

УДК 612.08:57

О. З. Мельнікова, В. П. Ляшенко, Г. О. Задорожна,
Т. Г. Чаус, Ю. М. Сніжковська, Я. О. Лучка

*Запорізький державний медичний університет
Дніпропетровський національний університет ім. Олесь Гончара
Дніпропетровський державний аграрний університет*

ВПЛИВ ТРИВАЛОГО СТРЕСУ НА РЕГУЛЯЦІЮ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ЩУРІВ

За даними електрокардіографії оцінювали вплив тривалого стресу на варіабельність серцевого ритму щурів, яка відображує особливості його регуляції. Проаналізовано показники кореляційної ритмограми та варіаційної пульсограми тварин контрольної та стресової груп. Зміни досліджених показників залежали від тривалості стресового впливу та могли відповідати різним стадіям стрес-реакції організму.

О. З. Мельникова, В. П. Ляшенко, Г. А. Задорожная,
Т. Г. Чаус, Ю. Н. Снежковская, Я. А. Лучка

*Запорожский государственный медицинский университет
Днепропетровский национальный университет им. Олесь Гончара
Днепропетровский государственный аграрный университет*

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НА РЕГУЛЯЦИЮ СЕРДЕЧНОГО РИТМА КРЫС

По данным электрографии оценивали влияние длительного стресса на вариабельность сердечного ритма крыс, которая отражает особенности его регуляции. Проанализированы показатели корреляционной ритмограммы и вариационной пульсограммы животных контрольной и стрессовой групп. Изменения исследуемых показателей зависели от длительности стрессового воздействия и могли соответствовать различным стадиям стресс-реакции организма.

O. Z. Melnikova, V. P. Lyashenko, G. A. Zadorozhna,
T. G. Chaus, Y. N. Snezhkovskaya, Y. A. Luchka

*Zaporizhzhya State Medical University
Oles' Honchar Dnipropetrovsk National University
Dnipropetrovsk State Agrarian University*

INFLUENCE OF LONG-LASTING STRESS ON THE REGULATION OF RATS' HEART RATE

The influence of long-lasting stress on rats' heart rate variability, which reflects its regulation features, was estimated using electrocardiography data. The indices of correlation rhythmogram and variation pulsogram were analyzed in control and stressed animals. It was discovered that changes of studied indices depended on the duration of stress influence and could correspond to the different stages of stress-reaction of an organism.

Вступ

При стресовому впливі відбуваються певні адаптаційно-трофічні процеси, які регулюються нервово-гуморальними впливами та перебудовують функціонування клітин, органів та їх систем для збереження гомеостазу та пристосування організму [11]. Наслідок здійснення регуляції в організмі – коливання показників багатьох біологічних процесів, зокрема варіабельність серцевого ритму (ВСР) людини та тварин, яка відображує періодичні зміни частоти серцевих скорочень [1; 10].

У нормі частоту скорочень серця визначає активність синоатріального вузла, що являє собою центр автоматії першого порядку та може розглядатись як індикатор вищих рівнів керування, розташованих у головному мозку, включаючи кору головного мозку, та гуморальних впливів [1–7; 15; 16]. Тобто в цілому регуляція серцевого ритму – багатоконтурна, нелінійна, ієрархічна, що відображається у ВСР навіть у відносно постійних умовах. Вважають, що за різноманітних впливів на організм зміни відбуваються в усіх її ланках, наслідком чого є модуляція ВСР. Існують певні межі нормальної ВСР, вихід за них несприятливий для організму: істотне зменшення ВСР може вказувати на недостатність процесів регуляції, а суттєве збільшення – про їх гіперактивність [10]. Тому оцінка показників ВСР при тривалому стресі може сприяти отриманню нових даних щодо стану процесів регуляції у таких умовах, перебігу адаптаційно-трофічних процесів протягом різних фаз стрес-відповіді та відносно патогенної дії такого стресу на живі організми [11].

