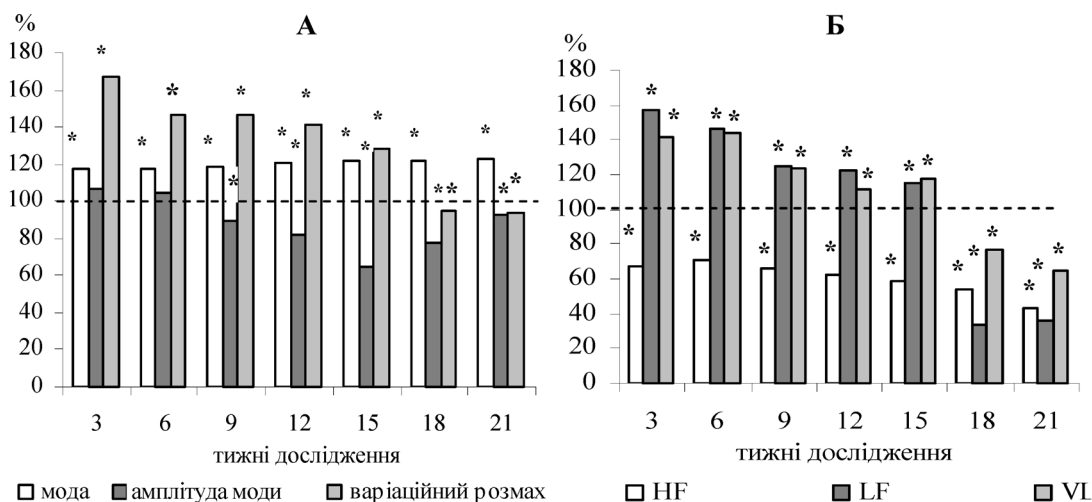


Рис. 1. Зміни показників геометричного (А) і спектрального (Б) аналізу ВСП щурів стресової групи відносно відповідних показників у тварин контрольної групи; зірочками позначені достовірні зміни показників

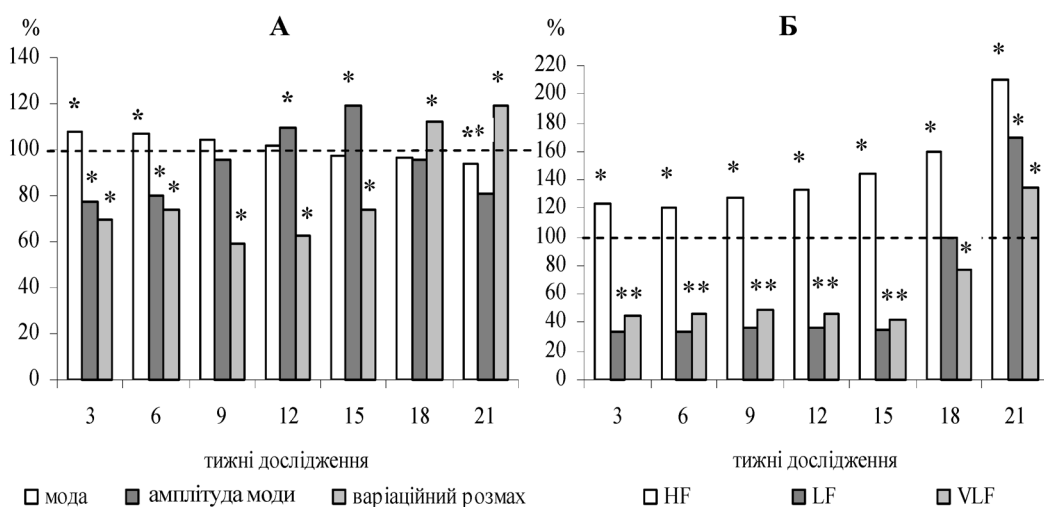


Рис. 2. Зміни показників геометричного (А) і спектрального (Б) аналізу ВСП щурів, які в перебігу хронічного стресу отримували гідазепам, відносно показників у тварин стресової групи. Позначення ті ж, що й на рис. 1

ними відносно контролю, тоді як АМо поступово зменшувалась, досягаючи мінімальних величин через 15 тижнів дослідження. Такі показники могли свідчити про поступове зменшення впливів, які реалізувалися через симпатичний відділ ВНС, і переважання парасимпатичних впливів у регуляції ритму серця. Наприкінці дослідження (через 18-21 тижнів) Мо кардіоінтервалів у щурів, які знаходились у стресогенних умовах, продовжувала зростати відносно контролю, а Dх істотно зменшився порівняно з попереднім періодом експерименту. АМо у щурів стресової групи залишалася зменшеною відносно її значень у цей період у контрольній групі тварин, однак вона підвищилася порівняно з величинами, що спостерігалися через 15 тижнів експерименту у тварин стресової групи.