Мета нашої роботи – на основі отриманих за даними електрокардіографії показників ВСР (кореляційної ритмограми та варіаційної пульсограми) оцінити вплив тривалого стресу на регуляцію серцевого ритму щурів.

Матеріал і методи досліджень

Експерименти здійснювали на нелінійних білих щурах-самцях відповідно до існуючих міжнародних вимог і норм гуманного ставлення до тварин. На початку дослідження щури мали вагу 125–140 г. Їм створювали загальноприйняті санітарно-гігієнічні умови, раціон і режим пиття [8].

Контрольних тварин ($n = 24$) утримували у стандартних умовах протягом усього експерименту. Щурам другої групи ($n = 21$) протягом 21-го тижня створювали стресову зооконфліктну ситуацію шляхом обмеження життєвого простору до 80–100 см² на одну особину. Для цього до стандартної клітки розміром 0,3 x 0,5 м, де повинно утримуватись 2–3 тварини, розміщували 20–22 щури.

Відведення ЕКГ проводили у підгрупах із трьох тварин, відібраних із контрольної та стресової групи через 3, 15 і 21 тиждень дослідження. Фіксацію тварини у стереотаксичному приладі проводили після внутрішньочеревинного уведення 20 мг/кг кетаміну та 50 мг/кг тіопенталу натрію. Електрокардіограму (ЕКГ) щурів реєстрували за допомогою голчатих електродів від передньої правої до задньої лівої кінцівок, що відповідало II стандартному відведенню ЕКГ. Запис і цифрове перетворення сигналу ЕКГ проводили з використанням аналого-цифрового перетворювача, який було з'єднано з комп'ютером. Тривалість кожного запису ЕКГ щурів становила 1 хвилину.

Аналізували тривалість інтервалу між двома послідовними зубцями R (R - R -інтервалу). За даними 100 кардіоінтервалів будували кореляційну ритмограму (КРГ) – скатерограму, яка являє собою двовимірне відображення ритму серця. Для побудови КРГ у декартовій системі координат наносили крапки. Ординатою кожної з них була тривалість кожного попереднього інтервалу R - R , а абсцисою – тривалість кожного наступного інтервалу.

Наступний показник ВСР у наших дослідженнях – варіаційна пульсограма. Для її побудови аналізували вибірку із 100 кардіоінтервалів, які групували з кроком у 0,005 с в діапазоні від 0,10 до 0,18 с (усього 16 діапазонів). По осі абсцис відкладали тривалість інтервалів $R-R$ (с), по осі ординат – кількість інтервалів із певною тривалістю (%). За графіками варіаційної пульсограми визначали такі показники: моду, варіаційний розмах, амплітуду моди.

Мода являла собою значення $R-R$ -інтервалу, що найчастіше зустрічалось у записах ЕКГ. Її використовували як показник домінуючого рівня функціонування синусового вузла. Варіаційний розмах, який розраховували як різницю між максимальним і мінімальним значеннями $R-R$, відображав ступінь варіабельності значень кардіоінтервалів і тонус, в основному, парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. Показником мобілізуючого впливу симпатичного відділу вегетативної системи та стабілізуючого ефекту централізації управління ритмом серця слугувала амплітуда моди, тобто відсоток кардіоінтервалів, що відповідали діапазону тривалостей $R-R$, в якому знаходилось значення моди [1–7; 10].

У кожній групі тварин у відповідні тижні експерименту обчислювали середні значення показників, що досліджували, їх помилки. Достовірність відмінностей між показниками щурів різних груп оцінювали за t -критерієм Стьюдента при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

За даними КРГ, у тварин контрольної групи (рис. 1) спостерігався досить правильний серцевий ритм, про що свідчило розташування основної сукупності крапок поблизу бісектриси. Протягом усього експерименту скатерограма мала вигляд стислої хмарки, що могло свідчити з урахуванням її лівобічного положення в системі координат про превалювання симпатикотонічного типу регуляції серцевого ритму. Це спостереження відповідало загальним уявленням [6; 14], а в наших експериментах підтверджувалось даними варіаційної пульсограми. Вони свідчили, що через 3–6 тижнів від початку експерименту найчастіше зустрічались значення $R-R$ інтервалів у діапазоні 0,120–0,124 с, при цьому мода у середньому дорівнювала $0,122 \pm 0,006$ с. Варіаційний розмах інтервалів $R-R$, який відображав ступінь варіабельності ритму серця, на цьому етапі дослідження становив $0,010 \pm 0,001$ с, амплітуда моди – $77,4 \pm 4,0$ %. Через 15 тижнів дослідження діапазон, в якому опинялася більшість кардіоінтервалів, і значення моди майже не змінювались, зменшувався варіаційний розмах, а амплітуда моди зростала до $86,9 \pm 4,5$ %. Із продовженням терміну експерименту до 21 тижня частота серцевих скорочень щурів контрольної групи мала тенденцію до зниження, що відповідало збільшенню тривалості кардіоінтервалів. Значення моди через 21 тиждень експерименту дорівнювало $0,127 \pm 0,005$ с при амплітуді моди – $80,2 \pm 2,0$ %. Такі зміни стану автономної нервової регуляції щурів контрольної групи могли відображати певні адаптаційно-трофічні процеси, пов'язані з тривалим утриманням тварин у лабораторних умовах і спостерігатися у тварин цього виду в природних умовах протягом такого самого терміну їх життя [7].

За умов моделювання стресової ситуації показники ВСР тварин суттєво змінювались (рис. 2). Через три тижні експерименту на КРГ спостерігали досить стислу хмарку, в якій точки розташовувалися рівномірно. Відносно її положення порівняно із скатерограмою контрольних тварин спостерігалась тенденція до зміщення вправо та вгору, тобто вже через 3 тижні впливу стресу підвищувався тонус парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи.

Через 15 тижнів дії стресогенних умов скатерограма зміщувалась вгору та вправо, як порівняно з попереднім періодом дослідження, так і відносно її розміщення у той самий тиждень у контрольній групі тварин. У ній спостерігався значний розкид точок, що могло свідчити про активацію обох відділів вегетативної нервової системи. До 21-го тижня дослідження значення кардіоінтервалів ще зростали, однак ступінь їх варіабельності зменшувався відносно попереднього періоду дослідження.