Результати спектрального аналізу ВСР стресованих щурів представлені на рис. 1, Б, де показники щурів стресової групи виражені відносно відповідних значень у контрольній групі тварин. Видно, що впродовж хронічного стресу відбувалося поступове зменшення потужностей усіх частотних компонентів спектру ВСР, тобто загальна його потужність знижувалася. Варто відмітити, що на початку дослідження у тварин стресової групи була зменшена відносно контролю потужність тільки високочастотних хвиль (HF), тоді як потужності низькочастотних (LF) і дуже низькочастотних (VLF) перевищували контрольні значення. Через 9-15 тижнів експерименту описані зміни зберігалися, однак були менш вираженими. Через 18-21 тижнів експерименту потужності усіх частотних компонентів ВСР зменшувалися відносно контрольних значень.

Зміни показників спектрального аналізу ВСР у тварин стресової групи відносно контролю підтверджували припущення, зроблене нами на підставі її геометричного аналізу про те, що на початку дії стресогенних умов (через 3-6 тижнів), а також, у меншій мірі, через 6-15 тижнів стресу відбувалось зростання інтенсивності центральних регулюючих впливів на серце. Характер модуляції показників ВСР у тварин стресової групи наприкінці дослідження міг свідчити про істотне зменшення регулюючих впливів на серце, у результаті чого потужності всіх складових спектру ВСР понижувалися відносно контролю. Серцева діяльність стресованих тварин у цей термін спостереження могла визначатися переважно активністю автономного контуру регуляції, що відображалось у зростанні моди кардіоінтервалів й утворенні ригідного ритму.

Результати геометричного і спектрального аналізу ВСР щурів, які на тлі стресу отримували гідазепам, представлені на рисунках 2, А і Б відповідно.

Мода кардіоінтервалів у цих тварин через 3-6 тижнів експерименту не сильно відрізнялася від цього показника у тварин стресової групи, тобто мала більшу величину порівняно з контролем. Однак, на відміну від її значень протягом експерименту в щурів стресової групи, величина Мо у тварин «гідазепамової» групи залишалася стабільною протягом усього дослідження, тобто підсилення дії ГАМК гідазепамом у центральних структурах запобігало зростанню Мо протягом хронічного стресу. Та ж тенденція відмічалася щодо зміни АМо у тварин «гідазепамової» групи (динаміка цього показника на рис. 2 А, зумовлена змінами його значень у стресовій групі). Вона була зменшеною відносно її значень на початку і наприкінці стресового впливу (через 3-6 і 18-21 тижнів) та щодо показників контрольної групи, тоді як усередині дослідження – перевищувала величини цього показника в стресовій групі щурів.

Під впливом гідазепаму Dх зменшувався відносно показників, отриманих при некорегованому стресовому впливі, через 15 тижнів експерименту, тоді як через 18-21 тижнів ситуація змінювалася на протилежну.

Середньостатистичні результати показників спектрального аналізу ВСР тварин «гідазепамової» групи представлені на рисунку 2. Б показали, що на початку дослідження застосування гідазепаму призводило до зменшення потужностей обох низькочастотних компонентів (LF і VLF) і невеликого збільшення потужності високочастотної складової (HF) відносно їх значень у тварин стресової групи. Через 6-15 тижнів вказані зміни спектру ВСР щурів під впливом гідазепаму дещо посилювалася, а наприкінці дослідження відбувалось зростання потужностей усіх складових спектру ВСР і загальна потужність спектру ВСР відновлювалася до контрольних значень.

Отже, застосування гідазепаму сприяло усуненню таких змін показників геометричного аналізу ВСР при тривалому стресі, як поступове зростання Мо від початку до кінця дослідження, модуляції АМо і Dх відносно контролю, а також таких характеристик спектрального аналізу ВСР, як збільшення потужностей LF- і VLF-компонентів і зменшення загальної потужності спектру ВСР наприкінці дослідження. Показники ВСР у тварин, яким вводили гідазепам, відрізнялися від контрольних величин, однак наближались до них і ставали більш стабільними, ніж при некорегованому стресовому впливі. Це дозволило припустити, що одним із факторів визначення динаміки показників геометричного і спектрального аналізу ВСР у перебігу хронічного стресу могла бути недостатність центральних ГАМК-ергічних механізмів.