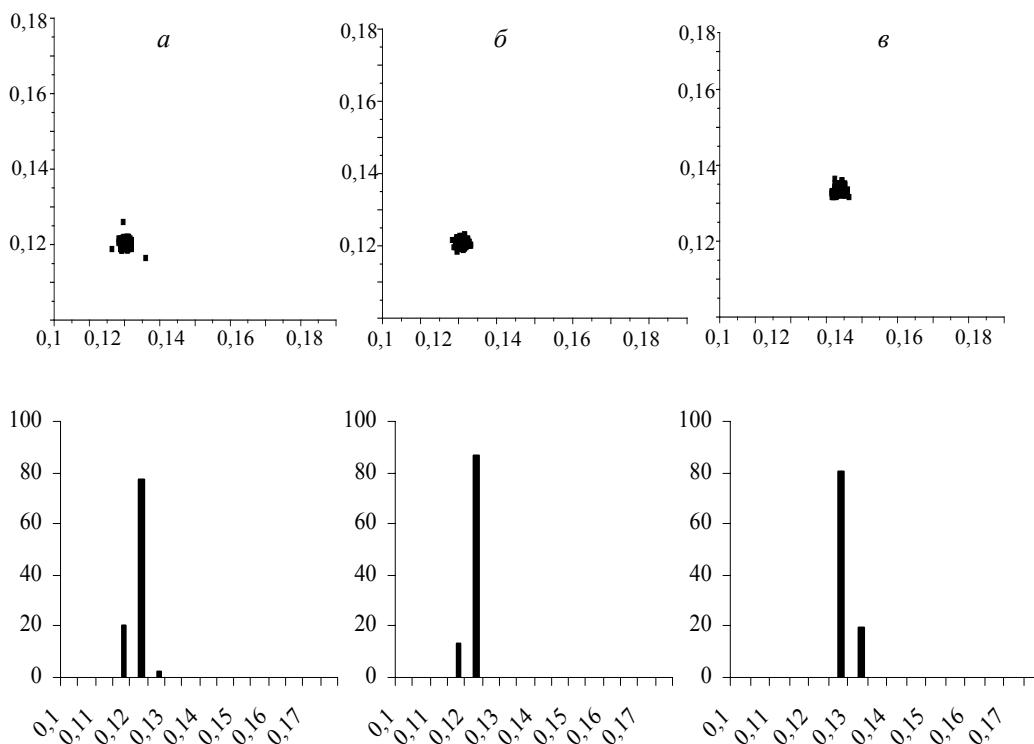


Рис. 1. Типові кореляційні ритмограми (угорі) та варіаційні пульсограми (внизу) щурів контрольної групи через 3 (а), 15 (б) і 21 (в) тиждень дослідження:
 по осі абсцис і ординат – значення $R-R$ інтервалів (с); на пульсограмі по осі абсцис – діапазон $R-R$ інтервалів (с), по осі ординат – відносна кількість $R-R$ інтервалів певного діапазону серед досліджених кардіоінтервалів (%)

За даними варіаційної пульсограми від 3-го до 21-го тижня досліджень суттєво підвищувалося значення моди (з $0,134 \pm 0,07$ до $0,178 \pm 0,08$ с), але амплітуда моди була найвищою з початку експерименту ($73,1 \pm 3,0$ %). У щурів стресової групи через 3–6 тижнів дослідження мобілізувальний вплив симпатичного відділу вегетативної нервової системи та ступінь централізації управління ритмом серця були найвищими порівняно з іншими періодами спостереження.

Найбільший варіаційний розмах інтервалів $R-R$ у щурів, які перебували в умовах моделювання стресової ситуації, спостерігався протягом 15-го тижня експерименту та дорівнював $0,015 \pm 0,010$ с. Цей термін у межах нашого дослідження відповідав формуванню стадії резистентності. Збільшення варіабельності серцевого ритму в цей час могло забезпечувати надійність регуляції хронотропної функції серця [5; 10].

Через 21 тиждень ступінь варіабельності $R-R$ інтервалів зменшувалась порівняно з попереднім періодом, зростала амплітуда моди. Однак, ураховуючи збільшення три-

валості кардіоінтервалів, можна зробити висновок про переважання парасимпатичних впливів на серцевий ритм у третій стадії стрес-реакції організму.

Результати наших дослідів свідчать, що при тривалому стресі відбувалось уповільнення серцевого ритму порівняно з контрольними тваринами, яке посилювалось при збільшенні тривалості експерименту. Ми вважаємо, що це було наслідком поступового зсуву вегетативного балансу організму у бік парасимпатичного типу регулювання та зменшення ступеня централізації управління серцевим ритмом тварин, яке могло бути пов'язаним з активацією центральних стрес-лімітувальних систем мозку. Як правило, при дослідженні ВСР за умов стресового впливу дослідники отримують збільшення частоти серцевих скорочень [1; 5–7]. Однак порівняно з указаними даними ми одержали її більші значення навіть у контрольних тварин, що, очевидно, зумовлювало можливість змін тільки у бік зменшення. У багатьох дослідженнях показано, що зміни показників життєдіяльності при стресовому впливі істотно залежать від їх вихідної величини [12]. Як правило, у дослідженнях вивчали вплив гострого стресового навантаження на ВСР [6], тоді як у наших експериментах до 3-го тижня могли відбуватись адаптивні зміни, що проявлялися в уповільненні ритму серця. З іншого боку, встановлено, що при стресовому впливі можливе як збільшення, так і зменшення частоти серцевих скорочень, залежно від того, який тип адаптивної поведінки вони забезпечують [13].

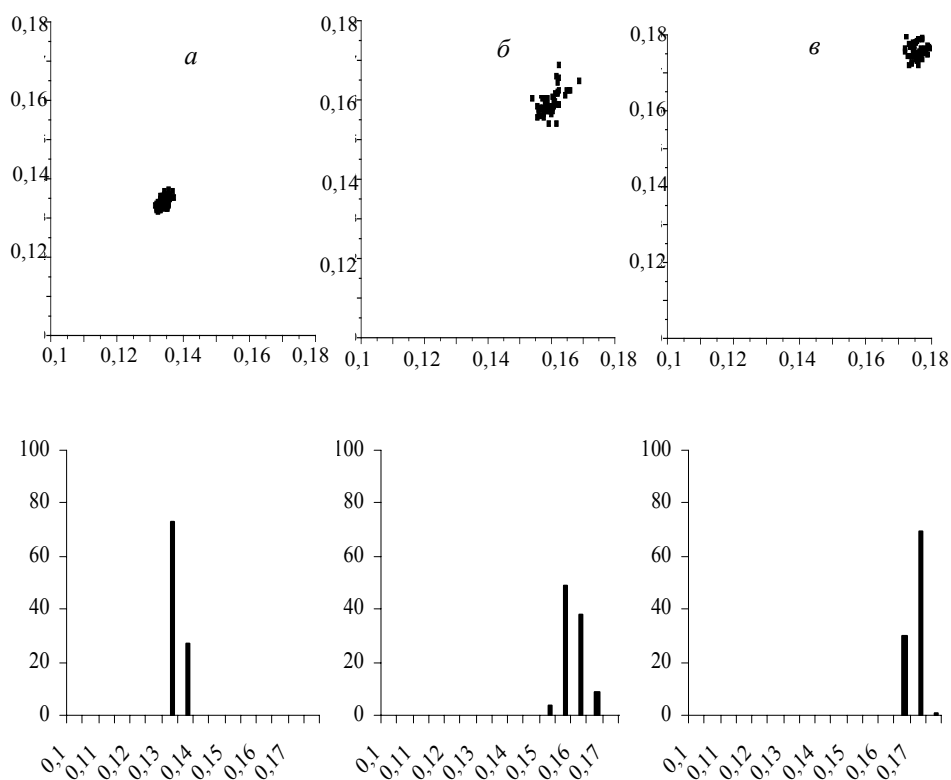


Рис. 2. Типові кореляційні ритмограми (угорі) і варіаційні пульсограми (внизу) щурів, які перебували в умовах зооконфліктної ситуації, через 3 (а), 15 (б) і 21 (в) тиждень дослідження: позначення див. рис. 1

Модуляція ВСР під впливом стресового навантаження в наших експериментах відбувалась у три фази. Протягом першої спостерігалось тільки уповільнення частоти

серцевих скорочень. Амплітуда моди залишалась високою, як у тварин контрольної групи, а варіаційний розмах зменшувався, що свідчило про активний стан обох відділів вегетативної нервової системи з переважанням симпатичної активації при суттєвій мірі централізації управління серцевим ритмом. Протягом другої – значно зменшувалась амплітуда моди, зростав варіаційний розмах і розкид точок у скатерограмі, що могло відображати посилення тону парасимпатичного відділу та активацію стреслімітувальних систем мозку, що зменшували вплив центральної нервової системи на серцевий ритм тварин. Протягом третьої фази зменшувалась не тільки частота скорочень серця, а і ВСР, порівняно з попереднім періодом. Це могло свідчити про переважання височастотних впливів на синоатріальний вузол серця, які пов'язані з автономним контуром регуляції його ритму через блукаючий нерв.