Висновки

1. У перебігу хронічного стресу зміни показників варіабельності серцевого ритму щурів залежали від терміну дії стресогенних умов.

2. Зміни показників варіабельності серцевого ритму щурів на початку дослідження свідчили про централізацію регуляції серцевого ритму, прояви якої поступово зменшувалися по мірі розвитку стрес-реакції.

3. Застосування гідазепаму на тлі хронічного стресу сприяло стабілізації показників геометричного аналізу ВСР щурів і наближенню спектральних її характеристик до контрольних значень.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення варіабельності серцевого ритму як показника інтимних механізмів формування генералізованного адаптаційного синдрому.

Література. 1. В'язовська О.В. Вплив емоційного стресу на церебральну нейродинаміку та варіабельність серцевого ритму щурів / Автореф. дис. .к. б. н.: Харків, 2008. – 34 с. 2. Курьянова Е.В. К вопросу о применении спектральных и статистических параметров вариабельности сердечного ритма для оценки нейровегетативного состояния организма в эксперименте / Курьянова Е.В. // Бюллетень СО РАМН. – 2009. - № 6 (140). – С. 30 - 38. 3. Ляшенко В.П. Динаміка характеристик електричної активності трофо- і ерготропної зон гіпоталамусу щурів у перебігу довгохронічного емоційного стресу / Ляшенко В.П., Мельникова О.З., Горковенко А.В. та ін. [всього 5 авторів] // Нейрофізіолог./ Neurophysiol. – 2007. –Т. 39, № 1. – С. 69-80. 4. Майоров О.Ю. Оценка напряжения систем регуляции работы сердца в условиях моделирования эмоционального стресса у крыс / Майоров О.Ю., Вязовская О.В. // Эксп. и клин. мед. – 2007. - № 1. – С. 53-58. 5. Фармакотерапія в неврології і психіатрії / [Пер. с англ. под ред. Энна С.Д., Койла Дж. Т. – М.: ООО «Мед. инф. агент.», 2007. – С. 13-194. 6. Angela J. Gripo Stress, depression, and cardiovascular dysregulation; a review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models / Gripo Angela J., Johnson Alan Kim // Stress. – 2009. –V. 12, № 1. – P. 1 - 21. 7. Baruscotti M. Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker («funny») current / Baruscotti M., Bucchi A., DiFrancesco D. // Pharmacol. Ther. – 2005. – V. 107, №1. – P. 59 – 79. 8. McEwen Bruce S. Central effects of stress hormones in health and disease: understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators / McEwen Bruce S. // Eur. J. Pharmacol. – 2007. – V. 583, №2-3. – P. 174-185.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА КРЫС ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ГИДАЗЕПАМА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

О. З. Мельникова

Резюме. Исследовали показатели геометрического и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) крыс во время длительного стресса и применения на его фоне гидазепам. Установлено, что изменения показателей ВСР при стрессе зависели от продолжительности действия стрессогенных условий. Динамика этих изменений состояла в постепенном уменьшении выявленной в начале исследования централизации управления сердечной деятельностью, в конце эксперимента происходило угнетение спектра ВСР животных. Применение на фоне стресса гидазепам нивелировало проявления указанной централизации, что способствовало стабилизации показателей геометрического анализа ВСР и восстановлению её спектральных характеристик в конце исследования.

Ключевые слова: ВСР, хронический стресс, гидазепам.

THE CHANGES OF HEART RATE VARIABILITY INDEXES IN RATS CAUSED BY GIDAZEPAM APPLICATION AGAINST A BACKGROUND CHRONIC STRESS

O. Z. Melnikova

Abstract. The geometrical and spectral analysis indexes of heart rate variability (HRV) in rats were investigated during the chronic stress and gidazepam application against a background stress. It was stated that the changes of HRV indexes during stress depended on the term of action of stressful conditions. The dynamics of these changes consisted of the gradual diminishing of centralization of cardiac activity regulation educed at the beginning of research, at the end of the research depression of HRV spectrum took place. Gidazepam application against a background stress removed the displays of such centralization that assisted stabilizing geometrical analysis indexes of HRV and proceeding in its spectral descriptions at the end of the research.

Key words: HRV, chronic stress, gidazepam.

Zaporizhzhya State Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol.12, №1 (43). - P.212-215.

Надійшла до редакції 07.02.2013

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© О. З. Мельникова, 2013