Фізіологічне значення вказаної динаміки ВСР протягом експерименту стає зрозумілим, якщо враховувати, що симпатичні впливи забезпечують мобілізацію всіх ресурсів організму для подолання стресогенних умов, тоді як активація парасимпатичного відділу має обмежувати всі зміни в організмі на певному рівні, зберігаючи їх адаптивне значення [1–3; 9]. Те саме стосується поступового зменшення централізації управління серцевим ритмом, очевидно, внаслідок активації стреслімітувальних систем мозку. Зменшення ВСР у тварин стресової групи наприкінці дослідження могло мати несприятливе значення відповідно [10] та нашим дослідом, що продемонстрували збільшення ВСР у фазу адаптації.

Висновки

При тривалому стресі відбуваються зміни регуляції серцевого ритму, які можуть відповідати різним фазам стрес-реакції організму. У міру збільшення строку дії стресогенних умов відбувається зменшення централізації управління серцевим ритмом, яке може бути наслідком активації стреслімітувальних систем мозку, і збільшення ролі парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи.

Бібліографічні посилання

1. **Баевский Р. М.** Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кирилов, С. З. Клецкин. – М., 1984. – С. 8–15.
2. **Баевский Р. М.** Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берснева. – М., 1997. – 187 с.
3. **Баевский Р. М.** Научно-теоретические основы использования анализа variability сердечного ритма для оценки степени напряжения регуляторных систем организма // Компьютерная электрокардиография на рубеже XX–XXI столетий. Тез. Междунар. симпозиум. – М., 1999. – С. 116.
4. **Березный Е. А.** Практическая кардиоритмография / Е. А. Березный, А. М. Рубин. – СПб. : НПО «Нео», 1997. – 120 с.
5. **Вариабельность** ритма сердца: представления о механизмах / С. А. Котельников, А. Д. Ноздрачев, М. М. Одинак и др. // Физиология человека. – 2002. – Т. 28, № 1. – С. 130–143.
6. **Курьянова Е. В.** Вариабельность сердечного ритма самцов и самок нелинейных крыс и ее изменения при блокаде синтеза катехоламинов / Е. В. Курьянова, Д. Л. Теплый // Бюллетень СО РАМН. – 2009. – № 6 (140). – С. 38–42.
7. **Курьянова Е. В.** Половые и возрастные особенности хронотропной функции сердца крыс при десимпатизации и введении витамина E // Тр. I Междунар. форума «Актуальные проблемы современной науки». Естественные науки. – Ч. 29, Биология. – Самара, 2005. – С. 54–57.
8. **Лабораторные животные:** разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, Е. А. Западнюк, Е. А. Захария и др. – К. : Вища школа, 1983. – 383 с.

9. **Меерсон Ф. З.** Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца / Ф. З. Меерсон, И. Ю. Малышев. – М. : Наука, 1993. – 159 с.
10. **Попов В. В.** Вариабельность сердечного ритма: возможности применения в физиологии и клинической медицине / В. В. Попов, Л. Н. Фрицше // Украинський медичний часопис. – № 2 (52). – С. 24–31.
11. **Пшенникова М. Г.** Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Актуальные проблемы патофизиологии. – М., 2001. – 424 с.
12. **Пшенникова М. Г.** Врожденная эффективность стресс-лимитирующих систем как фактор устойчивости к стрессорным повреждениям // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34, № 3. – С. 55–67.
13. **Симонов П. В.** Эмоциональный мозг. – М. : Наука, 1981. – С. 69–74.
14. **Уманский В. Я.** Тонус вегетативной регуляции у лабораторных крыс в свете технологии спектрального анализа вариабельности сердечного ритма / В. Я. Уманский, И. А. Хрипаченко, И. И. Зинкович // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2003. – Т. 12, № 1. – С. 65–72.
15. **Aubert A. E.** Neurocardiology: The benefits of irregularity. The basics of methodology, physiology and current clinical applications / A. E. Aubert, D. Ramaekers // Acta cardiol. – 1999. – Vol. 5, N 3. – P. 107–120.
16. **Heart rate variability.** Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. – 1996. – Vol. 17, N 3. – P. 354–381.

Надійшла до редколегії 30.01.2011